

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ATENFAR

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

20 mg

1. COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO:

Cada comprimido recubierto contiene:

Atorvastatina (como sal cálcica amorfa) 20 mg

Excipientes: Carbonato de calcio, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa de sodio, Talco, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Hipromelosa 2910, Macrogol, Dióxido de titanio, c.s.

2. CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA:

Hipolipemiantes Hipocolesterolemiantes. Inhibidor de la HMG Co-A reductasa

Código ATC: C10AA05

3. ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

La atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMGCoA reductasa, la enzima limitante responsable de la conversión del 3-hidroxi-3-metil-glutaril~coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol. En el hígado se incorporan los triglicéridos y el colesterol a las VLDL y se liberan al plasma para su distribución en los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se forman a partir de las VLDL y se catabolizan principalmente mediante la elevada afinidad del receptor para la LDL. La atorvastatina reduce los niveles plasmáticos de colesterol y de las lipoproteínas inhibiendo en el hígado la HMG-CoA reductasa y la síntesis de colesterol y aumentando en la superficie celular el número de receptores hepáticos para la LDL, lo que da lugar a un incremento de la absorción y el catabolismo de las LDL. La atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas LDL, y produce un profundo y sostenido aumento en la actividad de los receptores para la LDL, junto con una modificación beneficiosa en la calidad de las LDL circulantes. El fármaco es eficaz en la reducción del colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una población que no responde habitualmente a la medicación hipolipemiente. En un estudio de dosis respuesta, la atorvastatina ha demostrado reducir el colesterol total (30-46%), el colesterol-LDL (41-61 %) , la apoproteína B (34-50%) y los triglicéridos (14-33%) y producir aumentos variables en el HDL-C y la apoproteína A. Estos resultados concuerdan con lo observado en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, diversas formas de hipercolesterolemia no familiar y en la hiperlipidemia mixta, incluyendo pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente. Las reducciones del colesterol total, colesterol LDL y

apoproteína B han demostrado reducir el riesgo de episodios cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular. Aún no han finalizado los estudios de mortalidad y morbilidad con atorvastatina.

Mecanismo de acción: la atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. La HMG-CoA reductasa es la enzima responsable de la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, el precursor de los esteroides incluyendo el colesterol. La inhibición de la HMG-CoA reductasa reduce las cantidades de mevalonato y por consiguiente los niveles hepáticos de colesterol. Esto redundará en la regulación de los receptores a las LDLs y a una captación de estas lipoproteínas de la circulación. La consecuencia final es la reducción del colesterol asociado a las LDL.

4. FARMACOCINÉTICA:

Absorción: La atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción con la dosis de atorvastatina. Los comprimidos de atorvastatina tienen una biodisponibilidad del 95 al 99% comparados con la de las soluciones. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina es de aproximadamente un 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente un 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye a un aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo hepático de primer paso.

Distribución: el volumen medio de distribución de la atorvastatina es de aproximadamente 381 l. La atorvastatina se une a las proteínas plasmáticas en un 98% o más.

Metabolismo: la atorvastatina es metabolizada por el citocromo P-450 3A4 a sus derivados orto y parahidroxilados y a distintos productos de la betaoxidación. In vitro, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto y parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa circulante se atribuye a los metabolitos activos.

Excreción: la atorvastatina se elimina principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, el fármaco no parece sufrir una significativa recirculación enterohepática. La semivida de eliminación plasmática de la atorvastatina en el hombre es de aproximadamente 14 horas. La semivida de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 20 a 30 horas debido al efecto de los metabolitos activos.

Poblaciones especiales.

Gerítrica: las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son mayores en los ancianos sanos que en los adultos jóvenes, mientras que los efectos sobre los lípidos fueron comparables a los observados en poblaciones de pacientes más jóvenes.

Pediátrica: no se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

Sexo: las concentraciones de atorvastatina y sus metabolitos activos en mujeres difieren (aproximadamente la C_{max} es un 20% mayor y la AUC un 10% inferior) de las de los hombres. Estas diferencias entre hombres y mujeres no fueron clínicamente significativas, ni produjeron diferencias clínicamente significativas en los efectos sobre los lípidos.

Insuficiencia renal: la enfermedad renal no afecta a las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos ni a sus efectos sobre los lípidos. **Insuficiencia hepática:** las

concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos aumentan notablemente (aproximadamente 16 veces la Cmax y 11 veces el AUC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Childs- Pugh B).

Toxicidad: La atorvastatina no fue carcinogénico en ratas. La dosis máxima utilizada fue 63 veces más alta que la dosis máxima empleada en humanos (80 mg/día) en base a los mg/kg de peso corporal y de 8 a 16 veces más alta en base a los valores de AUC(0-24) determinados por la actividad inhibitoria total. En un estudio en ratones a 2 años, aumentó la incidencia de adenoma hepatocelular en los machos y de carcinomas hepatocelular en las hembras con la dosis máxima utilizada, siendo la dosis máxima utilizada 250 veces más alta que la dosis máxima empleada en humanos, en base a los mg/kg de peso corporal. La exposición sistémica fue de 6 a 11 veces mayor en base al AUC(0-24).

La atorvastatina no ha demostrado tener potencial mutagénico ni clastogénico en 4 estudios in vitro llevados a cabo con y sin activación metabólica y en un estudio in vivo. En los estudios en animales, atorvastatina no tuvo efecto sobre la fertilidad en machos y hembras a dosis de hasta 175 y 225 mg/kg/día, respectivamente, ni resultó teratogénica.

BIOEQUIVALENCIA: A este producto se le ha otorgado la propiedad de equivalente terapéutico.

5. INDICACIONES:

Como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con niveles elevados de Colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B, y triglicéridos y para incrementar los niveles de HDL-colesterol en pacientes con hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia familiar heterocigota y no familiar), hiperlipidemia combinada (mixta) (Frederikson Tipos IIa y IIb), niveles elevados de triglicéridos séricos (Frederikson Tipo IV) y para pacientes con disbetalipoproteinemia (Frederikson Tipo III) que no responden adecuadamente a una dieta.

Atorvastatina está indicada para la reducción de colesterol total y LDL-colesterol en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota cuando la respuesta a la dieta y otras medidas no farmacológicas, son inadecuadas.

Tratamiento a pacientes hipertensos con colesterol total normal o moderadamente elevado (menor a 250 mg/dl) v que tienen asociados al menos otros tres factores de riesgo cardiovasculares clásicos para: 1.- Reducir el riesgo de enfermedad coronaria cardiaca fatal e infarto al miocardio no fatal. 2.- reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina pectoris.

Atorvastatina está indicada como un elemento auxiliar de la dieta para reducir los niveles de C-total. LDL-C y apo-B en niños y niñas postmenárgicas, entre 10 y 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigota, si después de un estudio adecuado de la terapia con dieta, se encuentran presentes los siguientes hallazgos:

a) LDL-C sigue siendo ≥ 190 mg/dl, o

b) LDL-C sigue siendo ≥ 160 mg/dl, y:

- existe un antecedente familiar positivo de enfermedad cardiovascular prematura, o
- que otros dos o más factores de riesgo CVD estén presentes en el paciente pediátrico.

Atorvastatina está indicada en pacientes de diabetes tipo II sin evidencia de enfermedad coronaria cardiaca, pero con múltiples factores de riesgo para enfermedad coronaria cardiaca, tales como retinopatía, albuminuria, fumador o hipertensión para: 1.- reducir el riesgo de infarto al miocardio. 2.- reducir el riesgo de apoplejía o accidente vascular encefálico.

En pacientes con evidencia de enfermedad coronaria cardiaca, Atorvastatina está indicada para: 1.- reducir el riesgo de infarto al miocardio no fatal. 2.- reducir el riesgo de accidente vascular encefálico fatal v no fatal. 3.- reducir el riesgo de procedimientos de revascularización. 4.- reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca. 5.- reducir el riesgo de angina.

6. ADVERTENCIAS Y CONTRAINDICACIONES:

La atorvastatina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este medicamento, en pacientes con enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad, miopatía, durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen las adecuadas medidas anticonceptivas.

Efectos hepáticos: Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. En los pacientes que presenten cualquier signo o síntoma que sugiera lesión hepática deben de realizarse las pruebas de función hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben de controlar hasta que esta(s) anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de la atorvastatina.

La atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o que posean antecedentes de enfermedad hepática.

Efectos en el músculo esquelético: Se han comunicado casos de mialgia en pacientes tratados con atorvastatina, incluyendo calambres musculares, en pacientes tratados con atorvastatina. El tratamiento debe interrumpirse si se observan unos niveles muy elevados de creatinfosfokinasa (CPK) o si se diagnostica o sospecha una miopatía. Deben determinarse los niveles de CPK en aquellos pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma que sugiera una miopatía. Si persiste un aumento significativo de la CPK (valores diez veces superiores al máximo de normalidad), se recomienda la disminución de la dosis o la retirada de la atorvastatina. La atorvastatina se clasifica dentro de la categoría X de riesgo en el embarazo y está contraindicada en el embarazo y durante la lactancia.

Las mujeres en edad fértil deben emplear las adecuadas medidas anticonceptivas. No se ha demostrado la seguridad de atorvastatina durante el embarazo y la lactancia. En los estudios en animales se ha evidenciado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden influir en el desarrollo de los embriones o fetos. Durante la exposición de las madres a dosis de atorvastatina superiores a 20 mg/kg/día (exposición clínica sistémica) se retrasó el desarrollo de las camadas y se redujo la supervivencia post-natal en ratas. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos eran similares a las encontradas en la leche. Se desconoce si este fármaco o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

7. REACCIONES ADVERSAS:

La atorvastatina es en general bien tolerada. Las reacciones adversas han sido habitualmente leves y transitorias. Menos del 2% de los pacientes, abandonaron los ensayos clínicos a causa de los efectos secundarios atribuidos al fármaco.

Las reacciones adversas más frecuentes (1 % o más) asociadas con el tratamiento con atorvastatina, en los pacientes que participaron en los ensayos clínicos controlados, fueron: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, dolor abdominal, dolor de cabeza, náuseas, mialgia, astenia, diarrea e insomnio. Como con otros inhibidores de la HMGCoA reductasa, se han comunicado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes tratados con atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento.

En un 0,8% de los pacientes tratados con atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (>3 veces por encima del valor máximo de normalidad) de las transaminasas séricas. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes. Al igual que con otros inhibidores de la HMGCoA reductasa en los ensayos clínicos se presentaron, en un 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina, niveles elevados de creatinfosfoquinasa (CPK) tres veces superiores al máximo de normalidad.

En un 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron elevaciones de la CPK en valores 10 veces superiores al máximo de normalidad. Un 0,1 % de estos pacientes experimentaron adicionalmente dolor muscular, flaccidez o debilidad.

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas poco frecuentes (no todas las reacciones adversas citadas a continuación han sido asociadas necesariamente al tratamiento con atorvastatina): miositis, miopatía, rabdomiólisis, parestesia, neuropatía periférica, pancreatitis, hepatitis, ictericia colestática, anorexia, vómitos, alopecia, prurito, erupción, impotencia, hiperglucemia e hipoglucemia, dolor torácico, vértigos, trombocitopenia y reacciones alérgicas, incluyendo edema angioneurótico.

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintómicamente e instituir medidas de soporte, según sea necesario. Deben realizarse pruebas de función hepática y los niveles séricos de CPK. Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas no se espera que la hemodiálisis aumente de forma significativa el aclaramiento de atorvastatina.

8. INTERACCIONES:

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase aumenta con la administración conjunta de ciclosporina, derivados de ácido fólico, eritromicina, antimicóticos azoles o niacina (Véase Precauciones). Antiácidos: la coadministración de atorvastatina con una suspensión antiácida oral que contenga hidróxido de magnesio y aluminio disminuye las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en aproximadamente 35%; sin embargo, la reducción de LDL-C no se ve alterada. Antipirina: debido a que la atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se espera que haya interacciones con otras drogas que sean metabolizadas vía las mismas isozimas citocromas. Colestiramina: las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son menores (aproximadamente 25%) cuando se administra colestiramina con atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores al coadministrar ambas drogas que cuando son administradas en forma separada. Digoxina: la coadministración de dosis múltiples de atorvastatina y digoxina aumenta las concentraciones plasmáticas estables de digoxina en

aproximadamente 20%. Los pacientes a los cuales se les administre digoxina deben ser monitoreados en forma apropiada. Eritromicina: en individuos sanos, la coadministración de eritromicina (500 mg 4 veces al día), es un conocido inhibidor del citocromo P450 3A4, lo que se asocia con elevadas concentraciones de atorvastatina. Anticonceptivos orales: la coadministración de un contraceptivo oral que contenga noretindrona y etinilestradiol aumenta los valores AUC para noretindrona y el etinilestradiol en aproximadamente 30% y 20%. Se deben considerar estos aumentos al seleccionar un contraceptivo oral en una mujer a la cual se le administra atorvastatina. Se realizaron estudios de interacción de la atorvastatina con la warfarina y la cimetidina, y no se observaron diferencias clínicas significativas. Otra terapia concomitante: en estudios clínicos, se utilizó atorvastatina concomitante con agentes antihipertensores y terapia de reemplazo de estrógenos sin que se obtuviera evidencia de interacciones adversas significativas. No se han realizado estudios de interacción con agentes específicos.

9. SOBREDOSIS:

No existe tratamiento específico. Si se produjera una sobredosis, el paciente debería ser tratado sintomáticamente e iniciar acciones de apoyo, según fuere necesario. Debido a la estrecha unión de la droga con las proteínas plasmáticas, no es de esperarse que la hemodiálisis aumente de manera importante el clearance de atorvastatina.

10. POSOLOGÍA:

General.- Dosis según prescripción médica: Antes de recibir atorvastatina, el paciente debería ser sometido a una dieta normal de reducción del colesterol, debería continuar con una dieta durante el tratamiento con la droga. Dosis usual: La dosis para el tratamiento de hipercolesterolemia, dislipidemia mixta e hipercolesterolemia familiar es de 10-20 mg 1 vez al día al inicio. El rango de dosis usual es entre 10 y 80 mg diarios administrados 1 vez al día, con o sin los alimentos. El nivel sérico de lípidos debe controlarse después de 4 semanas de iniciado el tratamiento y según los resultados debe ajustarse la dosis.

Específica.-

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta): La mayoría de los pacientes responden con 10 mg una vez al día. La respuesta terapéutica es evidente dentro de dos semanas y la máxima respuesta se logra alrededor de 4 semanas. La respuesta se mantiene durante la terapia crónica.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica: La mayoría de los pacientes responden bien a 80 mg de atorvastatina con una reducción mayor del 15% en LDL-C (18%-45%).

Hipercolesterolemia familiar heterocigota en pacientes pediátricos (10-17 años): La dosis recomendada es de 10 mg al día. La DMD recomendada es 20 mg/día (En estas poblaciones no se han estudiado dosis superiores a 20 mg). Las dosis deben individualizarse de acuerdo a la meta recomendada de la terapia. Se deberán hacer ajustes a intervalos de 4 semanas o más

Pacientes con daño hepático: Se debe ajustar la dosis de acuerdo con la magnitud del daño.

Pacientes con daño renal: No se requiere ajuste de la dosis.

Pacientes geriátricos: En los pacientes geriátricos se han obtenido concentraciones plasmáticas de atorvastatina mayores que en pacientes jóvenes. Sin embargo, no se ha establecido la significancia clínica de esto. Por lo que se sugiere determinar la dosis de acuerdo con la disminución de los niveles de colesterol.

11. PRESENTACIÓN:

Envase con X comprimidos recubiertos 20 mg de Atorvastatina cálcica cada uno.

12. ALMACENAMIENTO:

Mantener en lugar fresco y seco, a no más de 25°C.