AMPLIAR® PLUS

ATORVASTATIN CÁLCICO
EZETIMIBE

COMPRIMIDOS

Venta bajo receta
Industria Argentina

Fórmulas

Comprimidos 10/10 mg

Cada comprimido contiene: atorvastatin cálcico 10,34 mg (equivalente a Atorvastatin 10 mg); ezetimibe 10,00 mg. Excipientes: lauril sulfato de sodio 1,00 mg; lactosa 61,16 mg; celulosa microcristalina 75,00 mg; carboximetilcelulosa cálcica 23,00 mg; povidona K-30 6,00 mg; dióxido de silicio coloidal 1,00 mg; crospovidona 10,00 mg; estearato de magnesio 2,50 mg.

Comprimidos 20/10 mg

Cada comprimido contiene: atorvastatin cálcico 20,68 mg (equivalente a Atorvastatin 20 mg); ezetimibe 10,00 mg. Excipientes: lauril sulfato de sodio 2,00 mg; lactosa 132,32 mg; celulosa microcristalina 150,00 mg; carboximetilcelulosa cálcica 46,00 mg; povidona K-30 12,00 mg; dióxido de silicio coloidal 2,00 mg; crospovidona 20,00 mg; estearato de magnesio 5,00 mg

Acción Terapéutica: hipolipemiante.

Indicaciones

Hipercolesterolemia Primaria

AMPLIAR PLUS está indicado asociado a la dieta para disminuir las concentraciones elevadas de colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (APO B), triglicéridos, colesterol de las lipoproteínas distintas de las de alta densidad y para aumentar el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en los pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o con hiperlipidemia mixta (tipos Fredrickson II a y II b). AMPLIAR PLUS también está indicado en la reducción del colesterol total y del LDL colesterol en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como adyuvante a otros tratamientos hipocolesterolemiantes (ej.: aféresis de LDL) o en caso de no disponer de estos tratamientos.

Acción Farmacológica

Atorvastatin

Atorvastatin inhibe en forma selectiva la HMG-CoA reductasa, la enzima que convierte 30 hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de esteroides, incluyendo el colesterol. El colesterol y los triglicéridos circulan en el flujo sanguíneo como parte de conjuntos de lipoproteínas. Por ultracentrifugación, estos grupos de lipoproteínas se separan en fracciones: las HDL (lipoproteínas de alta densidad), las IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), las LDL (lipoproteínas de baja densidad) y las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Los triglicéridos (TG) y el colesterol en el hígado son incorporados en las VLDL y son liberados en el plasma para su transferencia a los tejidos periféricos. Las LDL se forman de las VLDL y se catabolizan primariamente a través del receptor LDL. Estudios clínicos y patológicos demuestran que elevados niveles plasmáticos del colesterol total (C-total), LDL-colesterol (LDL-C), y apolipoproteína B (apo B) promueven la aterosclerosis humana y son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, mientras que los niveles de HDL-C incrementados están asociados con una disminución del riesgo cardiovascular.

En modelos animales, atorvastatin disminuye los niveles de colesterol plasmático y lipoproteicos inhibiendo la HMG-CoA reductasa y la síntesis de colesterol en el hígado y aumentando el número de receptores LDL en la superficie de las células hepáticas para aumentar la captación y catabolismo de LDL; atorvastatin también reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. Atorvastatin reduce el LDL-C en algunos pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigotas (FH), una población que ocasionalmente responde a otra/s medicación/es para reducir los lípidos.

Varios estudios clínicos han demostrado que niveles elevados de C-total, LDL-C y apo B (un complejo de membrana para LDL-C) promueven la aterosclerosis en humanos. De igual modo, los niveles reducidos de HDL-C (y su complejo transportador, apo A) se asocian con el desarrollo de aterosclerosis. Investigaciones epidemiológicas han establecido que la morbilidad cardiovascular y la mortalidad varían directamente con el nivel de C-total y LDL-C, y en forma inversa con el nivel de HDL-C.

Atorvastatin reduce el C-total, LDL-C y apo B en pacientes con homocigotas y heterocigotas FH, formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipemia mixta.

Atorvastatin también reduce VLDL-C y TG y produce aumentos variables en HDL-C y apoliproteína A-1. El efecto de atorvastatin sobre la morbilidad cardiovascular y mortalidad no han sido determinado.

Ezetimibe

Ezetimibe bloquea la absorción intestinal del colesterol.

Ezetimibe se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado disminuyendo la llegada del colesterol al hígado y por lo tanto disminuye sus reservas y aumenta la remoción del colesterol en la sangre.

En estudios realizados con ezetimibe en animales, éste inhibió la absorción de C14 colesterol sin interferir sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol y vitaminas solubles A y D. En ensayos clínicos ezetimibe inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54% en comparación con el placebo. Al inhibir la absorción del colesterol intestinal, ezetimibe reduce la llegada de colesterol al hígado mientras que las estatinas disminuyen la síntesis de colesterol en el hígado. La combinación de estos mecanismos diferentes brinda una reducción complementaria del colesterol. Ezetimibe administrado junto con una estatina, determina una disminución de los niveles de CT, LDL-C, Apo B y TG un incremento del HDL-C en los pacientes con hipercolesterolemia, superior a la de cada tratamiento administrado separadamente.

Farmacocinética

Atorvastatin

Atorvastatin es farmacológicamente activo en humanos, al igual que algunos de sus metabolitos. El hígado es el sitio de acción y el sitio principal de la síntesis del colesterol y del clearance del LDL. La dosis de la droga más que su concentración sistémica, y la que se correlaciona mejor con la reducción LDL-C. La individualización de la dosis de la droga debería estar basada en la respuesta terapéutica.

Absorción

Después de la administración oral, atorvastatin es absorbido en forma rápida, alcanzando una concentración plasmática pico en 1 a 2 horas. El porcentaje de la absorción aumenta en proporción con la dosis de atorvastatin. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatin (droga madre)es de aproximadamente el 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente el 30%. La baja disponibilidad sistémica es atribuida al clearance presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo de primer paso hepático. Si bien los alimentos disminuyen el porcentaje y el alcance de la absorción de la droga en aproximadamente un 25% y un 9%, respectivamente, según se determina por Cmax y AUC, la reducción LDL-C es similar si atorvastatin se administra con o sin alimentos. Las concentraciones de atorvastatin en plasma son menores (aproximadamente un 30% para Cmax y AUC) después de la administración nocturna de la droga si se la compara con la administración por la mañana. No obstante, la reducción LDL-C es la misma sin tomar en cuenta el momento del día en que se administra la droga (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Distribución

El volumen medio de distribución de atorvastatin es de aproximadamente 565 litros. Atorvastatin se encuentra en menos del 98% ligado a las proteínas plasmáticas en alrededor del 98%. Una relación sangre-plasma de aproximadamente 0,25 indica una penetración pobre de la droga en los glóbulos rojos. Basado en observaciones en ratas, atorvastatin, probablemente puede ser excretado en la leche en humanos.

Metabolismo

Atorvastatin es metabolizado en forma extensiva en derivados orto y parahidroxilados y en varios productos beta-oxidantes. In vitro la inhibición de la HMG-CoA reductasa por metabolitos orto y parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatin. Aproximadamente un 70% de la actividad inhibitoria circulante de la HMG-CoA reductasa es atribuida a los metabolitos activos. Estudios in vitro sugieren la importancia del metabolismo de atorvastatin mediante el citocromo P450 3A4, consistente con concentraciones aumentadas de plasma en humanos después de la coadministración con eritromicina, un inhibidor conocido de esta isoenzima. En animales, el metabolito orto-hidroxi experimenta una posterior glucuronización.

Excreción

Atorvastatin y sus metabolitos son eliminados principalmente en la bilis después del metabolismo hepático y/o extrahepático; a pesar de ello, la droga no parece pasar a la recirculación enterohepática. En humanos, el período de vida media de eliminación de atorvastatin en plasma simple es de aproximadamente 14 horas, pero el período de 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 una dosis de atorvastatin es recuperada en la orina después de la administración oral.

Poblaciones especiales

GERIÁTRICA: las concentraciones de atorvastatin en plasma son mayores en gerontes sanos (edad mayor o igual a 65 años) que en los adultos jóvenes (aprox. un 40% para Cmax y un 30% para AUC). La reducción LDL-C es comparable a la observada en poblaciones de pacientes jóvenes a quienes se administró igual

dosis de atorvastatin.

GENERO: las concentraciones en plasma de atorvastatin en mujeres difieren de aquellas determinadas en hombres (aprox. 20% mayores para Cmax y 10% menores para AUC); no obstante, no existe diferencia clínicamente significativa en la reducción LDL-C para atorvastatin entre hombres y mujeres.

INSUFICIENCIA RENAL: la insuficiencia renal no tiene influencia en las concentraciones en plasma o en la reducción LDL-C por atorvastatin; de este modo, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal no es necesaria.

Hemodiálisis: no es esperable que la hemodiálisis aumente en forma significativa el clearance de atorvastatin debido a la fuerte ligadura proteica de la droga.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA: en pacientes con insuficiencia hepática alcohólica crónica, las concentraciones en plasma de atorvastatin se encuentran marcadamente aumentadas.

Ezetimibe

Absorción

Tras su administración por vía oral, ezetimibe es absorbido, rápidamente y transformado extensamente por conjugación en un glucurónido fenólico con actividad farmacológica (glucurónido de ezetimibe). El glucurónido de ezetimibe alcanza el promedio de concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) en una a dos horas, y el ezetimibe en cuatro a doce horas. No se puede determinar la biodisponibilidad absoluta del ezetimibe por ser éste prácticamente insoluble en medios acuosos apropiados para ser inyectados. La administración concomitante de alimentos (altos en grasas o sin grasas) no tuvo ningún efecto sobre la biodisponibilidad del ezetimibe administrado por vía oral en forma de comprimidos.

Distribución

El Ezetimibe se unen a las proteinas plasmáticas en un 99,7% y el glucurónido de ezetimibe en un 88 a 92%.

Metabolismo

El ezetimibe es metabolizado principalmente en el intestino delgado y en hígado por conjugación con el ácido glucurónico (una reacción de fase I). El ezetimibe y el glucurónido de ezetimibe son las principales formas del medicamento que se detectan en el plasma; constituyen 10 a 20% y 80 a 90%, respectivamente, del total en el plasma. Ambas formas son eliminadas lentamente del plasma, con indicios de un reciclamiento enterohepático significativo. La vida media del ezetimibe y de su glucurónido es de 22 horas aproximadamente.

Eliminación

Tras la administración oral de 20 mg de 14C-ezetimibe a personas, el ezetimibe total representó aproximadamente 93% de la radioactividad total en el plasma. En un período de diez días se recuperó aproximadamente 78% de la radiactividad en las heces y 11% en la orina. A las 48 horas, no hubo radioactividad detectable en el plasma.

Características en grupos especiales de pacientes

Niños

En un estudio durante 7 días con 10 mg/día, la absorción y metabolismo fueron similares en adolescentes (10 a 18 años) y en adultos. No hubo diferencias farmacocinéticas entre ambos. No hay datos farmacocinéticos disponibles en niños menores de 10 años. La experiencia clínica en pacientes de 10 a 18 años se ha limitado a pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica o con sitosterolemia.

Pacientes de edad avanzada

Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son aproximadamente el doble en los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) que en pacientes más jóvenes (de 18 a 45 años). La disminución del C-LDL y el perfil de seguridad son similares en los de edad avanzada y en los jóvenes tratados con ezetimibe, por lo que no es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

Después de una sola dosis de 10 mg de ezetimibe, el promedio del área bajo la curva (ABC) de ezetimibe total fue aproximadamente 1,7 veces mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6) que en los sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada al ezetimibe en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9), no se recomienda tratar a esos pacientes con ezetimibe.

Insuficiencia renal

En pacientes con enfermedad renal severa (promedio de depuración de la creatinina 30 ml/min), después de una sola dosis de 10 mg de ezetimibe el promedio de AUC de ezetimibe total fue aproximadamente 1,5 veces mayor que en 9 sujetos sanos. Ese resultado no se considera clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con deterioro renal.

Sexo

Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son ligeramente mayores (menos de 20%) en las mujeres que en los hombres. La disminución del C-LDL y el perfil de seguridad son similares en los hombres y en las mujeres tratados con ezetimibe, por lo que no es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación

según el sexo del paciente.

Raza

No hubo diferencias farmacocinéticas entre las personas de raza blanca y las de raza negra.

Posología y Modo de administración

Hipercolesterolemia primaria

Debe indicarse en pacientes bajo tratamiento dietético hipolipemiante y guiar la dosis de acuerdo a los niveles de colesterol LDL.

Se debe tomar una sola dosis por la noche con o sin alimentos.

La dosificación inicial usual recomendada es de 10/20 mg diarios. Se puede considerar iniciar el tratamiento con 10/10 mg al día en los pacientes que necesitan una disminución menos energética del C-LDL.

Se deben medir las concentraciones de los lípidos al cabo de 2 ó más semanas para ajustar la dosificación.

Empleo en pacientes de edad avanzada

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Empleo en niños

No se recomienda el tratamiento en niños.

Empleo en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

Empleo en pacientes con deterioro renal: no es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal moderada. Si se considera necesario tratar con Ezetimibe-Atorvastatin a pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de la creatinina 30 ml/min), las dosificaciones mayores de 10/10 mg/día se deben emplear con precaución.

Coadministración con otros medicamentos

Ezetimibe-Atorvastatin se debe administrar dos o más horas antes o cuatro o más horas después de administrar un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando ciclosporina, 1 g o más de ácido nicotínico al día, la dosificación de Atorvastatin-Ezetimibe no debe ser mayor de 10/10 mg/día. En los pacientes que estén tomando amiodarona o verapamil, la dosificación no debe ser mayor de 10/20 mg/día.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias

Atorvastatin

Los inhibidores del HMG-CoA reductasa, al igual que algunos otros tratamientos para la reducción de lípidos, se han sido asociado con anormalidades en la función hepática. Aumentos persistentes (más de 3 veces el límite superior del normal presente en dos o más ocasiones) en las transaminasas séricas ocurrieron en 0,7% de los pacientes que recibieron atorvastatin en ensayos clínicos. La incidencia de estas anormalidades fue del 0,2%; 0,2%; 0,6% y 2,3% para 10, 20, 40 y 80 mg, respectivamente.

Por lo general los casos en que se produjo alteración en los test de función hepática no estuvieron asociados con ictericia y otros signos o síntomas clínicos. Con la reducción, interrupción o discontinuación de la droga, los niveles de transaminasas retomaron a, o casi los niveles previos al tratamiento sin secuela. Se recomienda la realización de los tests de función hepática antes del comienzo del tratamiento, a las 6 y 12 semanas después de iniciado el tratamiento o aumento en la dosis, y de allí en adelante en forma periódica, cada 6 meses.

Estos cambios ocurren, generalmente, en los primeros 3 meses del tratamiento con atorvastatin. Los pacientes que desarrollan niveles de transaminasas aumentadas deben ser controlados hasta que las anormalidades sean resueltas. De continuar un aumento en GOT o GPT de mayor 3 veces (límite superior normal), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción de atorvastatin.

En pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o que presentan historia de disfunción hepática, atorvastatin debe ser empleado con cuidado. La disfunción hepática activa o el aumento persistente sin explicación de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de atorvastatin.

Osteo-Muscular: con otras drogas de esta clase ha sido informada rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria.

En pacientes tratados con atorvastatin se informó mialgia no complicada. En cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular y/o marcado aumento de CPK, debe pensarse en miopatía, definida como dolor o debilitamiento muscular junto con aumentos en los valores de creatina fosfoquinasa (CPK) mayor a 10 veces (límite superior normal).

Se debe advertir a los pacientes que deben informar a la brevedad la presencia de dolor muscular que no

tenga explicación alguna, sensibilidad o debilidad, particularmente si está acompañado de malestar o fiebre. El tratamiento con atorvastatin debe ser discontinuado si ocurren niveles de CPK marcadamente elevados o si se sospecha el diagnóstico de miopatía.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas en esta clase se encuentra aumentado con la administración concurrente de ciclosporina, derivados de ácidos fíbricos, eritromicina, niacina o antifúngicos azólicos. Los médicos que consideran el tratamiento combinado con atorvastatin y derivados del ácido fíbrico, eritromicina, drogas inmunosupresoras, antifúngicos azólicos o dosis reductoras de lípidos de niacina, deben pesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y deben controlar minuciosamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de dolor muscular, sensibilidad o debilidad, particularmente durante los primeros meses de iniciado el tratamiento y durante cualquier período de titulación hacia arriba de la dosis de cualquiera de las drogas. En estas situaciones, deben considerarse periódicamente las determinaciones de creatin fosfoquinasa (CPK), pero no existe seguridad que dichos controles prevengan la ocurrencia de miopatía severa.

En cualquier paciente con una condición grave, aguda, que sugiera una miopatía o que presente un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de disfunción renal secundaria o rabdomiolisis (ej. infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, desórdenes electrolíticos, endocrinos y metabólicos severos, y ataques que no pueden ser controlados), el tratamiento con atorvastatin debe ser temporariamente suspendido o discontinuado).

Ezetimibe

Enzimas hepáticas

En pacientes medicados con ezetimibe y una estatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales).

Estas elevaciones de las transaminasas eran por lo general, asintomáticas, no asociadas con colestasis y volvieron a línea base después de discontinuada la terapia o con la continuación del tratamiento. Cuando ezetimibe es coadministrado con un inhibidor HMG-CoA reductasa, se deben realizar pruebas de función hepática al comienzo de la terapia y conforme a las recomendaciones del inhibidor HMG-CoA reductasa.

Músculo esquelético

En ensayos clínicos no se demostraron aumentos de miopatías o rhabdomiolisis asociados con ezetimibe comparados con placebo o inhibidor HMG-CoA reductasa, solamente. Sin embargo se debe indicar precaución porque se sabe que la miopatía y rabdomiolisis son reacciones adversas a los inhibidores de HMG-CoA reductasa y otras drogas reductoras de lípidos.

Insuficiencia hepática

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada el ezetimibe en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con ezetimibe a esos pacientes.

Fibratos

No se ha demostrado ninguna interacción farmacocinética de importancia con la coadministración de atorvastatin y ezetimibe.

No se ha observado ninguna interacción de importancia clínica entre ezetimibe y medicamentos que son metabolizados por los citocromos P-450 1A2, 2D6, 2CB, 2C9 y 3A4 o por la acetiltransferasa. El atorvastatin es metabolizada por la CYP3A4, pero no inhibe su actividad por lo tanto, no es de esperarse que afecte las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4. Los siguientes inhibidores potentes de la CYP3A4 aumentan el riesgo de miopatía al disminuir la eliminación del componente atorvastatin de este producto.

Inhibidores de la proteasa del VIH. Nefazodona, ciclosporina.

Interacciones con medicamentos reductores de la lípidos que pueden causar miopatía cuando se administran solos.

También aumentar el riesgo de miopatía los siguientes medicamentos reductores de los lípidos que no son inhibidores potentes de la CYP3A4 pero pueden causar miopatía cuando se administran solos: gemfibrozil.

Otros fibratos: niacina (ácido nicotínico) 1 g/día.

Embarazo y Lactancia: la discontinuación de las drogas hipolipemiantes en el embarazo tendría un impacto mínimo sobre la arterioesclerosis que es un proceso a muy largo plazo. Por su contenido en atorvastatin AMPLIAR PLUS está contraindicado en el embarazo. AMPLIAR PLUS no debe ser indicado en madres lactantes.

Uso pediátrico: no se recomienda su uso en edad pediátrica.

Interacciones medicamentosas

Atorvastatin

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase se encuentra aumentado con la administración concurrente de ciclosporina, derivados de ácido fíbrico, niacina (ácido nicotínico), eritromicina, antifúngicos azólicos.

Antiácido: cuando se coadministraron atorvastatin y antiácidos con hidróxido de aluminio suspensión, las concentraciones en plasma de atorvastatin disminuyeron aproximadamente un 35%. No obstante, la

reducción LDL-C no se vio alterada.

Antipirina: por cuanto atorvastatin no afecta la farmacocinética de antipirina, no son de esperarse interacciones con estas drogas metabolizadas por las mismas isoenzimas citocromáticas.

Colestipol: las concentraciones en plasma de atorvastatin disminuyen aproximadamente el 25% cuando se administró en forma conjunta atorvastatin y colestipol. Sin embargo, la reducción LDL-C fue mayor con atorvastatin y colestipol coadministradas que cuando cada droga se suministró por separado.

Cimetidina: las concentraciones en plasma de atorvastatin y la reducción LDL-C no resultaron alteradas por la administración conjunta de cimetidina.

Digoxina: cuando se administraron en forma conjunta dosis múltiples de atorvastatin y digoxina, las concentraciones en estado estacionario de digoxina en plasma aumentaron aproximadamente el 20%. Los pacientes que ingieren algunos deben ser controlados adecuadamente.

Eritromicina: en individuos sanos, las concentraciones de atorvastatin en plasma aumentaron aproximadamente el 40% con la administrado conjunta de atorvastatin y eritromicina, un inhibidor conocido del citocromo P450 3A4.

Anticonceptivos orales: la coadministración de atorvastatin y anticonceptivos orales aumentó los valores AUC para la noretindrona y el etinilestradiol en aproximadamente el 30 y el 20%. Estos aumentos deben ser considerados cuando se selecciona un anticonceptivo oral para mujeres que toman atorvastatin.

Warfarina: atorvastatin no tiene efecto clínico significativo sobre el tiempo de protrombina cuando se administra a pacientes que reciben tratamiento crónico con warfarina.

Otros tratamientos concomitantes: en estudios clínicos, se usó atorvastatin en forma concomitante con agentes antihipertensivos y tratamiento de reemplazo de estrógenos sin evidencia de interacciones adversas significativas. No se han realizado estudios de interacción con agentes específicos.

Ezetimibe

No se ha demostrado ninguna acción del ezetimibe sobre las enzimas metabolizadoras dependientes del citocromo P450.

La coadministración de ezetimibe no demostró efectos sobre la farmacocinética de la dapsona, el dextrometorfano, la digoxina, los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), la glipicida, la tolbutamida, el midazolam o la warfarina.

Efectos de los alimentos sobre la absorción oral

La administración concomitante de alimentos (comidas de alto contenido graso y comidas sin grasa) no ejerció ningún efecto sobre la absorción de ezetimibe.

Fenofibratos

La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozil aumentó aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente, las concentraciones de ezetimibe total, pero esos aumentos no se consideran clínicamente importantes. No se han determinado la seguridad y la eficacia del ezetimibe coadministrado con fibratos. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol con la bilis y producir así colelitiasis.

Cimetidina

La cimetidina no ha demostrado efecto significativo sobre la biodisponibilidad de ezetimibe.

Antiácidos

La administración de antiácidos no ejerció efecto significativo sobre la biodisponibilidad de ezetimibe. El valor de la C max de ezetimibe se redujo en un 30%.

Colestiramina

La administración concomitante de colestiramina disminuyó 55% aproximadamente el promedio de área bajo la curva de concentración del ezetimibe total (ezetimibe + glucurónido de ezetimibe). Esa interacción puede traducirse en la disminución adicional del C-LDL debida a la coadministración de ezetimibe y colestiramina.

Función endócrina

Los inhibidores del HMG-CoA reductasa interfieren con la síntesis de colesterol y teóricamente, pueden atenuar la producción de esteroides adrenal y/o gonadal.

Estudios clínicos han demostrado que atorvastatin no reduce la concentración de cortisol en plasma basal o deteriora la reserva adrenal. Los efectos de los inhibidores de la reductasas HMG-CoA sobre la fertilidad masculina no han sido estudiados en un número adecuado de pacientes. Se desconocen los efectos, si los hubiere, sobre el eje pituitario-gonadal en mujeres durante la premenopausia.

Se debe prestar atención si se administra en forma concomitante un inhibidor de la reductasa HMG-CoA con drogas que pueden disminuir los niveles o actividad de las hormonas esteroideas endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

Toxicidad SNC

En una perra tratada durante 3 meses con 120 mg/kg/día se observó hemorragia cerebral. En otro perro hembra que fue sacrificado en condición moribunda después de 11 semanas con dosis ascendentes de hasta 280 mg/kg/día, se observó hemorragia cerebral y vascuolización del nervio óptico. La dosis de 120 mg/kg/día resultó en una exposición sistémica de aproximadamente 16 veces el área por debajo de la curva

de plasma en humanos (AUC 0-24 horas) basada en la dosis máxima en humanos de 80 mg/kg/día. En cada uno de los 2 perros macho (uno tratado con 10 mg/kg/día y otro con 120 mg/kg/día) en un estudio realizado por el lapso de 2 años, se observó una única convulsión tónica. No se observaron lesiones del SNC en ratones después del tratamiento crónico durante hasta 2 años a dosis de hasta 400 mg/kg/día o en ratas a dosis de hasta 100 mg/kg/día. Estas dosis fueron de 6 a 11 veces (ratón) y 8 a 16 veces el AUC en humanos (0-24) basadas en la dosis máxima recomendada en humanos de 80 mg/día.

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio

La coadministración de atorvastatin y ezetimibe, puede producir aumentos clínicamente importantes de las transaminasas séricas (de la SGOT y/o la SGPT al triple o más del límite superior normal, de manera consecutiva). Estos aumentos atribuidos al atorvastatin fueron generalmente asintomáticos, no se asociaron con colestasis, y cesaron al suspender o al continuar el tratamiento.

También pueden observarse de la CPK (a diez o más veces el límite superior de los valores normales) atribuidos también al atorvastatin que ceden al suprimir el tratamiento (Ver Precauciones).

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad

Atorvastatin

En un estudio sobre carcinogenicidad realizado por el lapso de 2 años en ratas a dosis de 10, 30 y 100 mg/kg/día, se encontraron dos tumores raros en el músculo en hembras tratadas con altas dosis: en una, un rabdominosarcoma y, en la otra, un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor AUC (0-24) en plasma de aproximadamente 16 veces la exposición media de la droga en plasma de humanos después de una dosis oral de 80 mg.

En los siguientes tests realizados con y sin activación metabólica, in vitro, atorvastatin no fue mutagénico o ciastogénico: test de Ames con Salmonella typhimurium y Escherichia coli, la prueba de mutación prematura en las células del pulmón con hámsters de la China y el ensayo de aberración cromosómica en células del pulmón en hámster de la China.

Atorvastatin fue negativo en el test in vivo del micronúcleo del ratón.

Ezetimibe

No se dispone de ningún dato clínico sobre la exposición a ezetimibe durante la gestación. Cuando ezetimibe se administró en combinación con atorvastatin, no se observaron efectos teratogénicos en los estudios realizados en ratas gestantes.

Reacciones adversas

Atorvastatin

Las siguientes reacciones adversas fueron informadas, sin contar la determinación de causalidad, en menos del 2% de los pacientes tratados con atorvastatin en ensayos clínicos.

Todo el cuerpo: edema de cara, fiebre, rigidez de cuello, malestar fotosensibilidad, edema generalizado.

Sistema digestivo: gastroenteritis, tests anormales de función hepática, colitis, vómitos, gastritis, sequedad de boca, hemorragia rectal, esofagitis, eructos, ulceración de la boca, anorexia, aumento del apetito, estomatitis, dolor biliar, queilitis, úlcera de estómago, tenesmos, estomatitis ulcerativa, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática.

Sistema respiratorio: neumonía, disnea, asma, epistaxis.

Sistema nervioso: parestesia, somnolencia, amnesia, sueños anormales, disminución de la libido, inestabilidad emocional, falta de coordinación, neuropatía periférica, torticolis, parálisis facial, hiperquinesia.

Sistema musculoesquelético: calambres en extremidades inferiores, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contractura tendinosa, miositis.

Piel: prurito, dermatitis de contacto, alopecia, piel seca, sudoración acné, urticaria, eczema, seborrea, úlcera de piel.

Sistema urogenital: frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, cálculos de riñón, nicturia, epididimitis, mama fibrocística, hemorragia vaginal, albuminuria, agrandamiento de mamas, metrorragia, nefritis, incontinencia urinaria, retención urinaria, urgencia urinaria, eyaculación anormal, hemorragia uterina.

Sentidos: ambliopía, tinnitus, sequedad de ojos, desorden de refracción, hemorragia de ojos, sordera, glaucoma, parosmia, pérdida del gusto, perversión del gusto.

Sistema cardiovascular: palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, hipotensión postural, flebitis, arritmia.

Trastornos metabólicos y nutricionales: hiperglu-
cemia, aumento de la creatina fosfoquinasa, gota, aumento de peso, hipoglucemia.

Sistema hemático y linfático: equimosis, anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, petequia.

Ezetimibe

Las experiencias adversas informadas en >/=2% de los pacientes tratados con ezetimibe y una incidencia mayor a placebo en estudios controlados a placebo, sin considerar la causalidad (Tabla)*.

SISTEMA CORPORAL/ CLASE DE ORGANO Reacción adversa	Placebo (%) N = 795	Ezetimibe 100 mg (%) N = 1691
CUERPO EN SU TOTALIDAD (TRASTORNOS GENERALES)		
Fatiga	1,8	2,2
TRASTORNOS DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL		
Dolor abdominal	2,8	3,0
Diarrea	3,0	3,7
INFECCIÓN E INFESTACIONES		
Infección viral	1,8	2,2
Faringitis	2,1	2,3
Sinusitis	2,8	3,6
TRASTORNOS DEL SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO		
Artralgia	3,4	3,8
Dolor dorsal	3,9	4,1
TRASTORNOS DEL SISTEMA RESPIRATORIO		
Tos	2,1	2,3
* Incluye pacientes que recibieron placebo o ezetimibe sólo.		

Otras reacciones adversas reportadas comúnmente con ezetimibe durante los ensayos clínicos.

Trastornos gastrointestinales

Dolor abdominal, diarrea.

Trastornos generales

Fatiga, cuadro gripal.

Trastornos musculares o del tejido conjuntivo

Calambres musculares. Raramente (incidencia entre 1/10.000 y 1/1.000).

Trastornos cutáneos y subcutáneos

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y erupción.

Sobredosificación: no hay tratamiento específico de sobredosis se debe aplicar medidas de sostén.

Atorvastatin

No existe tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatin. En caso de sobredosis, el paciente debe ser tratado sintomáticamente y deben implementarse medidas de soporte. Debido a la amplia unión de la droga a las proteínas del plasma, no se espera que la hemodiálisis aumente significativamente el clearance de atorvastatin.

Ezetimibe

Se han reportado pocos casos de sobredosficación, la mayoría de los cuales no se han asociado con reacciones adversas. Las reacciones adversas reportadas no fueron serias.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777. Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación

AMPLIAR PLUS 10/10 mg: envase con 30 comprimidos.
AMPLIAR PLUS 20/10 mg: envase con 30 comprimidos.
Fecha de última revisión: septiembre de 2008

Forma de conservación

- Conservar en lugar fresco y seco, hasta 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.
MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N°54.709- Laboratorios CASASCO S.A.I.C. - Boyacá 237 - C.A.B.A.

E-1203-03 / D1461 / Act. 04/2016

CASASCO