



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 12923

BUENOS AIRES, 18 NOV. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012023-16-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TORIMIBE 10/10 - 20/10 / ATORVASTATIN - EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATIN CALCICO (equivalente a 10,00 mg de Atorvastatin) 10,34 mg - EZETIMIBE 10,00 mg; ATORVASTATIN CALCICO (equivalente a 20,00 mg de Atorvastatin) 20,68 mg - EZETIMIBE 10,00 mg; aprobada por Certificado N° 54.307.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un

GP
ESV

1



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 12923

certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TORIMIBE 10/10 - 20/10 / ATORVASTATIN - EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATIN CALCICO (equivalente a 10,00 mg de Atorvastatin) 10,34 mg - EZETIMIBE 10,00 mg; ATORVASTATIN CALCICO (equivalente a 20,00 mg de Atorvastatin) 20,68 mg - EZETIMIBE 10,00 mg, aprobada

UP
ESN



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 12923

por Certificado N° 54.307 y Disposición N° 0687/08, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 190 a 240, para los prospectos y de fojas 175 a 189, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0687/08 los prospectos autorizados por las fojas 190 a 206 y la información para el paciente autorizada por las fojas 175 a 179, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.307 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012023-16-8

DISPOSICIÓN N° 12923

JFS


Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP

ESV



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **129.23** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.307 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TORIMIBE 10/10 - 20/10 / ATORVASTATIN - EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATIN CALCICO (equivalente a 10,00 mg de Atorvastatin) 10,34 mg - EZETIMIBE 10,00 mg; ATORVASTATIN CALCICO (equivalente a 20,00 mg de Atorvastatin) 20,68 mg - EZETIMIBE 10,00 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0687/08.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-016210-07-8.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 0687/08.-	Prospectos de fs. 190 a 240, corresponde desglosar de fs. 190 a 206. Información para el paciente de fs. 175 a 189, corresponde desglosar de fs. 175 a 179.-

SP

ESV



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 54.307 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

18 NOV. 2016

Expediente Nº 1-0047-0000-012023-16-8

DISPOSICIÓN Nº

12923

JFS

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP

ESV

18 NOV. 2016

12923



Proyecto

Información para el paciente

TORIMIBE 10/10 - 20/10

ATORVASTATIN

EZETIMIBE

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si tiene cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

¿Que contiene TORIMIBE?

TORIMIBE es la combinación de dos sustancias:

- *atorvastatin*, perteneciente a un grupo de medicamentos denominados estatinas o inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa, usada para regular la cantidad de lípidos (colesterol) en la sangre.
- *ezetimibe*, perteneciente a una clase de medicamentos llamados reductores del colesterol, usado para evitar la absorción del colesterol en el intestino.

¿En qué pacientes está indicado el uso de TORIMIBE?

TORIMIBE está indicado en combinación con dieta para:

- Tratamiento frente a la falla terapéutica de la monoterapia con atorvastatin o ezetimibe, o para reducir la dosis diaria de atorvastatin, con mantenimiento de la respuesta terapéutica.
- Tratamiento adyuvante de la dieta para la reducción de los niveles elevados de colesterol total (CT), lipoproteína de baja densidad-colesterol (LDL-C), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) y el colesterol de lipoproteínas de no-HDL; y para el incremento de la lipoproteína de alta densidad-colesterol (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y en la dislipidemia mixta.
- Reducir los niveles elevados de CT y LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) como adyuvante de otros tratamientos hipocolesterolemiantes o en caso de no disponer de estos tratamientos.
- Prevención de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndromes coronario agudo (SCA), estén o no previamente tratados con una estatina.

¿En qué casos no debo tomar TORIMIBE?

No debe tomarlo si usted:

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
Co-director Técnico
Matrícula N°12627

ESV



- Sufre alergia (hipersensibilidad) a atorvastatin, ezetimibe o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional").
- Padece enfermedad hepática activa.
- Está embarazada.
- Se encuentra amamantando.
- Es una mujer en edad fértil y no utiliza medidas anticonceptivas apropiadas.

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, usted debe informarle si:

- Padece dolor muscular o debilidad, en particular si se acompaña de malestar o fiebre.
- Presenta antecedentes de enfermedad hepática.
- Consume alcohol habitualmente.
- Ha sufrido recientemente un ACV o un accidente isquémico transitorio.
- Esta bajo tratamiento con ketoconazol, espironolactona o cimetidina.
- Presenta falta de aire, tos no productiva, fatiga, pérdida de peso y fiebre.
- Presenta antecedentes de niveles altos de glucosa en sangre.

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?

Sí, debe informarle si está embarazada o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. En especial infórmele si está bajo tratamiento con:

- Fibratos (como clofibrato, fenofibratos, gemfibrozil), ciclosporina, antibióticos de la familia de los macrólidos (como eritromicina, claritromicina), niacina, antifúngicos azólicos (como fluconazol, itraconazol), colchicina, inhibidores de la proteasa (boceprevir, telaprevir, tipranavir, ritonavir).
- Antiácidos que contengan hidróxidos de magnesio y aluminio.
- Digoxina.
- Amiodarona.
- Acido fusídico.
- Colestiramina.
- Fenitoína, rifampicina.
- Anticoagulantes (como warfarina o fluindiona).
- Anticonceptivos orales (etinil estradiol y norgestrel).

¿Debo realizarme controles antes o durante el tratamiento con TORIMIBE?

Sí, además de los controles habituales, su médico le solicitará controles periódicos de laboratorio.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Firma: Marcelo G. Tassone
Co-director Técnico
Matrícula N°12627

ESN



¿Qué dosis debo tomar de TORIMIBE y por cuánto tiempo?

El tratamiento suele ser de un comprimido de 10 mg de atorvastatina/ 10 mg de ezetimibe al día ó un comprimido de 20 mg de atorvastatina/ 10 mg de ezetimibe al día.

Debe tomar una vez al día la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de TORIMIBE?

No, no es necesario modificar la dosis de TORIMIBE si usted padece insuficiencia renal.

¿Si padezco problemas de hígado, es necesario modificar la dosis de TORIMIBE?

Sí, si usted padece insuficiencia hepática leve no es necesario modificar la dosis. Si usted padece insuficiencia hepática moderada a severa el uso de TORIMIBE no está recomendado.

¿En los pacientes ancianos es necesario modificar la dosis de TORIMIBE?

No, en los pacientes ancianos no es necesario modificar la dosis de TORIMIBE.

¿Cómo debo tomar TORIMIBE?

Los comprimidos de TORIMIBE deben tomarse enteros, antes o después de las comidas.

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento de TORIMIBE?

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de TORIMIBE?

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde; en caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis de TORIMIBE mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada de TORIMIBE, consulte a su médico.

En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) o del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

¿Debo adoptar alguna precaución con alimentos o bebidas durante el tratamiento con TORIMIBE?

Sí, debe tener precaución con la ingesta de jugo de pomelo, ya que su administración durante el tratamiento con TORIMIBE puede producir un aumento de la concentración de atorvastatin en sangre.

¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con TORIMIBE?

Como todos los medicamentos, TORIMIBE puede causar efectos indeseables en algunos pacientes.

Los efectos indeseables que se han observado con mayor frecuencia con la combinación, incluyen: diarrea, mialgia.

Otros efectos indeseables observados con menor frecuencia, incluyen: gripe, depresión, insomnio, trastornos del sueño, mareos, disgeusia (pérdida del sentido de lo sabores), dolor de cabeza, parestesia (sensación de adormecimiento en cualquier parte del cuerpo), sofocos, disnea (falta de aire), malestar, distensión y dolor abdominal, constipación, dispepsia (náuseas, pesadez y dolor de estómago después de las comidas), flatulencia, deposiciones frecuentes, gastritis, náuseas, molestias estomacales, acné, urticaria, mialgia (dolor

ESV

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
Co-director Técnico
Matricul. N° 12627

12923



BALIARDA S.A.



muscular), artralgia (dolor en las articulaciones), dolor de espalda, fatiga y debilidad muscular, espasmos musculares, dolor en las extremidades, astenia (debilidad general), fatiga, malestar general, edema, aumento de peso.

Si usted presenta cualquier otro efecto adverso no mencionado aquí, consulte a su médico.

¿Cómo debo conservar TORIMIBE?

Debe conservarse a una temperatura no superior a los 30°C, preferentemente en su envase original y protegido de la humedad.

No utilice TORIMIBE después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y otros medicamentos fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN ADICIONAL

TORIMIBE 10/10 contiene: Atorvastatin cálcico (Equivalente a 10,00 mg de Atorvastatin) 10,34 mg, Ezetimibe 10,00 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, lauril sulfato de sodio, almidón glicolato de sodio, estearil fumarato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol.

TORIMIBE 20/10 contiene: Atorvastatin cálcico (Equivalente a 20,00 mg de Atorvastatin) 20,68 mg, Ezetimibe 10,00 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, lauril sulfato de sodio, almidón glicolato de sodio, estearil fumarato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol.

Contenido del envase

TORIMIBE 10/10: envases con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

TORIMIBE 20/10: envases con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de TORIMIBE en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 54307

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
Co-director Técnico
Matrícula N°12627

ESV

12923



BALIARDA S.A.



Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

ESV

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
Co-director Técnico
Matricula N°12627

12923



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto
TORIMIBE10/10 - 20/10
ATORVASTATIN
EZETIMIBE
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de Torimibe 10/10 contiene:

Atorvastatin cálcico (Equivalente a 10,00 mg de Atorvastatin) 10,34 mg, Ezetimibe 10,00 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, lauril sulfato de sodio, almidón glicolato de sodio, estearil fumarato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol.

Cada comprimido recubierto de Torimibe 20/10 contiene:

Atorvastatin cálcico (Equivalente a 20,00 mg de Atorvastatin) 20,68 mg, Ezetimibe 10,00 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, lauril sulfato de sodio, almidón glicolato de sodio, estearil fumarato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Hipolipemiente. Inhibición selectiva de la absorción intestinal del colesterol y esteroides vegetales relacionados y de la síntesis endógena de colesterol. (Cód. ATC: C10BA05)

INDICACIONES

Hipercolesterolemia:

- Indicado frente a la falla terapéutica de la monoterapia con atorvastatin o ezetimibe, o para reducir la dosis diaria de atorvastatin, con mantenimiento de la respuesta terapéutica.
- Adyuvante de la dieta para la reducción de los niveles elevados de colesterol total (CT), lipoproteína de baja densidad-colesterol (LDL-C), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) y el colesterol de lipoproteínas de no-alta densidad (no-HDL-C); y para el incremento de la lipoproteína de alta densidad-colesterol (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y en la dislipidemia mixta (Fredrikson tipos II a y II b).

ESV

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
Co-director Técnico
Matrícula N°12627



- Reduce los niveles elevados de CT y LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) como adyuvante de otros tratamientos hipocolesterolemiantes (como aféresis de LDL) o en caso de no disponer de estos tratamientos.

Prevención de enfermedad vascular:

Prevención de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndromes coronario agudo (SCA), estén o no previamente tratados con una estatina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLÓGICA

Torimibe contiene ezetimibe y atorvastatin, dos agentes hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios.

Atorvastatin es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de la velocidad y responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de esteroides, incluido el colesterol.

El colesterol y los triglicéridos circulan en la sangre formando parte de complejos lipoproteicos. En el hígado triglicéridos y colesterol son incorporados a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) para luego ser liberados a plasma y ser distribuidos a los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se forman a partir de las VLDL y son metabolizadas principalmente a través de los receptores de gran afinidad por LDL.

Atorvastatin disminuye los niveles plasmáticos de colesterol y lipoproteínas por inhibición de la síntesis de colesterol en hígado y mediante el aumento del número de receptores de LDL en la superficie de las células mejora la captación y el catabolismo de las LDL.

En estudios realizados sobre pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota y homocigota, hipercolesterolemia no familiar y dislipidemia mixta, incluidos pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente, se ha demostrado que el atorvastatin reduce el colesterol total, VLDL- colesterol, colesterol - LDL, apolipoproteína B y triglicéridos, produce un aumento variable dosis-dependiente del colesterol - HDL y la apolipoproteína A-1.

Atorvastatin también es efectivo en reducir el LDL-colesterol en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y en reducir el IDL-colesterol en pacientes con disbetalipoproteinemia.

Ezetimibe se ubica en el borde en cepillo del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol, esto provoca una disminución en la cantidad de colesterol intestinal que llega al hígado, lo que a su vez determina una reducción en las reservas de colesterol hepático y un incremento en la depuración de

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
Co-director Técnico
Matrícula N°12627

ESV

12923



BALIARDA S.A.

colesterol de la sangre. Este mecanismo distintivo es complementario del de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

En un ensayo clínico de 2 semanas realizado en 18 pacientes hipercolesterolémicos, ezetimibe inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54 %, en comparación con placebo.

En un estudio clínico, doble ciego, placebo controlado, de 12 semanas de duración en 628 pacientes con hipercolesterolemia primaria, la administración de atorvastatin/ezetimibe produjo una disminución de los niveles de CT, LDL-C, Apo B, TG y no-HDL-C, así como un incremento de HDL-C significativamente mayores a los de cada tratamiento por separado. Asimismo se evidenció mejoras significativas de las relaciones CT/HDL-C y LDL-C/HDL-C en los pacientes tratados con atorvastatin/ezetimibe, en comparación con los valores observados para cada tratamiento por separado. Una vez finalizado dicho estudio, un subgrupo de pacientes (n=246) continuó el tratamiento con atorvastatin/ezetimibe o atorvastatin durante 12 meses. Luego de 6 semanas, en los pacientes tratados con atorvastatin/ezetimibe (10/10 mg) se observó una disminución mayor del LDL-C (-53 % vs. -37 %), del CT (-38,8 % vs. -26 %) y de los TG (-31% vs. -21%) y un incremento similar del HDL-C (9% vs. 6%), en comparación con el grupo tratado con 10 mg de atorvastatin; estos efectos se mantuvieron a lo largo de 1 año. En comparación con la monoterapia, un menor número de pacientes tratados con la asociación (22 % vs. 9 %) requirió una titulación de la dosis de atorvastatin a fin de alcanzar la concentración de LDL-C objetivo. Un 91 % de los pacientes tratados con la asociación y un 78 % de los pacientes tratados con la monoterapia alcanzaron dicha concentración objetivo al final del estudio.

FARMACOCINÉTICA

- Atorvastatin:

Absorción: luego de una administración oral, atorvastatin es rápidamente absorbido, alcanzando la concentración plasmática máxima dentro de la primera y la segunda hora. La absorción aumenta en proporción con la dosis de atorvastatin administrada. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatin es del 14 % y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa de un 30 %.

La baja disponibilidad sistémica es atribuida al metabolismo de primer paso hepático y/o al clearance presistémico de la mucosa gastrointestinal.

Aunque la comida disminuye la velocidad y el grado de absorción en un 25 % y 9 %, respectivamente, la reducción del LDL-colesterol alcanzada es similar cuando se administra con o sin comida. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatin son menores (aproximadamente 30% para la C_{max} y el ABC)

ALEJANDRO SARAFOLGU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
Co-director Técnico
Matrícula N° 12627

ESN

12923



BALIARDA S.A.

después de la administración vespertina comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del LDL-colesterol no es afectada por el momento del día en que se administra la droga.

Distribución: el volumen de distribución promedio del atorvastatin es de 381 L, lo que sugiere una amplia distribución tisular. La unión a proteínas es de un 98%. La relación sangre/plasma es de aproximadamente 0,25, lo que indica una pobre penetración de la droga en los eritrocitos.

Metabolismo: atorvastatin es metabolizado por el citocromo P450 3A4 obteniéndose los derivados orto y para hidroxilados y varios productos de beta oxidación. In vitro se ha comprobado que los metabolitos orto y para hidroxilados son activos, atribuyéndose aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria sobre la HMG-CoA reductasa a estos metabolitos. En animales el ortodihidroxi metabolito es posteriormente glucuronizado.

Eliminación: atorvastatin es eliminado fundamentalmente en la bilis luego de un metabolismo hepático y/o extrahepático; sin embargo, la droga no presenta una significativa recirculación enterohepática. La vida media de eliminación promedio en humanos es de 14 horas. La vida media de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos. Menos del 2% de la dosis de atorvastatin se recupera en orina después de la administración oral.

- Ezetimibe

Absorción: administrado por vía oral, ezetimibe se absorbe rápidamente y se conjuga extensamente para formar un glucurónido fenólico (ezetimibe-glucurónido) farmacológicamente activo. La concentración plasmática máxima promedio ($C_{m\acute{a}x}$) de ezetimibe glucurónido se alcanza en el lapso de 1 a 2 horas, y la de ezetimibe dentro de las 4 a 12 horas. La biodisponibilidad de ezetimibe es variable; siendo el coeficiente de variación interindividual del 35-60 % en base a valores de ABC.

La administración concomitante con alimentos (sean o no ricos en grasas) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimibe en comprimidos de 10 mg. La $C_{m\acute{a}x}$ aumenta un 38 % si se ingiere con alimentos de alto contenido graso.

Distribución: ezetimibe y el glucurónido de ezetimibe presentan una alta unión a proteínas plasmáticas (> 90 %).

Metabolismo: ezetimibe se metaboliza principalmente en el intestino delgado y en el hígado a través de la conjugación con glucurónido (una reacción fase II) con la subsecuente excreción biliar y renal. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción fase I). Ezetimibe y ezetimibe glucurónido son los compuestos mayoritarios derivados de la droga detectados en el plasma y constituyen aproximadamente un 10 a 20 %, y un 80 a 90 % del total de la droga en plasma,

ASV

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado


Farm. Marcelo G. Tassone
Co-director Técnico
Matrícula N° 12627



respectivamente. Tanto ezetimibe como ezetimibe-glucurónido se eliminan lentamente del plasma con una vida media, para ambos compuestos, de aproximadamente 22 horas. El perfil concentración plasmática-tiempo exhibe múltiples picos, sugiriendo recirculación enterohepática.

Eliminación: con posterioridad a la administración de ^{14}C -Ezetimibe (20 mg) en humanos, el ezetimibe total dio cuenta de aproximadamente el 93 % de la radioactividad total del plasma. Después de 48 horas no se registraron niveles detectables de radioactividad en plasma. Aproximadamente el 78 % y el 11 % de la radioactividad administrada se recuperaron en heces y orina respectivamente, tras un período de recolección de 10 días.

Ezetimibe fue el componente principal en heces, mientras que el glucurónido de ezetimibe fue el componente principal en orina.

Farmacocinética en situaciones clínicas particulares:

Pacientes geriátricos: en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total fueron aproximadamente el doble de las observadas en los pacientes jóvenes.

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatin son mayores a las de los adultos jóvenes (aproximadamente un 40 % para la $C_{\text{máx}}$ y un 30 % para el ABC) en voluntarios ancianos sanos (edad ≥ 65 años). La información clínica sugiere una mayor disminución del LDL-colesterol con cualquiera de las dosis en los pacientes ancianos en comparación con los adultos jóvenes.

Pacientes pediátricos: en un estudio clínico en pacientes pediátricos (6 a 17 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota, se observó que el clearance de atorvastatin fue similar al de los adultos y que disminuyeron el LDL-colesterol y triglicéridos.

La absorción y el metabolismo de ezetimibe resultaron similares entre los niños y adolescentes (10 a 18 años) y los adultos. Tomando como base el ezetimibe total, no se encontraron diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos de la población de niños < 10 años.

Insuficiencia hepática: después de una dosis única de ezetimibe 10 mg, el área bajo la curva (ABC) promedio de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,7 veces en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje de Child Pugh 5 a 6), en comparación con sujetos sanos. Los valores de ABC promedio para ezetimibe total y ezetimibe se incrementaron aproximadamente 3-4 y 5-6 veces, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntaje de Child-Pugh 7-9) o severa (puntaje de Child-Pugh 10-15).

La concentración plasmática de atorvastatin aumenta (la $C_{\text{máx}}$ aproximadamente 16 veces y el ABC 11 veces) en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica (Child-Pugh B).

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
Co-director Técnico
Matrícula N° 12627

12923



BALIARDA S.A.

Insuficiencia renal: luego de la administración de una dosis única de ezetimibe de 10 mg a pacientes con enfermedad renal severa ($n=8$, clearance de creatinina promedio ≤ 30 ml/min), el ABC promedio de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos ($n=9$). Las enfermedades renales no modifican las concentraciones plasmáticas o los efectos sobre los lípidos de atorvastatin.

Polimorfismo SLOC1B1: la captación hepática de todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (incluyendo atorvastatin), involucra al transportador OATP1B1. En pacientes con polimorfismo SLOC1B1 puede ocurrir un aumento en la concentración plasmática de atorvastatin, que puede llevar a un riesgo mayor de rabdomiolisis. Asimismo, es posible una absorción alterada en estos pacientes.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El paciente debe estar sometido a una dieta hipolipemiente adecuada antes de comenzar el tratamiento con el producto y debe continuar con la misma durante todo el tratamiento. La dosis deberá ser individualizada de acuerdo al nivel de LDL-C, el objetivo terapéutico y la respuesta clínica del paciente.

Hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar, dislipidemia mixta (Fredrikson tipos II a y II b) y/o cardiopatía coronaria (con antecedentes SCA): la dosis inicial recomendada es de 10 mg de atorvastatin / 10 mg de ezetimibe al día. Luego de 2 ó más semanas de iniciado el tratamiento o efectuada la titulación de la dosis deben controlarse los niveles plasmáticos de lípidos y, si es necesario, realizar el ajuste de dosis correspondiente. Los ajustes de dosis se deben realizar a intervalos de no menos de 4 semanas.

Dado que el objetivo terapéutico es reducir los niveles de LDL-C, el riesgo de cardiopatía coronaria y la respuesta al tratamiento reductor de colesterol que ese recibiendo en ese momento, se recomienda utilizar la concentración de LDL-C como dato previo al inicio del tratamiento y como valor control de la respuesta terapéutica. Solo en casos en los que no se dispone de la medición de LDL-C, puede utilizarse como dato el nivel de colesterol total.

En aquellos pacientes sin respuesta adecuada a la dosis de 20 mg diarios de atorvastatin, debe iniciarse el tratamiento directamente con Torimibe 20/10.

En los pacientes con respuesta inadecuada a la dosis de 10 mg diarios de ezetimibe como monoterapia el tratamiento deberá iniciarse con Torimibe 10/10.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: la dosis inicial recomendada en estos pacientes es de 10 mg de atorvastatin / 10 mg de ezetimibe al día. En función de la respuesta del paciente, la dosis puede incrementarse. Torimibe deberá utilizarse como terapia adjunta a otros tratamientos hipolipemiantes (Ej. aféresis de LDL) o cuando éstos no estuvieran disponibles.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado



Farm. Marcel G. Tassone
Co-director Técnico
Matrícula N°12627

ESV

Situaciones clínicas particulares:

Uso en pacientes ancianos: no se requieren ajustes de dosis en estos pacientes.

Uso en pacientes pediátricos: la seguridad y eficacia de la combinación en pacientes pediátricos, no ha sido establecida.

Uso en insuficiencia hepática: en los pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere un ajuste de la dosis. El tratamiento con Torimibe no se recomienda en pacientes con disfunción hepática moderada o grave severa.

Uso en insuficiencia renal: no se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal severa, las dosificaciones mayores de 10/10 mg/día se deben emplear con precaución.

Tratamiento concomitante:

Secuestrante de ácidos biliares: la toma de Torimibe debe realizarse ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de secuestrantes de ácidos biliares (Véase *Interacciones medicamentosas*).

Ciclosporina, claritromicina, itraconazol y algunos inhibidores de la proteasa: en pacientes tratados con ciclosporina, claritromicina, itraconazol, telaprenavir (inhibidor de la proteasa de la hepatitis C) o con inhibidores de la proteasa del VIH tratados con una combinación de ritonavir con saquinavir, darunavir o fosamprenavir con ritonavir, la dosis de atorvastatin se debe limitar a 20 mg. En pacientes tratados con nelfinavir o boceprevir, la dosis de atorvastatin se debe limitar a 40 mg. En todos los casos, se deberá realizar un control a fin de utilizar la menor dosis necesaria de atorvastatin. En pacientes en tratamiento concomitante con lopinavir y ritonavir, atorvastatin se debe utilizar a la menor dosis necesaria.

Modo de administración:

El producto debe ser administrado en cualquier momento del día, antes o después de la comida.

CONTRAINDICACIONES


Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas. Embarazo. Lactancia. Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo adecuado.

ADVERTENCIAS

Efectos sobre el músculo esquelético: se han reportado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada durante o después del tratamiento con estatinas. La miopatía necrotizante inmunomediada se caracteriza clínicamente por debilidad de los músculos proximales y elevación de la creatinquinasa sérica (persistente a pesar de la discontinuación del tratamiento).

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apothecario



Farm. Marcelo G. Tassone
Co-director Técnico
Matrícula N° 12627

ESV



Con atorvastatin, así como con otras estatinas, se han reportado mialgias sin complicaciones. En raros casos se ha reportado rhabdomiolisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria. Debe advertirse a los pacientes de la importancia de informar cualquier dolor muscular sin causa aparente o debilidad muscular, particularmente si se acompaña de fiebre o malestar o si los signos y síntomas persisten luego de la discontinuación del tratamiento.

El tratamiento con Torimibe deberá ser suspendido cuando se observe un marcado aumento de los niveles de CPK ($> 10 \times \text{LSN}$) o se diagnostique o se sospeche una miopatía.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, derivados de ácido fibrico, eritromicina, claritromicina, niacina o antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa del VIH (incluyendo fosamprenavir, y la combinación de ritonavir con saquinavir, con lopinavir, con darunavir y con fosamprenavir). Los médicos que piensen utilizar un tratamiento combinado con Torimibe y alguna de estas drogas, deben evaluar los riesgos frente a los beneficios, y deben monitorear cuidadosamente a los pacientes en busca de signos o síntomas de miopatías, particularmente durante los primeros meses de tratamiento y durante cualquier período de aumento de la dosis. En tales situaciones puede considerarse la realización de determinaciones periódicas de CPK, aunque no existe seguridad de que tal monitoreo prevenga la aparición de miopatía severa. El producto debe interrumpirse o suspenderse temporariamente en cualquier paciente con un cuadro agudo que sugiera miopatía o que tenga un factor predisponente para el desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rhabdomiolisis (Ej. infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, severas alteraciones metabólicas, endócrinas o de electrolitos y crisis convulsivas no controladas).

La administración simultánea de ezetimibe en pacientes tratados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa no aumenta la incidencia de miopatía asociada a estas drogas.

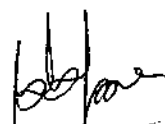
Se han reportado casos de miopatía y rhabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rhabdomiólisis estaban tomando una estatina concomitantemente con ezetimibe. Sin embargo, se ha reportado muy raramente rhabdomiólisis con ezetimibe en monoterapia y asociado a otros fármacos.

Efectos hepáticos: en estudios controlados con ezetimibe como monoterapia, la incidencia de elevaciones consecutivas (> 3 el límite superior normal) en las transaminasas séricas fue similar entre ezetimibe (0,5 %) y placebo (0,3 %).

Niveles altos persistentes de las transaminasas ($\geq 3 \times \text{LSN}$) se observaron en $< 1\%$ de los pacientes que recibieron atorvastatin en los estudios clínicos. Los mismos, en general, no se asociaron con ictericia ni otros signos o síntomas. Cuando se disminuía la dosis de atorvastatin, o se interrumpía o discontinuaba el

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado



Farm. Marcelo G. Tassone
Co-director Técnico
Métrica N° 12627

ESV

12923



BALIARDA S.A.

tratamiento, los niveles de transaminasas volvían a los valores de pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de atorvastatin sin secuelas.

En estudios de coadministración controlados, en los que los pacientes recibieron ezetimibe y una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas ($\geq 3 \times \text{LSN}$) en el 0,6 % de los pacientes tratados con la combinación de drogas.

Estas elevaciones en las transaminasas fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis, y retornaron a los niveles basales durante el transcurso del tratamiento o luego de la discontinuación del mismo.

Los estudios sobre la función hepática deberán realizarse antes de iniciarse el tratamiento, a las 12 semanas del inicio del tratamiento o de cualquier elevación de la dosis, y periódicamente a partir de entonces. En pacientes que muestren signos y síntomas de un daño hepático deberán realizarse estudios de la función hepática.

Los pacientes que muestren un aumento en los niveles de transaminasas deberán ser monitoreados hasta que esta anomalía se resuelva. Cuando se observe un aumento mayor a 3 veces en las transaminasas (GOT y GPT) deberá reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento.

Torimibe deberá ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o que consuman considerables cantidades de alcohol.

PRECAUCIONES

Pacientes con ACV o accidente isquémico transitorio reciente: en un análisis post-hoc se observó una mayor incidencia de ACV hemorrágico, en comparación con placebo, en pacientes sin enfermedad cardiovascular tratados con 80 mg de atorvastatin (55, 2,3% atorvastatin vs. 33, 1,4% con placebo), que habían sufrido ACV o accidente isquémico transitorio 6 meses antes. La incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico fatal fue significativamente mayor en el grupo tratado con atorvastatin (38, 1,6%) en comparación con el grupo placebo (16, 0,7%). Se debe considerar el riesgo de ACV hemorrágico antes del inicio del tratamiento con atorvastatin en este tipo de pacientes.

Función endócrina: se han reportado casos de incrementos en los niveles de hemoglobina glicosilada y de glucemia en ayunas, durante el tratamiento con estatinas, incluyendo atorvastatin. Debido a que las estatinas interfieren en la síntesis de colesterol, y teóricamente podrían disminuir la producción de esteroides adrenales y/o gonadales, se recomienda precaución cuando una estatina es administrada concomitantemente con drogas que puedan disminuir el nivel o la actividad de las hormonas esteroideas (como; ketoconazol, espironolactona, cimetidina).

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

ESN

Enfermedad pulmonar intersticial: se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas (especialmente en tratamientos prolongados), que se caracteriza por: disnea, tos no productiva y deterioro general de la salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Se debe discontinuar el tratamiento si se sospecha que el paciente ha desarrollado esta enfermedad.

Diabetes mellitus: las estatinas pueden aumentar los niveles de glucosa en sangre, por lo tanto, en pacientes con riesgo de desarrollar diabetes, se pueden producir niveles de hiperglucemia que requieran cuidados diabéticos. Sin embargo, este riesgo se compensa, con la reducción del riesgo vascular asociado a las estatinas, por tal motivo, no se debe interrumpir el tratamiento con estatinas.

Embarazo: la aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de las drogas hipolipemiantes durante el embarazo debería tener sólo un pequeño impacto sobre el resultado de la terapia a largo plazo de la hipercolesterolemia primaria.

Dado que no se ha establecido la seguridad del uso de atorvastatin o ezetimibe en mujeres embarazadas, el tratamiento debe discontinuarse no bien se detecte el embarazo y debe advertirse a la paciente acerca del riesgo para el feto. Torimibe sólo debería ser administrado en mujeres en edad fértil cuando la concepción en estas pacientes sea altamente improbable.

En estudios realizados en animales durante la organogénesis, a los que se les administró ezetimibe solo, no se han observado efectos embriofetales con las dosis testeadas (250, 500, 1000 mg/kg/día). Ezetimibe atravesó la placenta cuando se lo administró en dosis múltiples en ratas y conejos.

En estudios en animales atorvastatin no presentó efectos sobre la fertilidad ni fue teratogénico. Sin embargo, en el tratamiento con dosis tóxicas en conejos y ratas se observó toxicidad fetal. Se han reportado raros casos de anomalías congénitas luego de la exposición intrauterina a estatinas. En estudios con dosis múltiples de ezetimibe en combinación con estatinas en ratas y conejos durante la organogénesis, se observaron exposiciones superiores a las observadas con ezetimibe y estatinas administrados por separado. Los eventos adversos reproductivos ocurrieron a dosis más bajas durante el tratamiento combinado, en comparación con la monoterapia.

Lactancia: se ha demostrado que ezetimibe se excreta en la leche de ratas. Se desconoce si ezetimibe o atorvastatin se excretan en la leche humana; por lo tanto, Torimibe no debe administrarse a madres que amamantan.

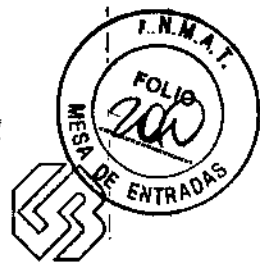
Insuficiencia hepática: debido a que no se conocen los efectos del incremento de la exposición a ezetimibe en los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, no se recomienda el empleo del producto en estos pacientes. (Véase farmacocinética).

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado


Farm. Marcelo G. Fassone
Cofundador Técnico
Matrícula N° 12627

12923



BALIARDA S.A.

Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y eficacia del producto en niños.

Interacciones medicamentosas:

- Con atorvastatin:

Se ha evidenciado un aumento en el riesgo de miopatía en pacientes que recibían un tratamiento combinado de atorvastatin con cualquiera de las siguientes drogas: ciclosporina, derivados del ácido fibrico, eritromicina, antifúngicos de estructura azólica y niacina.

Eritromicina: en individuos sanos la administración de atorvastatin conjuntamente con eritromicina, un conocido inhibidor del citocromo P450 3A4, se asocia con elevación de las concentraciones plasmáticas de atorvastatin.

Interacciones a través del CYP3A4: considerando que el atorvastatin, al igual que otras drogas inhibidoras de la HMG-CoA reductasa, es metabolizado por el citocromo P450 3A4, puede interactuar con otras drogas metabolizadas por la misma isoenzima (ej. inmunomoduladores, diversos agentes antiarrítmicos, antagonistas de los canales de calcio y algunas benzodiazepinas), modificando los niveles plasmáticos de estas drogas. Esta interacción debe tenerse en cuenta especialmente en el caso de fármacos de estrecho margen terapéutico, como por ejemplo los antiarrítmicos de clase III, incluyendo la amiodarona.

Atorvastatin deberá ser administrado con precaución cuando se asocie con otras drogas inhibidoras del citocromo P450 3A4 (ej. macrólidos, antifúngicos azólicos). En lo posible, deberá evitarse la administración conjunta con inductores del citocromo P450 3A4 (ej. fenitoína, rifampicina) debido a que puede conducir a reducciones variables en las concentraciones plasmáticas de atorvastatin.

Inhibidores de la proteasa: la administración de atorvastatin conjuntamente con inhibidores de la proteasa del VIH o boceprevir (inhibidor de la proteasa de la hepatitis C), se asocia con un aumento significativo del ABC de atorvastatin. Se debe evitar el uso de atorvastatin en pacientes bajo tratamiento con telaprevir o con tipranavir junto con ritonavir. Se recomienda precaución en pacientes bajo tratamiento con atorvastatin y otros inhibidores de la proteasa del VIH (Véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Inhibidores de las proteínas de transporte: los inhibidores de las proteínas de transporte pueden aumentar la biodisponibilidad de atorvastatin. La administración de atorvastatin 10 mg conjuntamente con ciclosporina 5,2 mg/kg/día se asocia con un aumento significativo en el ABC de atorvastatin, por lo que se debe evitar la administración concomitante de las drogas mencionadas.

Ezetimibe: el uso de ezetimibe en monoterapia se relaciona con miopatías, incluyendo rabdomiólisis. Debido a que durante el uso concomitante de ezetimibe con atorvastatin el riesgo puede estar aumentado, se recomienda un monitoreo apropiado de los pacientes.

ESV

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado


Farm. Marcelo G. Tassone
Co-director Técnico
Matrícula N° 12627

12923



BALIARDA S.A.

Jugo de pomelo: el jugo de pomelo contiene uno o más inhibidores del CYP3A4, lo cual puede llevar a un aumento de la concentración de drogas metabolizadas vía el CYP3A4. El efecto ejercido por una cantidad normal de jugo de pomelo (1 vaso ó 250 ml por día) es leve y no posee relevancia desde el punto de vista clínico (incremento del 13 % en el ABC de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa). Cantidades superiores a 1 litro pueden, sin embargo, ocasionar un incremento significativo de la concentración plasmática de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa durante el tratamiento con atorvastatin, pudiendo ser necesaria su discontinuación. El riesgo de rabiomiolisis aumenta durante la administración concomitante de atorvastatin e inhibidores del CYP3A4.

Antiácidos: la administración oral de atorvastatin con antiácidos que contengan hidróxidos de magnesio y aluminio reduce los niveles plasmáticos de atorvastatin aproximadamente un 35%; sin embargo, la reducción de LDL -colesterol no se altera.

Drogas antihipertensivas: en estudios clínicos en los que el atorvastatin fue administrado de manera conjunta con drogas antihipertensivas (inhibidores de la ECA, beta-bloqueantes, antagonistas de los canales de calcio y diuréticos) o agentes hipoglucemiantes no se han visto interacciones clínicamente significativas.

Digoxina: la administración de dosis múltiples de atorvastatin con digoxina incrementa la concentración plasmática en el estado estacionario de la digoxina en aproximadamente un 20%. En consecuencia, pacientes tratados con digoxina deben ser debidamente monitoreados.

Claritromicina: la administración de atorvastatin 80 mg conjuntamente con claritromicina (500 mg dos veces por día) se asocia con un aumento significativo del ABC de atorvastatin. Por tal motivo, se debe tener precaución en pacientes tratados con claritromicina y atorvastatin cuando la dosis de este último excede los 20 mg (Véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN)

Itraconazol: la administración de atorvastatin 40 mg conjuntamente con itraconazol 200 mg se asocia con un aumento significativo del ABC de atorvastatin. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes tratados con itraconazol y atorvastatin cuando la dosis de este último excede los 20 mg (Véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Gemfibrozil/ Otros fibratos: se debe evitar la administración conjunta de gemfibrozil con atorvastatin, debido al aumento del riesgo de miopatía/rabiomiólisis. Por lo tanto, atorvastatin debe ser administrado con precaución cuando se utiliza de forma concomitante con otros fibratos.

Anticonceptivos orales: la administración de atorvastatin con anticonceptivos orales como etinil estradiol y noretindrona, ocasiona un aumento en la concentración plasmática de estas hormonas de aproximadamente

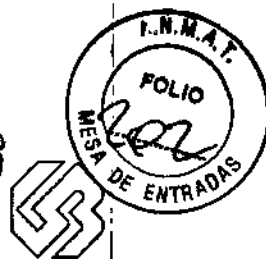
ESU

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
Co-director Técnico
Matrícula N°12627

12923



BALIARDA S.A.

20 y 30 % respectivamente. Este aumento deberá ser considerado, cuando se selecciona un anticonceptivo para pacientes bajo tratamiento con torimibe.

Colestipol: las concentraciones plasmáticas de atorvastatin son bajas (aproximadamente 25%) cuando se administra con colestipol. Sin embargo, los efectos hipolipemiantes son mayores cuando el atorvastatin se administra conjuntamente con colestipol que cuando ambos se administran en forma separada.

Warfarina: atorvastatin no posee efecto clínicamente significativo sobre el tiempo de protrombina en pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina.

Cimetidina: en estudios realizados no se han evidenciado interacciones clínicamente significativas entre atorvastatin y cimetidina.

Antipirina: debido a que atorvastatin no afecta la farmacocinética de antipirina, no se esperan interacciones con otras drogas metabolizadas por la misma isoenzima.

Colchicina: se han evidenciado casos de miopatía, incluyendo rabiomiólisis, con la administración conjunta de colchicina y atorvastatin.

Acido fusídico: se han reportado problemas musculares, incluyendo rabiomiólisis, en pacientes bajo tratamiento concomitante con atorvastatin y ácido fusídico. Por tal motivo, los pacientes deben ser monitoreados y en caso de ser necesario se suspenderá el tratamiento.

- Con ezetimibe:

Ciclosporina: los niveles plasmáticos de ezetimibe total se incrementaron 12 veces en un paciente con trasplante renal tratado con múltiples medicaciones, incluyendo ciclosporina. Los pacientes tratados con ezetimibe y ciclosporina deben ser monitoreados cuidadosamente.

Fibratos: la seguridad y eficacia de ezetimibe administrado con fibratos no ha sido demostrada. La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozil incrementó la concentración de ezetimibe total aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente; aunque estas elevaciones no se consideran clínicamente significativas, no se recomienda la administración concomitante de Torimibe y fibratos. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, dando lugar a coleditiasis.

Interacciones a través del CYP3A4: en estudios preclínicos se demostró que ezetimibe no induce la actividad de las enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre ezetimibe y las drogas metabolizadas por el citocromo P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la acetiltransferasa.

ESV

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Farm. Margelo G. Tassone
Co-director Técnico
Matrícula N°12627



Colestiramina: la administración concomitante de colestiramina disminuyó el ABC promedio de ezetimibe total en un 55 % aproximadamente. La reducción adicional de LDL-C que es de esperar debido al agregado de ezetimibe al tratamiento con colestiramina puede verse reducida por efecto de esta interacción.

Antiácidos: la administración concomitante de antiácidos, si bien disminuyó la $C_{máx}$ de ezetimibe, no tuvo efecto significativo sobre la biodisponibilidad de ezetimibe, glucurónido de ezetimibe o ezetimibe total, en base a los valores de ABC. Este descenso en la tasa de absorción no se considera clínicamente significativo.

Digoxina: la administración de ezetimibe (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo en la biodisponibilidad de digoxina y en los parámetros ECG (HR, PR, QT, y intervalos QTc).

Anticonceptivos orales: la coadministración de ezetimibe (10 mg una vez al día) con anticonceptivos orales no ha mostrado efectos significativos en la biodisponibilidad de etinil estradiol o levonorgestrel en un estudio en 18 voluntarias adultas.

Warfarina: estudios de post-comercialización indicaron aumentos del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaban ezetimibe con warfarina o fluindiona, por lo tanto, se debe monitorear a estos pacientes.

Cimetidina: dosis múltiples de cimetidina (400 mg dos veces al día) no han mostrado un efecto significativo en la biodisponibilidad de ezetimibe y ezetimibe total en un estudio en 12 adultos sanos.

Glipizide: en un estudio en 12 voluntarios de sexo masculino, los niveles en el estado estacionario de ezetimibe (10 mg una vez al día) no tuvieron un efecto significativo en la farmacocinética y farmacodinamia de glipizide. Una dosis única de glipizide (10 mg) no tuvo un efecto significativo en la biodisponibilidad de ezetimibe o ezetimibe total.

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad del tratamiento combinado con ezetimibe y atorvastatin ha sido evaluada en varios estudios clínicos controlados. Generalmente fue bien tolerado.

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente entre los pacientes tratados con la combinación en estudios clínicos controlados, fueron: diarrea y mialgia.

Otras reacciones adversas reportadas con menor frecuencia fueron: gripe, depresión, insomnio, trastornos del sueño, mareos, disgeusia, cefalea, parestesia, bradicardia sinusal, sofocos, disnea, malestar abdominales, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor de la parte superior del abdomen, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, deposiciones frecuentes, gastritis, náuseas, molestias estomacales, acné, urticaria, mialgia, artralgia, dolor de espalda, fatiga muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor en las extremidades, astenia, fatiga, malestar general, edema, aumento de ALT y/o

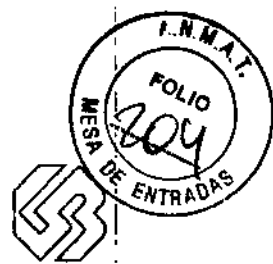
ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
Co-director Técnico
Matrícula N°12627

ESV

12923



BALIARDA S.A.

AST, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la CK sanguínea, aumento de la gamma glutamil transferasa, aumento de las enzimas hepáticas, prueba de función hepática anormal, aumento de peso.

En estudios clínicos controlados, se observó que la incidencia de las elevaciones de las transaminasas sericas (ALT y/o AST ≥ 3 el LSN) fueron del 0,6 % para los pacientes tratados con la combinación de atorvastatin y ezetimibe. Estas elevaciones fueron asintomáticas, no fueron asociadas con colestasis y los valores vuelven a los basales, una vez discontinuado el tratamiento.

Reacciones adversas post-comercialización: desde la introducción de la combinación atorvastatin + ezetimibe en el mercado, se han reportado los siguientes eventos adversos:

Infecciones: nasofaringitis

Hematológicas: trombocitopenia

Inmunológicas: hipersensibilidad que incluye anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria

Metabólicas y nutricionales: disminución del apetito, anorexia, hiperglucemia, hipoglucemia

Psiquiátricas: pesadillas

Neurológicas: hipoestesia, amnesia, neuropatía periférica

Sensoriales: visión borrosa, alteración de la visión, acufenos, pérdida de audición

Vasculares: hipertensión

Respiratorio: tos, dolor faringolaríngeo, epistaxis

Gastrointestinales: pancreatitis, reflujo gastroesofágico, eructos, vómitos, boca seca

Hepatobiliares: hepatitis, colelitiasis, colecistitis, colestasis, insuficiencia hepática mortal o no mortal

Dermatológicas: alopecia, erupción cutánea, prurito, eritema multiforme, edema angioneurótico, dermatitis bullosa que incluye eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica

Musculoesquelético: miopatía/rabdomiolisis, dolor de cuello, inflamación articular, miositis, miopatía necrosante inmunomediada (frecuencia desconocida), tendinitis, en ocasiones complicada por una ruptura.

Reproductivas y mamarias: ginecomastia

Otros: dolor en el pecho, dolor, edema periférico, pirexia

Laboratorio: análisis de orina positivo para leucocitos


- *Atorvastatin:*

En estudios clínicos controlados, en 8755 pacientes tratados con atorvastatin, los efectos adversos reportados con una incidencia $\geq 2\%$ y superior a placebo fueron: rinofaringitis (8,3%), artralgia (6,9%), diarrea (6,8%), dolor en extremidades (6,0%), infecciones del tracto urinario (5,7%), dispepsia (4,7%),

ESV

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado


Farm. Marcelo G. Fassone
Co-director Técnico
Matricul N°12627

1292



BALIARDA S.A.

náuseas (4,0%), dolor musculoesquelético (3,8%), espasmos musculares (3,6%), mialgia (3,5%), insomnio (3,0%) y dolor faringo-laríngeo (2,3%).

- Ezetimibe:

Las reacciones adversas reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con ezetimibe y con una incidencia superior a placebo en estudios placebo controlados, independientemente de la causalidad, fueron:

Gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea.

Infecciones: infección viral, faringitis y sinusitis.

Musculoesqueléticos: artralgia, dolor de espalda.

Respiratorios: tos

Otros: fatiga.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:
http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han reportado unos pocos casos de sobredosis con ezetimibe como monoterapia, la mayoría no se asociaron a eventos adversos. Los eventos adversos reportados no han sido serios.

En caso de sobredosis no puede recomendarse un tratamiento específico. Se adoptarán medidas de soporte y tratamiento sintomático. Debido a la extensa unión a proteínas de atorvastatin, no se sugiere utilizar hemodiálisis para facilitar su eliminación.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

PRESENTACIÓN

TORIMIBE10/10: Envases con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

TORIMIBE20/10: Envases con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener a temperatura no superior a 30 °C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54307

ESN

ALEJANDRO SARAFIOGLU

Apederado

Farm. Marcelo G. Tassone
Co-director Técnico
Matrícula N° 10927



12923

BALIARDA S.A.

Director Técnico: Alejandro Herrmann. Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Ultima revisión: ... / ... / ...

ESV

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
Co-director Técnico
Metrícula N°12627