



MONOGRAFÍA CLINICA FARMACOLÓGICA

ATORVASTATINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Atorvastatina Cálcica (Forma Cristalina)

Subdepartamento Registros y Autorizaciones Sanitarias

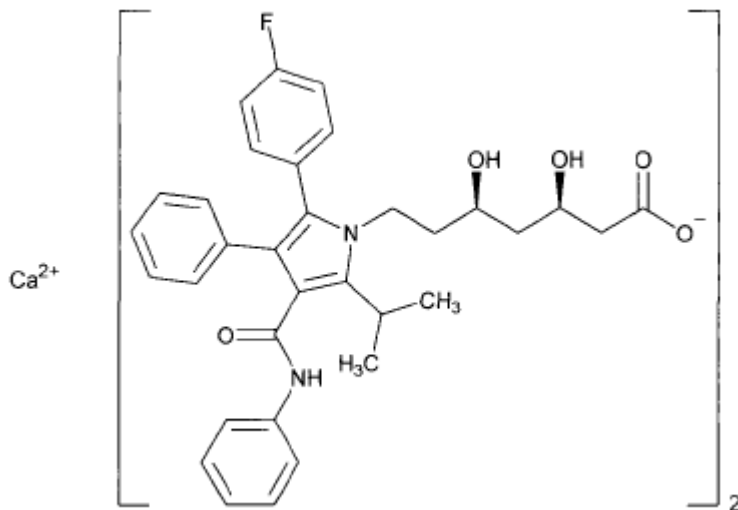
COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Atorvastatina 20 mg. (Como sal cálcica, forma cristalina)

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, Lactosa (30#), Croscarmelosa de sodio, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Ftalato de dietilo, Etilcelulosa, Talco, Dióxido de titanio, Hipromelosa y Polietilenglicol/Macrogol,

FORMULA ESTRUCTURAL (Atorvastatina Cálcica)



CLASIFICACIÓN

Hipocolesterolémico

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Atorvastatina está indicada para la reducción de los niveles sanguíneos de colesterol total, Colesterol-LDL, apolipoproteínas B y Triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar), y dislipidemia mixta, en quienes las medidas dietéticas no han surtido efecto. Tratamiento a pacientes hipertensos con colesterol total normal o moderadamente elevado (menor de 250 mg/dL) y que tienen asociados al menos otros tres factores de riesgo cardiovascular clásico para:

- Reducir el riesgo de enfermedad coronaria cardíaca fatal e infarto al miocardio no fatal.
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina pectoris.

Atorvastatina está indicada en pacientes con diabetes tipo II sin evidencia de enfermedad coronaria cardíaca, pero con múltiples factores de riesgo para enfermedad coronaria cardíaca, tales como retinopatía, albuminuria, fumador o hipertensión para:

- Reducir el riesgo de infarto al miocardio.
- Reducir el riesgo de apoplejía o accidente vascular encefálico

En pacientes con evidencia de enfermedad coronaria cardíaca atorvastatina está indicada para:

- Reducir el riesgo de infarto al miocardio no fatal.
- Reducir el riesgo de accidente vascular encefálico fatal y no fatal.

- Reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca.
- Reducir el riesgo de angina.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción:

La Atorvastatina Cálcica es un agente sintético que reduce los lípidos, es un inhibidor selectivo y competitivo de la 3-hidroxi-3- metilglutaril coenzima A (HMG-COA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión temprana de HMG-COA a Mevalonato, por lo que limita la velocidad de la biosíntesis de colesterol.

La Atorvastatina Cálcica y sus metabolitos son farmacológicamente activos.

FARMACOCINÉTICA

Absorción - Distribución - Metabolismo - Excreción:

Luego de la administración oral, la Atorvastatina se absorbe rápidamente. La concentración plasmática máxima ocurre entre 1 y 2 horas. El grado de absorción tiene directa relación con la dosis. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente 12%. La disponibilidad sistémica de Atorvastatina disminuye debido al clearance presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o el metabolismo hepático de primer paso.

Los alimentos disminuyen la velocidad y el grado de absorción en aproximadamente 25 y 7%, respectivamente; sin embargo, la reducción de colesterol LDL es similar cuando se administra Atorvastatina con o sin alimentos.

La concentración plasmática (C máx.) y el área bajo la curva (ABC) bajan aproximadamente un 30% al ser administradas durante la noche, comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción de colesterol LDL es la misma, sin estar afectada por el momento del día en que se administre la droga.

El volumen medio de distribución (VD) es aproximadamente 565 L. La unión a proteínas del plasma es $\geq 98,9\%$.

Sufre gran metabolización hepática y extrahepática para dar derivados orto y parahidroxilados y varios productos de betaoxidación. Estos no sufren recirculación enterohepática. Se encontró que la Atorvastatina y sus metabolitos orto y parahidroxilados tienen igual efecto inhibitor sobre la HMG-COA reductasa in vitro. Los metabolitos activos son responsables de aproximadamente el 70% de la inhibición de la HMG-COA reductasa.

Estudios in vitro sugieren que la Atorvastatina es metabolizada por una isoenzima del citocromo P450 3A4.

La Atorvastatina Cálcica y sus metabolitos son principalmente eliminados por la bilis, después de su metabolismo hepático o extrahepático, sin embargo, la droga no parece sufrir recirculación enterohepática.

La vida media de eliminación plasmática es de 14 horas, pero la actividad inhibitoria de la HMG-COA reductasa es de 20 a 30 horas, debido a la actividad de los metabolitos activos. Menos de un 2% de una dosis de Atorvastatina se recupera en la orina, después de la administración oral.

INFORMACIÓN PARA SU PRESCRIPCIÓN

INTERACCIONES

La administración concomitante de Atorvastatina con Ciclosporinas, derivados del Ácido Fólico, Eritromicina, Niacina o Antifúngicos Azólicos, aumenta el riesgo de miopatías. En consecuencia deben evaluarse los riesgos - beneficios y deben monitoriarse cuidadosamente a los pacientes en búsqueda de signos o síntomas de miopatías.

La administración conjunta con antiácidos que contengan Hidróxido de Magnesio y Aluminio, disminuye las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina en aproximadamente un 35%, sin embargo, la reducción de colesterol LDL no se ve alterada.

La administración concomitante con Colestiramina, también reduce la concentración plasmática de Atorvastatina en aproximadamente un 25%.

La administración conjunta de dosis múltiples de Digoxina con Atorvastatina, aumenta la concentración plasmática en estado estacionario de la Digoxina en aproximadamente un 20%, por lo que se recomienda monitorización de ésta.

La administración conjunta con anticonceptivos que contengan Etinilestradiol, Noretindrona y Atorvastatina, aumentan las concentraciones plasmáticas de ambas hormonas en aproximadamente un 20 y 30% respectivamente. La administración conjunta con agentes antihipertensivos y tratamiento de reemplazo estrogénico no evidencian clínicamente interacciones adversas significativas.

La administración conjunta de Atorvastatina y Alcohol puede elevar el valor de las transaminasas.

Eritromicina aumenta las concentraciones de Atorvastatina.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Antes de comenzar el tratamiento con Atorvastatina se debe intentar controlar la hipercolesterolemia con una dieta apropiada, ejercicios y reducción de peso, en pacientes obesos. La Atorvastatina puede causar elevación de la fosfocreatinquinasa y de los niveles de transaminasas.

Efectos Hepáticos: Se han informado elevaciones moderadas de transaminasas séricas después del tratamiento con Atorvastatina. Se recomienda que pacientes con signos o síntomas que sugieran daño hepático realicen un test de la función hepática. Se deben monitorear los niveles aumentados de transaminasas séricas hasta el retorno a valores normales.

Al disminuir la dosis de Atorvastatina, interrumpir o discontinuar el tratamiento, los niveles de transaminasas retornan a los valores previos al inicio del tratamiento. Se recomienda que cuando se observe un incremento persistente de tres veces el valor del límite normal de GOAT o GTP, se reduzca la dosis o se interrumpa el tratamiento con Atorvastatina.

Se aconseja precaución en pacientes que ingieren grandes cantidades de alcohol o presenten antecedentes de enfermedades hepáticas.

Se ha informado la aparición de mialgia en pacientes tratados con Atorvastatina (dolor o debilidad muscular asociado a aumento de los valores de creatinfosfoquinasa).

Discontinuar el tratamiento en caso de niveles aumentados de CPK o si de diagnostica o sospecha de una miopatía. El tratamiento debe suspenderse o interrumpirse temporalmente en caso de cuadro agudo que sugiera miopatía o que tenga un factor predisponente para el desarrollo de insuficiencia renal secundaria a Rabdomiólisis (ejemplo: infección aguda severa, hipotensión,

cirugía mayor, traumatismo, alteraciones metabólicas severas, endocrinas o de electrolitos y crisis convulsivas no controladas).

Está contraindicado en mujeres embarazadas o en período de lactancia. No se han realizado estudios farmacocinéticos en niños.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Embarazo, lactancia, mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo adecuado.
- Atorvastatina puede ser utilizado en edad fértil sólo cuando tales pacientes tengan muy pocas posibilidades de quedar embarazadas y hayan sido informadas de los riesgos potenciales sobre el feto.
- Pacientes con enfermedad hepática activa y niveles persistentemente elevados de transaminasas, hasta tres veces el límite normal sin causa aparente.

EFFECTOS ADVERSOS

En general, a dosis terapéuticas la tolerancia clínica del fármaco es buena. Las reacciones adversas han sido leves y transitorias. Frecuentes: constipación, flatulencia, dispepsia y dolor abdominal.

Efectos adversos informados sin evaluación de la causa:

- **Generales:** edema facial, fiebre, rigidez cervical, malestar, reacción de fotosensibilidad, edema generalizado.
- **Aparato digestivo:** gastroenteritis, test anormales de funcionamiento hepático, colitis, vómito, gastritis, boca seca, hemorragia rectal, esofagitis, eructos, glositis, ulceración de la boca, anorexia, aumento del apetito, estomatitis, dolor biliar, queilitis, úlcera duodenal, disfagia, enteritis, melena, hemorragia gingival, úlcera gástrica, tenesmo, estomatitis ulcerativa, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestásica.
- **Aparato respiratorio:** neumonía, disnea, asma, epistaxis.
- **Sistema nervioso:** parestesias, somnolencia, amnesia, alteraciones del sueño, disminución de la libido, hiperemocionalidad, falta de coordinación, neuropatía periférica, torticolis, parálisis facial, hiperkinesia.
- **Aparato músculo esquelético:** calambres musculares, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contracturas tendinosas, miositis, mialgia, miopatía y/o rabdiomiolisis.
- **Piel y anexos:** prurito, dermatitis de contacto, alopecia, piel seca, sudoración, acné, urticaria, eccema, seborrea, úlcera de piel.
- **Aparato Urogenital:** aumento de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, litiasis renal, epididimitis, enfermedad fibroquística de la mama, hemorragia vaginal, albuminuria, agrandamiento de las mamas, menorragia, nefritis, incontinencia urinaria, eyaculación anormal.
- **Sentidos especiales:** ambliopía, tinnitus, sequedad de la conjuntiva, alteraciones de la refracción, ojo rojo, sordera, parosmia, pérdida del gusto.
- **Aparato cardiovascular:** palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, hipotensión postural, flebitis, arritmia.
- **Alteraciones metabólicas y funcionales:** hiperglicemia, aumento de la fosfocreatinquinasa, gota, aumento del peso corporal, hipoglicemia.
- **Sangre y sistema linfático:** equinosis, anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, petequias.

SOBREDOSIS

Ante la eventualidad de una sobredosificación accidental, concurrir de inmediato al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

POSOLOGÍA Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Los pacientes deben comenzar con una dieta estándar para disminuir el colesterol antes de recibir el tratamiento con Atorvastatina Cálctica y deberán continuarla durante éste.

- **Hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (Fredricson IIa y IIb):** La dosis de comienzo recomendada es de 10 mg de Atorvastatina, una vez al día. El rango de la dosis es de 10 a 80 mg de Atorvastatina, una vez al día. Administrar en una sola toma diaria en cualquier momento del día, antes o después de las comidas. El tratamiento debe ser individualizado de acuerdo al objetivo terapéutico y la respuesta. Luego de la iniciación o durante la administración de Atorvastatina, deben controlarse los niveles plasmáticos de lípidos cada dos a cuatro semanas y realizar el ajuste de dosis correspondiente. Puesto que el objetivo terapéutico es disminuir el colesterol-LDL, se recomienda utilizar la concentración de colesterol-LDL como dato base previo al inicio del tratamiento y como valor de control de respuesta terapéutica. Sólo en caso de no poder determinar los valores de colesterol-LDL se puede tomar la concentración del colesterol total como valor de monitoreo del tratamiento.
- **Hipercolesterolemia familiar homocigota:** La dosis de comienzo recomendada en estos pacientes es de 10 a 80 mg/día. La Atorvastatina debería usarse como tratamiento adjunto a otros tratamientos para disminuir la concentración plasmática de lípidos o cuando estos no pudieran utilizarse o no estuvieran disponibles.
- **Pacientes con insuficiencia renal:** La enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina, ni la reducción de colesterol-LDL, por lo tanto no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantener lejos del alcance de los niños, en su envase original, protegido de la humedad y luz, a no más de 30°C.

NO USAR ESTE PRODUCTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN SU ENVASE.

Venta bajo receta médica en Establecimientos Tipo A y Asistencial

OPKO Chile S.A.
Agustinas 640, piso 10. Santiago-Chile
www.opko.cl