

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LIPTEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

LIPTEN

(Atorvastatina)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lipoten comprimidos recubiertos 10 mg
Lipoten comprimidos recubiertos 20 mg
Lipoten comprimidos recubiertos 40 mg
Lipoten comprimidos recubiertos 80 mg

Código ATC: C10AA05.

Grupo Terapéutico: Inhibidores de HMG Co A reductasa.

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatina (cálcica trihidrato)

Excipientes c.s.: Mezcla de lactosa monohidrato y celulosa microcristalina, carbonato de calcio, copovidona ~~VA-64~~, crospovidona tipo B, croscarmelosa sódica, laurilsulfato de sodio, ~~silica~~ **dióxido de silicio** coloidal ~~anhidro~~ **anhidro**, talco, estearato de magnesio. ~~Opadry blanco~~ (hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol ~~400~~)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

~~Hipolipemiante Hipocolesterolemiante~~

~~Atorvastatina está indicado para la reducción de los niveles sanguíneos de colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteínas B y triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no 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 a 250 mg/dL) y que tienen asociados al menos otros tres factores de riesgo cardiovascular clásico para:~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LIPOTEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

~~—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.~~

Atorvastatina está indicada 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) (Fredrickson Tipo IIa y IIb), niveles elevados de triglicéridos séricos (Fredrickson Tipo IV), y para pacientes con disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III) que no responden adecuadamente a una dieta.

Atorvastatina también 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) y que tiene 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.

En pacientes con evidencia clínica 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 procedimientos de revascularización,
- Reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca,
- Reducir el riesgo de angina.

Pacientes Pediátricos (10-17 años de edad)

La atorvastatina está indicada como un adyuvante de la dieta para reducir los niveles de C-total, LDL-C y apo B en niños y niñas posmenárquicas, entre 10 a 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:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LIPOTEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

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 u
- Otros dos o más factores de riesgo CVD están presentes en el paciente pediátrico.

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.

4.2 Posología y forma de administración

~~Tratamiento de la hipercolesterolemia: La atorvastatina está indicada como tratamiento adicional a la dieta en la reducción del colesterol total elevado, el colesterol LDL, la apoproteína B y las triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia familiar (variante heterocigótica) o hiperlipidemia combinada (mixta) (correspondiente a los tipos IIa y IIb de la clasificación de Frederickson) cuando la respuesta obtenida con la dieta u otras medidas no farmacológicas han sido inadecuadas. La atorvastatina está también indicada, para reducir el colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de las LDL) o si no se dispone de estos tratamientos. Antes de tomar la atorvastatina, el paciente debe haber llevado a cabo una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol y debe continuar con ella durante el tratamiento. La dosis inicial habitual es de 10 mg una vez al día. Las dosis deben individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día. Las dosis se pueden administrar en cualquier momento del día con o sin alimentos. Luego del inicio y/o durante la titulación de atorvastatina, deben testearse los niveles de lípidos séricos dentro de 2 a 4 semanas y la dosis debe ajustarse de acuerdo a estos valores.~~

~~Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta): La mayoría de los pacientes se controlan con 10 mg de atorvastatina una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico. Para establecer los objetivos del tratamiento, se puede utilizar la siguiente guía:~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**LIPTEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

Objetivos del tratamiento para el control lipídico según la Sociedad Europea de Aterosclerosis			
Población de paciente		Objetivo del tratamiento	
		mg/dl	mmol
Sin factores de riesgo y sin CI	Colesterol-LDL	155-175	4-4,5
Un factor de riesgo y sin CI	Colesterol-LDL	135-155	3,5-4
Dos o más factores de riesgo, CI, EVP o hipercolesterolemia familiar	Colesterol-LDL	115-135	3-3,5
CI=Cardiopatía isquémica; EVP=Enfermedad vascular periférica. Adaptado de Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases (1992) 2:113-156			

~~Hipercolesterolemia familiar heterocigótica: Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de atorvastatina al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina con una resina de intercambio iónico. Hipercolesterolemia familiar homocigótica. En un estudio de uso compasivo en 64 pacientes, se dispuso de información confirmada sobre el receptor LDL de 46 de ellos. En estos 46 pacientes, el porcentaje medio de reducción del colesterol LDL fue de aproximadamente el 21 %. Se administraron dosis de atorvastatina de hasta 80 mg/día. La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 mg al día. El fármaco debe utilizarse en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) en estos pacientes a si no se dispone de estos tratamientos.~~

~~Dosis en pacientes con insuficiencia renal: La enfermedad renal no afecta a las concentraciones plasmáticas de atorvastatina ni a sus efectos sobre los lípidos; por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis.~~

~~Uso en geriatría: La eficiencia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, es similar a la observada en la población general.~~

~~Uso en pediatría: Solo debe ser utilizado en pediatría por especialistas. La experiencia en pediatría se reduce a un pequeño número de pacientes (de 4-17 años) con dislipidemias graves, como la hiperlipidemia familiar homocigótica. En esta población, la dosis inicial recomendada es de 10 mg. Según la respuesta y la tolerancia, esta dosis puede aumentarse hasta 20 mg al día (en esta población no se han estudiado dosis superiores a 20 mg). Las dosis deben ser individualizadas, los ajustes deben hacerse cada 2-4 semanas, y las dosis deben ajustarse de acuerdo a estos valores. No se han evaluado en esta población datos de seguridad en el desarrollo.~~

General - Antes de comenzar la terapia con atorvastatina, se debe intentar controlar la hipercolesterolemia mediante una dieta apropiada, ejercicio y reducción de peso en pacientes obesos, así como el tratamiento de otros problemas médicos subyacentes. El paciente debe seguir una dieta estándar enfocada hacia la reducción de colesterol durante la terapia con atorvastatina. El rango de dosis es de 10 a 80 mg 1 vez al día. Las dosis pueden ser administradas a cualquier hora del día con o sin alimento. La dosis de comienzo y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LIPTEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

mantenimiento deberían ser personalizadas de acuerdo al valor base de LDL-C, el objetivo de la terapia y la respuesta del paciente.

Luego del inicio y/o durante la titulación de atorvastatina, deben testearse los niveles de lípidos dentro de 2 a 4 semanas y la dosis debe ajustarse de acuerdo a estos valores.

Hipercolesterolemia Primaria e Hiperlipidemia combinada (mixta) - La mayoría de los pacientes responden bien con 10 mg de atorvastatina una vez al día. La respuesta terapéutica es evidente dentro de dos semanas y la máxima respuesta usualmente se logra dentro de 4 semanas. La respuesta se mantiene durante la terapia crónica.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota - En un estudio de uso compasivo en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, la mayoría de los pacientes respondieron 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 de edad)

La dosis inicial recomendada de atorvastatina es 10 mg/día. La máxima dosis recomendada es 20 mg/día (en esta población de pacientes no se han estudiado dosis superiores a 20 mg). Las dosis deben individualizarse de acuerdo a la meta recomendada de la terapia. Se deben realizar ajustes a intervalos de 4 semanas o más.

Uso en pacientes con Insuficiencia Renal - La enfermedad renal no tiene influencia en las concentraciones plasmáticas o en las reducciones de LDL-C de atorvastatina. Entonces, no es requerido el ajuste de dosis.

Uso en Geriatria – No se observan diferencias en la seguridad, eficacia u objetivo del tratamiento de dislipidemias entre pacientes ancianos y la población general.

Uso en combinación con otros medicamentos – En los casos donde sea necesario co-administrar atorvastatina con ciclosporina, telepravar o la combinación tipranavir/ritonavir las dosis no deben exceder los 10 mg.

Interacciones farmacocinéticas que se resultan en un aumento de la concentración sistémica de atorvastatina se han observado con inhibidores de la proteasa del VIH (lopinavir mas ritonavir, saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir mas ritonavir y nelfinavir), inhibidores de la proteasa de Hepatitis C (boceprevir), claritromicina e itraconazol. Se debe tener precaución cuando se recomienda la co-prescripción de atorvastatina y una evaluación clínica apropiada adecuada para asegurar que la dosis mínima de atorvastatina es empleada.

4.3 Contraindicaciones y advertencias

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LIPOTEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

valor máxima de normalidad, miopatía, durante el embarazo, la lactancia 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 realizarse las pruebas de función hepática. Los pacientes que presenten un aumento en las niveles de transaminasas se deben 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 máxima de normalidad), se recomienda la disminución de la dosis o la retirada de la atorvastatina. La atorvastatina se clasifica dentro de la categoría A 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.

4.4 Precauciones especiales de empleo

Antes de prescribir este medicamento, su médico le indicará probablemente una dieta adecuada a su caso específico. Muchas personas pueden controlar adecuadamente su colesterol sanguíneo con solo seguir la dieta adecuada y ejercicio físico indicado por el médico.

El medicamento se prescribe solo si se necesita una medida adicional y es efectivo solo si se sigue adecuadamente un régimen dietético y de ejercicio físico apropiado.

Usted no debe tomar este medicamento en los siguientes casos:

Si ha presentado síntomas de alergia a atorvastatina.

Si ha presentado alergia a alguno de los excipientes de la formulación.

Si está embarazada o dando de lactar.

Si presenta daño hepático.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**LIPTEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

Durante el tratamiento con otros fármacos de este grupo terapéutico el riesgo de miopatía aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, fibratos, antibióticos macrólidos, antifúngicos azólicos o niacina y, en raras ocasiones, se ha producido rabdomiólisis con disfunción renal secundaria a mioglobinuria. La atorvastatina se metaboliza por la vía del citocromo P-450 3A4. En base a la experiencia con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, debe tenerse precaución cuando se administre atorvastatina con inhibidores del citocromo P-450 3A4 (por ejemplo, ciclosporina, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina y anti fúngicos azólicos incluyendo el itraconazol). Se desconoce la posible interacción con otros sustratos de esta isoenzima, pero debe considerarse para otros fármacos de estrecho margen terapéutico, como por ejemplo los fármacos antiarrítmicos de clase III incluyendo la amiodarona. ~~En aquellos estudios clínicos en que se administró atorvastatina junta con antihipertensivos o hipoglucemiantes no se observaron interacciones clínicamente significativas.~~ Eritromicina: en individuos sanos la coadministración de atorvastatina con eritromicina (500 mg 4 veces al día), un inhibidor conocido del citocromo P-450 3A4, se asoció con unos niveles plasmáticos de atorvastatina más altos. Digoxina: la administración conjunta de dosis múltiples de atorvastatina y digoxina, aumenta aproximadamente un 20% la concentración plasmática de digoxina en el estado de equilibrio. Debe controlarse adecuadamente a los pacientes que tomen digoxina. Anticonceptivos orales: la administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones de noretindrona y etinil estradiol. Al seleccionar la dosis de un anticonceptivo oral, debe considerarse este aumento de las concentraciones. Colestipol: las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (aproximadamente un 25%) cuando colestipol se administró conjuntamente. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los fármacos se administraron por separado. Antiácidos: la coadministración de atorvastatina con una suspensión oral antiácida que contenía hidróxidos de magnesio y de aluminio, redujo en aproximadamente un 35% las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos; sin embargo, no se alteró la reducción del colesterol LDL. Warfarina: la coadministración de atorvastatina y warfarina produjo una pequeña reducción del tiempo de protrombina durante los primeros días de tratamiento, que volvió a la normalidad a los 15 días. No obstante, los pacientes que reciban warfarina deben ser estrechamente controlados cuando se añada la atorvastatina a su tratamiento. Fenazona: la coadministración de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona evidenció poco o ningún efecto apreciable en el aclaramiento de fenazona. Cimetidina: se ha realizado un estudio de interacción con cimetidina y atorvastatina, y no se ha observado interacción. El verapamil y el diltiazem pueden aumentar las concentraciones séricas de simvastatina, lovastatina, atorvastatina, y cerivastatina, que son sustratos de la CYP3A4. Esta interacción se debe presumiblemente a un aumento de la biodisponibilidad de la estatina por inhibición del metabolismo vía CYP3A4 y reducción del metabolismo de primer paso. En un informe el diltiazem ocasionó un aumento de las concentraciones séricas de lovastatina, pero no las de la pravastatina. El diltiazem aumentó significativamente la AUC oral y las C_{max} de la lovastatina sin afectar la semi vida de eliminación, En otro estudio de interacción el verapamil aumentó igualmente las concentraciones plasmáticas y las AUC de la simvastatina. La nefazodona puede reducir el metabolismo de las estatinas mediante la inhibición de la isoenzima CYP3A4. Se ha comunicado casos de rabdomiólisis y miositis en pacientes tratados con nefazodona y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**LIPTEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg**

~~lovastatina o simvastatina. Dado que todas las estatinas son sustratos para esta isoenzima, la nefazodona deberá ser evitada en la medida de lo posible. Como la fluvastatina y la pravastatina son menos dependientes de la isoenzima CYP3A4 para su metabolismo se ha postulado que puedan mostrar una menor interacción con la nefazodona. La administración concomitante de los inhibidores la proteasa anti-retro-vírica con las estatinas se debe llevar a cabo con precaución. Los antiretrovirales pueden bloquear el metabolismo de algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa incluyendo la atorvastatina. La coadministración de estos antivirales con atorvastatina puede aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis. La mifepristona (RU 486) inhibe in vitro la CYP3A4 por lo que puede haber un riesgo de un aumento de los niveles plasmáticos de las estatinas. Además, dado que la mifepristona se elimina muy lentamente, esta interacción puede ser observada mucho después de la administración del fármaco. La fenitoina, un inductor de la CYP3A4 puede reducir la eficacia de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son sustratos de la isoenzima (atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina). En un estudio se observó una reducción de los niveles de colesterol y de la gamma-glutamil transpeptidasa (que retornaron a la normalidad) cuando se discontinúe un tratamiento con fenitoina en pacientes que estaban tratados al mismo tiempo con atorvastatina. En un estudio, la troglitazona (un inductor de la CYP3A4) redujo la AUC de la atorvastatina en un 33%; sin embargo, los cambios en los niveles de triglicéridos, LDLs, HDLs y colesterol total fueron similares con y sin la administración simultánea de troglitazona. En un estudio aleatorizado se determinaron los niveles de coenzima Q10 (sustancia utilizada en algunos países como suplemento dietético) en 45 sujetos tratados con lovastatina o pravastatina durante 18 semanas. Se observó una reducción significativa de los niveles de CoQ10. Algunos autores sugieren que los pacientes tratados con estatinas como atorvastatina reciban un suplemento de 100 mg de CoQ10/día, aunque es posible que dosis más pequeñas de la coenzima Q10 (10-30 mg/día) puedan prevenir esta depleción de la coenzima. El zumo de pomelo contiene una sustancia desconocida que inhibe la isoenzima CYP3A4 de la pared intestinal. La coadministración de zumo de pomelo con lovastatina a mostrado aumentar las concentraciones plasmáticas de este fármaco y el área bajo la curva, pudiendo tener efectos similares sobre la simvastatina, atorvastatina, y cerivastatina, que son sustratos de la CYP3A4. Los pacientes tratados con estatinas deberán evitar el consumo de zumo de pomelo que podría ocasionar una acumulación de las mismas con el consiguiente riesgo de toxicidad (miopatía y rabdomiólisis). El hongo, Monascus purpureus contiene algunos productos que son farmacológicamente similares a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los pacientes que usen este suplemento dietético con niacina, deberá tener precauciones, en particular si consumen la niacina sin prescripción facultativa.~~

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: Este medicamento puede causar daño al feto, no se recomienda su uso durante el embarazo. **Lactancia:** Este medicamento puede pasar a la leche materna, no se recomienda su uso durante este periodo. **Sobredosis:** Los síntomas de sobredosis corresponden a una intensificación de los efectos adversos descritos, tales como: náuseas, dolor de estómago, mareos, calambres musculares. Debe recurrir a un centro asistencial para evaluar la gravedad de la intoxicación y tratarla adecuadamente, llevando el envase del medicamento que se ha tomado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LIPOTEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

Asegúrese del efecto que tiene sobre usted este medicamento, antes de manejar un vehículo o maquinaria peligrosa.

4.8 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 HMG-CoA 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 HMG-CoA reductasa en los ensayos clínicos se presentaron, en un 2,5% de las pacientes tratados con atorvastatina, niveles elevados de creatinfosfokinasa (CPK) tres veces superiores al máxima 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 sintomáticamente 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.

4.9 Toxicidad y sobredosificación

La atorvastatina no fue carcinogénico en ratas. La dosis máxima utilizada fue 63 veces mas alta que la dosis máxima empleada en humanos (80 mg/día) en base a los mg/kg de peso corporal y de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LIPOTEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

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 sistemática 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.

Los síntomas de sobredosis corresponden a una intensificación de los efectos adversos descritos, tales como: náuseas, dolor de estómago, mareos, calambres musculares.

Acudir a un centro asistencial para evaluar la gravedad de la intoxicación y tratarla adecuadamente, llevando el envase del medicamento que se ha tomado.

4.10 Poblaciones especiales

Población Pediátrica: No se dispone de datos farmacocinéticas en población pediátrica.

Población Geriátrica: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos sobre los lípidos fueron comparables a los observados en poblaciones de pacientes más jóvenes.

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 se 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 C_{max} y 11 veces el AUC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Childs-Pugh B).

4.11 Precauciones especiales de conservación

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor luz y humedad a temperaturas inferiores a las ~~30~~²⁵°C. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. No repita el tratamiento sin consultar antes con el médico. No recomiende este medicamento a otra persona.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LIPOTEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA 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 las triglicéridos (14-33%) y producir aumentos variables en el HDL-C y la apoproteína A. Estos resultados concuerdan con lo observado en paciente 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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 381l. 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 las metabolitos activos. *Eliminación:* la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LIPOTEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 80 mg

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.

6. PRESENTACIÓN

Atorvastatina comprimidos recubiertos 10 mg o 20 mg o 40 mg u 80 mg.

Estuche conteniendo blíster con XX comprimidos recubiertos y folleto de información al paciente.

Fabricado por:

Laboratorios LICONSA, S.A.

Avda. Miralcampo, Nº 7, Polígono Industrial Miralcampo

19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara)

España

Importado por:

Exeltis Chile S.p.A.

Príncipe de Gales, #5921, oficina 1902, La Reina, Santiago, Chile.

Distribuido por: Novofarma Service S.A., Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago.

Acondicionado por: Laboratorios Novofarma Service S.A., Victor Uribe 2300, Quilicura, Santiago.