

Torimibe 10/10 - 20/10

Atorvastatin 10/20 mg

Ezetimibe 10 mg



Baliarda

Expendio bajo receta
Industria Argentina
Comprimidos recubiertos

FORMULA:

Torimibe 10/10:

Cada comprimido recubierto contiene:

Atorvastatin cálcico 10,34 mg (equivalente a 10,00 mg de atorvastatin), 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, c.s.p. 1 comprimido.

Torimibe 20/10:

Cada comprimido recubierto contiene:

Atorvastatin cálcico 20,68 mg (equivalente a 20,00 mg de atorvastatin), 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, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:

Hipolipemiante. Inhibición selectiva de la absorción intestinal de 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.

- Aduyante de la dieta para la reducción de los niveles elevados de colesterol total (CT), lipoproteína de baja densidad (LDL), apolipoproteína B (ApoB), triglicéridos (TG) y colesterol de lipoproteínas de no-alta densidad (no-HDL) y; para el incremento de lipoproteína de alta densidad (HDL) en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta (Fredrikson tipos IIa y IIb).

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

Prevención de enfermedad vascular:

Reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA), hayan sido o no previamente tratados con una estatina.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS /

PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA

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

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

El colesterol y los triglicéridos circulan en la sangre formando parte de complejos lipoproteicos. En el hígado, los triglicéridos y el colesterol son incorporados a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) para luego ser liberados al plasma y ser distribuidos a los tejidos periféricos. Las 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 los hepatocitos, mejora la captación y el catabolismo de 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 atorvastatin reduce el colesterol total, VLDL, LDL, apolipoproteína B y triglicéridos, produce un aumento variable, dosis-dependiente, de HDL y de apolipoproteína A1.

Atorvastatin también es efectivo en reducir el LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y en pacientes con disbetalipoproteíemia.

Ezetimibe se ubica en el borde en cepillo del intestino delgado e inhibe la absorción de 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 colesterol en la sangre. Este mecanismo distintivo es complementario al de los inhibidores de HMG-CoA reductasa.

En un ensayo clínico de 2 semanas de duración, realizado en 18 pacientes hipercolesterolemicos, ezetimibe inhibió la absorción de 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, Apo B, TG y no-HDL, así como un incremento de HDL significativamente mayores a los de cada tratamiento por separado. Asimismo, se evidenciaron mejoras significativas de las relaciones CT/HDL y LDL/HDL 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 de LDL (-53% vs. -37%), de CT (-38,8% vs. -26%) y de TG (-31% vs. -21%) y un incremento similar de HDL (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 objetivo. Un 91% de los pacientes tratados con la asociación, y un 78% de los pacientes tratados con monoterapia, alcanzaron dicha concentración objetivo al final del estudio.

FARMACOCINETICA

- Atorvastatin

Absorción: luego de su administración oral, atorvastatin es rápidamente absorbido, alcanzando la C_{max} dentro de la primera a segunda hora. La absorción aumenta proporcionalmente con la dosis administrada. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatin es del 14% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de 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 de LDL 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) después de la administración vespertina comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción de LDL no es afectada por el momento del día en que se administra la droga.

Distribución: el volumen de distribución promedio de atorvastatin es de 381 litros, lo que sugiere una amplia distribución tisular. La unión a proteínas plasmáticas 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 citocromo P4503A4 (CYP3A4) obteniéndose los derivados orto- y para-hidroxiylados y varios productos de beta oxidación. *In vitro*, se ha comprobado que los metabolitos orto- y para-hidroxiylados son activos, atribuyéndoseles aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria

sobre HMG-CoA reductasa. En animales el ortodihidroxi-metabolito es posteriormente glucuronizado.

Eliminación: atorvastatin es eliminado fundamentalmente a través de 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 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 la 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 C_{max} promedio 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 los valores del 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.

Distribución: ezetimibe y 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 plasma. Constituyen aproximadamente un 10-20% y, un 80-90% del total de la droga en plasma, respectivamente. Tanto ezetimibe, como ezetimibe-glucurónido, se eliminan lentamente del plasma con una vida media de aproximadamente 22 horas, para ambos compuestos. El perfil de concentración plasmática en función del tiempo exhibe múltiples picos, sugiriendo recirculación enterohepática.

Eliminación: con posterioridad a la administración de ¹⁴C-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 las heces y orina respectivamente, tras un período de recolección de 10 días.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: en pacientes de edad avanzada (≥65 años) las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total fueron aproximadamente el doble de las observadas en adultos jóvenes. Asimismo, la C_{max} de atorvastatin resultó mayor en pacientes sanos ≥65 años respecto a las de adultos jóvenes (apro-

ximadamente un 40% para la C_{max} y un 30% para el ABC). La información clínica sugiere una mayor disminución de LDL con cualquiera de las dosis en pacientes de edad avanzada en comparación con 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 adultos y que disminuyeron el LDL y los triglicéridos.

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

Insuficiencia hepática: después de una dosis única de ezetimibe 10 mg, el ABC promedio de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje de Child Pugh 5 a 6), en comparación con individuos sanos. Los valores del ABC promedio para ezetimibe total y ezetimibe 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_{max} aproximadamente 16 veces y el ABC 11 veces) en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica (Child-Pugh B).

Insuficiencia renal: luego de la administración de una dosis única de ezetimibe 10 mg en pacientes con enfermedad renal severa (n=8, clearance de creatinina promedio \leq 30 ml/min), el ABC promedio de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con 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 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 rhabdomiolisis. Asimismo, es posible una absorción alterada en estos pacientes.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

El paciente debe estar sometido a una dieta hipolipemiante 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, el objetivo terapéutico y la respuesta clínica del paciente.

Hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar), dislipidemia mixta (Fredrickson tipos IIa y IIb) 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 LDL y, si es necesario, realizar el ajuste de dosis correspondiente. Los ajustes de dosis

se deben realizar a intervalos no menores de 4 semanas.

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

En aquellos pacientes sin respuesta adecuada a la dosis de 20 mg diarios de atorvastatin como monoterapia, 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 puede utilizarse como terapia adjunta a otros tratamientos hipolipemiantes (como aféresis de LDL) o cuando éstos no estuvieran disponibles.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: no se requiere un ajuste de dosis en estos pacientes.

Insuficiencia hepática: en los pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal: no se requiere un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal severa, las dosificaciones mayores de Torimibe 10/10 al día se deben emplear con precaución.

Tratamiento concomitante

Secuestrante de ácidos biliares: la toma de Torimibe debe realizarse por lo menos 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 proteasa: en pacientes tratados con ciclosporina, claritromicina, itraconazol, telaprenavir (inhibidor de proteasa de HCV) o con inhibidores de proteasa de 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 bocoprevir, 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 efectiva posible de atorvastatin. En pacientes en tratamiento concomitante con lopinavir y ritonavir, se debe utilizar la menor dosis efectiva posible de atorvastatin.

Modo de administración

Los comprimidos deben ingerirse enteros, sin masticar, partir o triturar. El producto puede ser administrado en cualquier momento del día, con o fuera de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a atorvastatin, a ezetimibe o 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 (CPK), persistente a pesar de la discontinuación del tratamiento.

Con atorvastatin, así como con otras estatinas, se han observado mialgias sin complicaciones. En casos raros, 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 x límite superior normal, 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, antifúngicos azólicos o, inhibidores de proteasa de VIH (incluyendo fosamprenavir y, la combinación de ritonavir con saquinavir, con lopinavir, con darunavir o 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, 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 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 (como infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, severas alteraciones metabólicas, endócrinas o de electrolitos o crisis convulsivas no controladas).

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

Efectos hepáticos: en estudios controlados con ezetimibe como monoterapia, la incidencia de elevaciones consecutivas (>3 x LSN) en las transaminasas séricas fue similar entre ezetimibe (0,5%) y

placebo (0,3%).

Niveles altos persistentes de transaminasas séricas (≥ 3 x LSN) se observaron en $<1\%$ de los pacientes que recibieron atorvastatin en 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 tratamiento, los niveles de transaminasas volvían a los valores de pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron la terapia 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 (≥ 3 x 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 las enzimas hepáticas deberán realizarse antes de iniciarse el tratamiento, a las 12 semanas del inicio del mismo 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 funcionalidad 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 (AST y ALT) 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 (2,3% atorvastatin vs. 1,4% con placebo), que habían sufrido un ACV o un accidente isquémico transitorio 6 meses antes. La incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico fatal fue significativamente mayor en el grupo tratado con atorvastatin (1,6%) en comparación con el grupo placebo (0,7%). Por lo tanto, 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 incremento 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. Por lo tanto, 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).

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 con Torimibe 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.

Efectos sobre la capacidad de conducir u operar maquinarias: deberá advertirse a aquellos pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa atención mental, que se han notificado mareos frente a la administración de la combinación atorvastatina + ezetimibe.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: en pacientes con antecedentes de falla renal se ha observado un aumento del riesgo de desarrollar miopatía asociada a estatinas. Por lo tanto, se recomienda administrar Torimibe con precaución en pacientes con antecedentes de falla renal y, realizar un monitoreo apropiado de sus efectos sobre el músculo esquelético durante el tratamiento (véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

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

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 cone-

jos 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, debido al riesgo de aparición de reacciones adversas en el neonato, Torimibe no debe administrarse a madres que amamantan.

Pacientes de edad avanzada: se ha demostrado que la seguridad y eficacia de la combinación atorvastatina + ezetimibe, es similar en pacientes de edad avanzada y adultos jóvenes. Sin embargo, debido a que la edad avanzada (≥ 65 años) es un factor predisponente para desarrollar miopatía, Torimibe debe administrarse con precaución en estos pacientes.

Población pediátrica: 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 fibrótico, eritromicina, antifúngicos de estructura azólica y niacina. **Eritromicina:** en individuos sanos la administración de atorvastatin conjuntamente con eritromicina, un conocido inhibidor de CYP3A4, se asocia con elevación de las concentraciones plasmáticas de atorvastatin.

Interacciones a través de CYP3A4: considerando que atorvastatin, al igual que otras drogas inhibidoras de HMG-CoA reductasa, es metabolizado por CYP3A4, puede interactuar con otras drogas metabolizadas por la misma isoenzima (como inmunomoduladores, diversos agentes antiarrítmicos, antagonistas de 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 los antiarrítmicos de clase III, incluyendo amiodarona.

Atorvastatin deberá ser administrado con precaución cuando se asocie con otras drogas inhibidoras de CYP3A4 (como macrólidos, antifúngicos azólicos). En lo posible, deberá evitarse la administración conjunta con inductores de CYP3A4 (como fenitoína, rifampicina) debido a que puede conducir a reducciones variables en las concentraciones plasmáticas de atorvastatin.

Inhibidores de proteasa: la administración de atorvastatin conjuntamente con inhibidores de proteasa de VIH o boceprevir (inhibidor de proteasa de HCV), 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 proteasa de VIH (véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Inhibidores de proteínas de transporte: los inhibidores de protei-

nas 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 del ABC de atorvastatin, por lo que se debe evitar la administración concomitante de las drogas mencionadas.

Jugo de pomelo: el jugo de pomelo contiene uno o más inhibidores de CYP3A4, lo cual puede llevar a un aumento de la concentración de drogas metabolizadas vía 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 (incrementos del 13% en el ABC de la actividad inhibitoria de HMG-CoA reductasa). Cantidades superiores a 1 litro pueden, sin embargo, ocasionar un incremento significativo de la concentración plasmática de la actividad inhibitoria de HMG-CoA reductasa durante el tratamiento con atorvastatin, pudiendo ser necesaria su discontinuación. Asimismo, el riesgo de rhabdomiolisis aumenta durante la administración concomitante de atorvastatin e inhibidores de 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 no se altera.

Diltiazem: la coadministración de diltiazem y atorvastatin provoca un aumento del 51% del ABC de la estatina. Tras el inicio del tratamiento o después del ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda la monitorización clínica adecuada de estos pacientes.

Digoxina: la administración de dosis múltiples de atorvastatin con digoxina incrementa la concentración plasmática en el estado estacionario de 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 exceda los 20 mg (véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Gemfibrozil/otros fibratos: se debe evitar la administración conjunta de fibratos con atorvastatin, debido al aumento del riesgo de desarrollar miopatía/rabdomiolisis. Por lo tanto, atorvastatin debe ser administrado con precaución cuando se utiliza de forma concomitante con 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 20% y 30%, respectivamente. Este

aumento deberá ser considerado, cuando se selecciona un anti-conceptivo 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 atorvastatin se administra conjuntamente con colestipol, que cuando se administran en forma separada.

Warfarina: atorvastatin no posee efecto clínicamente significativo sobre el tiempo de protrombina (TP) en pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina. Sin embargo, se recomienda el monitoreo del TP durante todo el tratamiento.

Cimetidina: en estudios realizados no se han evidenciado interacciones clínicamente significativas entre atorvastatin y cimetidina. **Antipirina:** atorvastatin no afecta la farmacocinética de antipirina. **Colchicina:** se han evidenciado casos de miopatía, incluyendo rhabdomiolisis, con la administración conjunta de colchicina y atorvastatin.

Acido fusídico: se han reportado problemas musculares, incluyendo rhabdomiolisis, 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 medicamentos, incluyendo ciclosporina. Asimismo, estudios en pacientes sanos demuestran que dosis únicas de ciclosporina en pacientes tratados con ezetimibe, provocan un aumento del 15% del ABC de ciclosporina. Por lo tanto, 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 colestiliasis.

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

Colestiramina: la administración concomitante de colestiramina disminuyó el ABC promedio de ezetimibe total en un 55% aproximadamente. La reducción adicional de LDL 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_{max} de ezetimibe, no tuvo efecto significativo so-

bre 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 del electrocardiograma, ECG (como HR, PR, QT e intervalo 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: no existe un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de ezetimibe y warfarina cuando se administran de forma conjunta. Estudios de postcomercialización indicaron aumentos del cociente internacional normalizado (RIN) en pacientes que tomaban ezetimibe con warfarina o fluindiona. Por lo tanto, se recomienda monitorear a aquellos pacientes que reciben Torimibe en conjunto con warfarina.

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:

- Atorvastatin

En estudios clínicos controlados, en 8755 pacientes tratados con atorvastatin, las reacciones adversas reportadas con una incidencia $\geq 2\%$, y superior a placebo, fueron: rinoфарингитis (8,3%), artralgia (6,9%), diarrea (6,8%), dolor en extremidades (6,0%), infecciones del tracto urinario (5,7%), dispepsia (4,7%), náuseas (4,0%), dolor musculoesquelético (3,8%), espasmos musculares (3,6%), migraja (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: diarrea.

Infecciones: infección viral, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior.

Musculoesqueléticas: artralgia, dolor en extremidades.

Otras: fatiga.

La seguridad del tratamiento combinado con ezetimibe + atorvastatin ha sido evaluada en varios estudios clínicos controlados. La combinación fue generalmente bien tolerada.

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente entre pacientes tratados con la combinación en estudios clínicos con-

trolados, fueron: diarrea y migraja.

Otras reacciones adversas reportadas con menor frecuencia fueron: gripe, depresión, insomnio, trastornos del sueño, mareos, disgeusia, cefalea, parestesia, bradicardia sinusal, sofocos, disnea, malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor de la parte superior del abdomen, constipación, dispepsia, flatulencia, deposiciones frecuentes, gastritis, náuseas, molestias estomacales, acné, urticaria, artralgia, dolor de espalda, fatiga muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor en las extremidades, astenia, fatiga, malestar general, edema, aumento de ALT y/o AST, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de CPK, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de las enzimas hepáticas, prueba de función hepática anormal, aumento de peso.

Reacciones adversas postcomercialización: desde la introducción de la combinación atorvastatin + ezetimibe en el mercado, se han reportado las siguientes reacciones adversas:

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, acúfenos, pérdida de audición.

Vasculares: hipertensión.

Respiratorias: 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 necrólisis epidérmica tóxica.

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

Ginecológicas: ginecomastia.

Otras: dolor en el pecho, dolor, edema periférico, pirexia.

Laboratorio: análisis de orina positivo para leucocitos.

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/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACION:

Se han reportado pocos casos de sobredosis con ezetimibe como monoterapia, la mayoría no se asociaron a reacciones adversas. Las reacciones adversas reportadas no han sido serias. 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 plasmáticas 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 de:

Hospital Posadas

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez

(011) 4962-2247 / 6666

PRESENTACION:

Torimibe 10/10:

Envases con 30 comprimidos recubiertos.

○ Comprimidos redondos de color blanco.

Torimibe 20/10:

Envases con 30 comprimidos recubiertos.

○ Comprimidos redondos de color blanco.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.307

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o efecto indeseable del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Ultima revisión: Julio 2017.



Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires