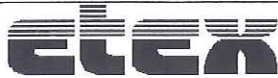


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ORVAKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ORVAKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

ATORVASTATINA

NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL
ORVAKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES

27 DIC. 2012

N° Ref.: RF 277499/11
N° Registro: + 19731/12
Firma Profesional:

COMPOSICIÓN

ORVAKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg contiene:

Atorvastatina 40mg.

Excipientes: Copolímero básico de metacrilato de butilo, Lactosa Monohidrato, Celulosa microcristalina, metanol, Crospovidona, Bicarbonato de Sodio, Laurilsulfato de sodio, Hidroxipropilcelulosa, hiprolosa, Estearato de Magnesio, Blanco Opadry OY-58900 (Hipromelosa 5 cP, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol macrogol 400), Alcohol isopropílico, Cloruro de metileno, Agua Purificada USP.

INFORMACIÓN CLÍNICA

Indicaciones

Para el tratamiento de:

Hipercolesterolemia

- Coadyuvante a la dieta para reducir los niveles elevados de Colesterol total, LDL-C, apo B, y TG, y para aumentar los niveles de HDL-C en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar), y dislipidemia mixta (Fredrickson Tipos IIa y IIb)
- Coadyuvante a la dieta para el tratamiento de pacientes con niveles séricos elevados de TG (Fredrickson Tipo IV)
- Para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (Fredrickson Tipo III) que no responden de manera adecuada a la dieta
- Para reducir el Colesterol total y el LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia homocigota familiar como adjunto de otros tratamientos reductores de lípidos (ej., aféresis de LDL) o si no están disponibles dichos tratamientos.
- Como adjunto a la dieta para reducir los niveles de C-total, LDL-C, y apo B en niños y niñas postmenárgicas, de 10 a 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigota si después de un tratamiento adecuado con dieta se encuentran los siguientes hallazgos:
 - a. LDL-C se mantiene ≥ 190 mg/dL
 - b. LDL-C se mantiene ≥ 160 mg/dL y:
 - historia familiar positiva de enfermedad cardiovascular prematura
 - dos o más factores de riesgo distintos para CVD presentes en el paciente pediátrico

Prevención de Enfermedad Cardiovascular

En pacientes adultos sin enfermedad coronaria clínicamente evidente, pero con varios factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria como edad, tabaquismo, hipertensión, niveles bajos de HDL-C, o historia familiar de enfermedad cardíaca coronaria temprana, Atorvastatina está indicada para:

- Reducir el riesgo de infarto al miocardio
- Reducir el riesgo de AVE
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ORVAKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

En pacientes con diabetes tipo 2 y sin enfermedad cardíaca coronaria clínicamente evidente, pero con varios factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria, tales como retinopatía, albuminuria, tabaquismo o hipertensión, Atorvastatina está indicada para:

- Reducir el riesgo de infarto al miocardio
- Reducir el riesgo de AVE

En pacientes con enfermedad cardíaca coronaria clínicamente evidente, Atorvastatina está indicada para:

- Reducir el riesgo de infarto al miocardio no fatal
- Reducir el riesgo de AVE fatal y no fatal
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización
- Reducir el riesgo de hospitalización por ICC
- Reducir el riesgo de angina

El tratamiento con agentes que modifican los lípidos debe ser un componente de la intervención contra varios factores de riesgo en individuos con alto riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica por hipercolesterolemia. Los agentes que modifican los lípidos deben utilizarse junto con una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol, solo cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas no han sido suficientes.

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) y que tienen asociados al menos otros tres factores de riesgo cardiovascular clásico para: 1.-Reducir el riesgo de enfermedad coronaria cardíaca fatal e infarto al miocardio no fatal. 2.- reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina pectoris.

Atorvastatina está indicada en pacientes de 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: 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 cardíaca, atorvastatina está indicada para: 1.-reducir el riesgo de infarto al miocardio no fatal. 2.-reducir el riesgo de accidente vascular encefálico fatal y no fatal. 3.-reducir el riesgo de procedimientos de revascularización. 4.-reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca. 5.-reducir el riesgo de angina.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORVAKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg****Dosis y Administración****Vía de Administración**

Para administración oral.

Adultos

El paciente debe iniciar una dieta estándar reductora de colesterol antes de recibir Atorvastatina, y debe continuar esta dieta durante el tratamiento con Atorvastatina.

En pacientes que estén tomando fármacos que interaccionan para aumentar la exposición plasmática a Atorvastatina, la dosis inicial debe ser de 10 mg una vez al día, y puede ser necesario considerar una dosis máxima de 80 mg. En algunos casos, puede considerarse reducir la dosis, o si esto no es práctico, puede considerarse una suspensión temporal de la dosis.

Hipercolesterolemia (Familiar Heterocigota y No familiar) y Dislipidemia Mixta (Fredrickson Tipos Ila y IIb)

La dosis inicial recomendada de Atorvastatina es de 10 mg o 20 mg una vez al día. En pacientes que requieran una gran reducción de los niveles de LDL-C (más del 45%) pueden iniciarse 40 mg una vez al día. El rango de dosificación de Atorvastatina es de 10 mg a 80 mg una vez al día. Atorvastatina puede administrarse como dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota en Pacientes Pediátricos (10-17 años de edad)

La dosis inicial recomendada de Atorvastatina es de 10 mg/día; la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día (no se han estudiado dosis mayores a 20 mg en esta población de pacientes). La dosis debe individualizarse de acuerdo con la meta recomendada de tratamiento. Deben realizarse ajustes a intervalos de 4 semanas o más.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

La dosificación de Atorvastatina en pacientes con HF homocigota es de 10 a 80 mg diarios. Atorvastatina debe utilizarse como adjunto a otros tratamientos reductores de lípidos (ej., aféresis de LDL) en estos pacientes o en caso que dichos tratamientos no estén disponibles.

Niños

La experiencia del tratamiento en la población pediátrica con dosis de Atorvastatina hasta de 80 mg/día es limitada.

Ancianos

Se ha obtenido una experiencia adecuada con el tratamiento en adultos de 70 años de edad o mayores con dosis de Atorvastatina hasta de 80 mg/día. La eficacia y seguridad en pacientes ancianos utilizando las dosis recomendadas es similar a la observada en la población general.

Insuficiencia renal

La enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción de LDL-C provocadas por Atorvastatina; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal.

Insuficiencia hepática

En pacientes con disfunción hepática moderada a severa, la respuesta terapéutica a Atorvastatina no se ve afectada, pero la exposición al fármaco aumenta de manera importante. La C_{max} aumenta aproximadamente 16 veces, y el AUC (0-24) aumenta aproximadamente 11 veces. Por lo tanto, debe tenerse precaución en pacientes que toman cantidades substanciales de alcohol y/o que tienen historia de enfermedad hepática.

Contraindicaciones

Atorvastatina está contraindicada en pacientes:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORVAKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

- Con hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento
- Con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables de las transaminasas séricas que excedan 3 veces el límite superior normal
- Durante el embarazo (*ver Sección de Embarazo y Lactancia*)
- Durante la lactancia, y en mujeres con potencial reproductivo que no estén utilizando medidas adecuadas de anticoncepción (*ver Sección de Embarazo y Lactancia*)

Advertencias y Precauciones*Efectos Hepáticos*

Deben realizarse pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, así como de manera periódica después de iniciar el mismo. Los pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma sugestivo de lesión hepática, deben realizarse pruebas de función hepática. Los pacientes que desarrollen aumento de los niveles de transaminasas deben ser monitoreados hasta que la(s) anomalía(s) se resuelva(n). Si persiste un aumento de ALT o AST mayor a 3 veces el límite superior normal, se recomienda reducir o suspender la dosis de Atorvastatina.

Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades substanciales de alcohol y/o que tengan historia de enfermedad hepática.

Prevención de AVE mediante la Reducción Agresiva de los Niveles de Colesterol (SPARCL)

En un análisis post-hoc de los subtipos de AVE en pacientes sin ICC quienes habían presentado un episodio reciente de AVE o TIA, se observó una incidencia más alta de AVE hemorrágico en los pacientes que habían iniciado 80 mg de Atorvastatina en comparación con placebo. El riesgo aumentado se observó particularmente en pacientes con AVE hemorrágico previo o con infarto lacunar al momento de entrar al estudio. En pacientes con AVE hemorrágico o infarto lacunar previo, es incierto el balance de riesgos y beneficios de 80 mg de Atorvastatina, y debe considerarse cuidadosamente el riesgo potencial de AVE hemorrágico antes de iniciar el tratamiento.

Efectos Musculares

El tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) se ha asociado con la aparición de mialgia, miopatía, y rara vez, rabdomiolisis. La miopatía debe considerarse en cualquier paciente que esté tomando estatinas y que presente síntomas musculares inexplicables tales como dolor o malestar, debilidad muscular o calambres musculares. En tales casos, deben medirse los niveles de creatin kinasa (CK) (*ver abajo*).

- Medición de Creatin Fosfoquinasa

No deben medirse los niveles de creatin fosfoquinasa (CFK) después de haber realizado ejercicio extenuante ni en presencia de alguna causa posible de aumento de CFK, ya que esto hace difícil interpretar los valores. Si los niveles de CFK están significativamente elevados en la basal (>5 veces el ULN), deben medirse nuevamente los niveles de 5 a 7 días después para confirmar los resultados.

- Antes del tratamiento

Como con otras estatinas, Atorvastatina debe prescribirse con precaución en pacientes con factores predisponentes para rabdomiolisis. Deben medirse los niveles de creatin fosfoquinasa (CFK) antes de iniciar el tratamiento en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Historia personal o familiar de trastornos musculares hereditarios
- Historia previa de toxicidad muscular con una estatina o con fibratos
- Historia previa de enfermedad hepática y/o cuando se consumen cantidades substanciales de alcohol
- En ancianos (edad >70 años), debe considerarse la necesidad de dicha medición, de acuerdo con la presencia de otros factores predisponentes para rabdomiolisis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ORVAKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

En dichas situaciones, debe considerarse el riesgo del tratamiento en relación con el posible beneficio, y se recomienda el monitoreo clínico. Si los niveles de CFK están elevados significativamente (>5 veces ULN) en la basal, no debe iniciarse el tratamiento.

- Durante el tratamiento

– Si se presenta dolor, debilidad o calambres musculares mientras el paciente está recibiendo tratamiento con una estatina, deben medirse sus niveles de CFK. Si estos niveles se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el ULN), debe suspenderse el tratamiento.

– Si los síntomas musculares son severos y causan malestar diario, incluso si los niveles de CFK están elevados ≤ 5 veces el ULN, debe considerarse suspender el tratamiento.

– Si los síntomas se resuelven y los niveles de CFK regresan a lo normal, puede considerarse la re-introducción de Atorvastatina o de una estatina alternativa con la dosis más baja, y con monitoreo estrecho.

Estas elevaciones de CFK deben considerarse al evaluar la posibilidad de infarto al miocardio en el diagnóstico diferencial del dolor de pecho.

Como con otros fármacos de esta clase, se ha reportado rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda. La historia de insuficiencia renal puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiolisis. Dichos pacientes ameritan un monitoreo más estrecho para descartar efectos sobre el músculo esquelético.

Niños de 10-17 años

En pacientes <18 años, no se han estudiado la eficacia y seguridad durante periodos de tratamiento >52 semanas de duración, y se desconocen los efectos cardiovasculares a largo plazo.

No se han investigado los efectos de Atorvastatina en niños y niñas premenárquicas <10 años de edad.

Se desconocen los efectos a largo plazo sobre el desarrollo cognitivo, el crecimiento, y la maduración en la pubertad.

Rabdomiolisis

El riesgo de efectos secundarios relacionados con la dosis, tales como rabdomiolisis, aumenta cuando Atorvastatina se administra de manera concomitante con ciertos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de Atorvastatina, tales como: ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, niacina, gemfibrozilo, otros fibratos, o inhibidores de proteasas de HIV. También puede aumentar el riesgo de miopatía con el uso concomitante de exetimiba. Si es posible, deben considerarse tratamientos alternativos (que no presenten interacciones) en lugar de estos medicamentos. En los casos en que la co-administración de estos medicamentos con Atorvastatina solo es necesaria por pocos días, puede considerarse una reducción de la dosis, o si esto no es práctico, una suspensión temporal del tratamiento con Atorvastatina. Si es inevitable la co-administración de fármacos que interaccionan, la dosis inicial de Atorvastatina debe ser de 10 mg una vez al día. En el caso de ciclosporina, claritromicina e itraconazol, debe utilizarse la dosis máxima más baja de Atorvastatina (ver *Sección de Interacciones*). Los niveles de lípidos deben monitorearse para asegurar que se está utilizando la dosis más baja necesaria de Atorvastatina.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han reportado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con el tratamiento a largo plazo (ver *Sección de Reacciones Adversas*). Las características de presentación pueden incluir disnea, tos no productiva, y deterioro de la salud general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe suspenderse el tratamiento con estatinas.

Lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp, o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORVAKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

Interacciones

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, fibratos, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina, antifúngicos azólicos, inhibidores de proteasas de HIV o niacina, y en raras ocasiones, ha resultado en rabdomiolisis con disfunción renal secundaria a mioglobulinuria. En los casos en que es necesaria la co-administración de estos medicamentos junto con Atorvastatina, debe considerarse cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concurrente. Cuando los pacientes están recibiendo fármacos que aumentan la concentración plasmática de Atorvastatina, la dosis inicial de Atorvastatina debe ser de 10 mg una vez al día. En el caso de ciclosporina, claritromicina e itraconazol, debe utilizarse la dosis máxima más baja de Atorvastatina. Deben monitorearse los niveles de lípidos para asegurar que se está utilizando la dosis más baja necesaria de Atorvastatina (*ver Sección de Advertencias y Precauciones*).

Inhibidores del Transporte

Atorvastatina y los metabolitos de Atorvastatina son sustratos del transportador OATP1B1. La administración concomitante de 10 mg de Atorvastatina y de 5,2 mg/kg/día de ciclosporina, resultó en un aumento de 8,7 veces en el AUC de Atorvastatina. En los casos en que es necesaria la co-administración de Atorvastatina con ciclosporina, la dosis de Atorvastatina no debe exceder 10 mg.

Claritromicina

Claritromicina es un inhibidor conocido del citocromo P450 3A4. La co-administración de 80 mg de Atorvastatina Oral y claritromicina (500 mg dos veces al día), resultó en un aumento de 4,4 veces en el AUC de Atorvastatina. En los casos en que es necesaria la co-administración de claritromicina con Atorvastatina, la dosis de mantenimiento de Atorvastatina no debe exceder 20 mg diarios. Los pacientes que requieran normalmente 40 mg u 80 mg de Atorvastatina, deben reducir su dosificación durante el tratamiento concomitante con claritromicina, o, si esto no es práctico (para cursos cortos de este antibiótico), puede considerarse una suspensión temporal del tratamiento con Atorvastatina.

Eritromicina

Eritromicina es un inhibidor conocido del citocromo P450 3A4. La co-administración de 10 mg de Atorvastatina oral y eritromicina (500 mg cuatro veces al día), resultó en un aumento de 33% en la exposición total a la actividad de Atorvastatina.

Azitromicina

La co-administración de Atorvastatina (10 mg oral) y azitromicina (500 mg oral), no alteró las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina.

Itraconazol

La administración concomitante de 20 a 40 mg de Atorvastatina y 200 mg diarios de itraconazol, resultó en un aumento de 2,5 - 3,3 veces en el AUC de Atorvastatina. En los casos en que es necesaria la co-administración de itraconazol con Atorvastatina, la dosis de mantenimiento de Atorvastatina no debe exceder 40 mg diarios. Los pacientes que normalmente requieren 80 mg de Atorvastatina, deben reducir su dosis durante el tratamiento concomitante con itraconazol, o si esto no es práctico (para cursos cortos de este antibiótico), puede considerarse una suspensión temporal del tratamiento con Atorvastatina.

Inhibidores de proteasas

La co-administración de Atorvastatina e inhibidores de proteasas, inhibidores conocidos del citocromo P450 3A4, se asoció con un aumento aproximado de 2 veces en las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina. Deben monitorearse los niveles de lípidos para asegurar que se está utilizando la dosis más baja necesaria de Atorvastatina.

Clorhidrato de diltiazem

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORVAKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

La co-administración de 40 mg de Atorvastatina con 240 mg de diltiazem, resultó en un aumento de 51% en el AUC de Atorvastatina. Después de iniciar diltiazem o después de ajustar la dosis, deben monitorearse los niveles de lípidos para asegurar que se está utilizando la dosis más baja necesaria de Atorvastatina.

Ezetimibe

El uso de ezetimibe solo se asocia con miopatía. El riesgo de miopatía, por tanto, puede aumentar con el uso concomitante de ezetimibe y Atorvastatina.

Jugo de uva

Contiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4, y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por el CYP3A4. La ingesta de un vaso de 240 ml de jugo de uva, resultó en un aumento del AUC de Atorvastatina de 37%, y una disminución del AUC de 20,4% para el metabolito ortohidroxi activo. Sin embargo, grandes cantidades de jugo de uva (más de 1,2 L diarios por 5 días), aumentó el AUC de Atorvastatina 2,5 veces, y el AUC de los inhibidores activos de la HMG-CoA reductasa (Atorvastatina y sus metabolitos) 1,3 veces. Por lo tanto, no se recomienda la ingesta concomitante de grandes cantidades de jugo de uva y Atorvastatina.

Inductores del citocromo P450 3A4

La administración concomitante de Atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (ej. efavirenz, rifampicina, Hierba de San Juan), puede ocasionar reducciones variables de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de rifampicina (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 de captura del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de Atorvastatina con rifampicina, ya que la administración retardada de Atorvastatina después de la administración de rifampicina, se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina.

Verapamilo y amiodarona

No se han realizado estudios de interacción con Atorvastatina y verapamilo o amiodarona. Se sabe que tanto verapamilo como amiodarona inhiben la actividad del CYP3A4, y la co-administración con Atorvastatina podría resultar en una exposición aumentada a Atorvastatina. Deben monitorearse los niveles de lípidos para asegurar que se está utilizando la dosis más baja necesaria de Atorvastatina.

Otros tratamientos concomitantes

Gemfibrozilo/fibratos

El uso de fibratos solos se asocia ocasionalmente con miopatía. El riesgo de miopatía inducida por Atorvastatina puede aumentar con el uso concomitante de fibratos (*ver Sección de Advertencias y Precauciones*). La administración concomitante de 600 mg dos veces al día de gemfibrozilo resultó en un aumento de 24% en el AUC de Atorvastatina.

Digoxina

Cuando se co-administraron varias dosis de digoxina y 10 mg de Atorvastatina, no se afectaron las concentraciones plasmáticas en estado estable de digoxina. Sin embargo, las concentraciones de digoxina aumentaron aproximadamente 20% después de la administración de digoxina con 80 mg de Atorvastatina por día. Los pacientes que están tomando digoxina deben ser monitoreados de manera apropiada.

Anticonceptivos orales

La administración de Atorvastatina con un anticonceptivo oral que contenga noretisterona y etinilestradiol, produce aumentos de las concentraciones plasmáticas de noretisterona y etinilestradiol. Estas concentraciones aumentadas deben considerarse al seleccionar las dosis de anticonceptivos orales.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORVAKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg*****Colestipol***

Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina fueron más bajas (aproximadamente 25%) cuando se administró colestipol con Atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron Atorvastatina y colestipol juntos, en comparación con la administración de cada fármaco por separado.

Antiácidos

La administración de Atorvastatina con una suspensión oral de antiácidos que contenga magnesio e hidróxido de aluminio, disminuyó las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina aproximadamente 35%; sin embargo, la reducción del LDL-C no se alteró.

Warfarina

La administración de Atorvastatina con warfarina causó una disminución mínima en el tiempo de protrombina (media $\pm$ SE de $1,7 \pm 0,4$ segundos) durante los primeros 4 días de dosificación con 80 mg de Atorvastatina. La dosificación continuó por 15 días, y el tiempo de protrombina regresó a lo normal al final del tratamiento con Atorvastatina. Sin embargo, los pacientes que reciban warfarina deben ser monitoreados estrechamente cuando se añade Atorvastatina a su tratamiento.

Fenazona

La co-administración de dosis múltiples de Atorvastatina y fenazona mostraron poco o nulo efecto sobre la depuración de fenazona.

Cimetidina

Se realizó un estudio de interacción con cimetidina y Atorvastatina, y no se observó interacción.

Amlodipino

Un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la co-administración de 80 mg de Atorvastatina y 10 mg de amlodipino, resultó en un aumento de 18% en el AUC de Atorvastatina.

Ácido fusídico

Aunque no se han realizado estudios de interacción con Atorvastatina y ácido fusídico, se han reportado problemas musculares severos tales como rabdomiolisis en la experiencia post-comercialización con esta combinación. Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente y puede ser apropiada la suspensión temporal del tratamiento con Atorvastatina.

Embarazo y Lactancia**Fertilidad**

En estudios en animales, Atorvastatina no mostró efecto sobre la fertilidad y no fue teratogénico, sin embargo, con dosis maternas tóxicas, se observó toxicidad fetal en ratas y conejos.

Embarazo

Atorvastatina está contraindicado en el embarazo y en la lactancia (*ver Sección de Contraindicaciones*).

Las mujeres con potencial reproductivo deben utilizar medidas de anticoncepción adecuadas. Debe permitirse un intervalo de 1 mes desde que se suspende el tratamiento con Atorvastatina hasta la concepción, en el evento de que se planee un embarazo. El desarrollo de las crías de las ratas se retrasó, y la sobrevida post-natal se redujo durante la exposición de las hembras que habían parido a cantidades de Atorvastatina equivalentes a 6 y 21 veces las esperadas en el hombre, respectivamente.

Lactancia

Atorvastatina está contraindicada en la lactancia (*ver Sección de Contraindicaciones*).

En ratas, las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina fueron similares a las de la leche. No se sabe si este fármaco o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORVAKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg****Capacidad para realizar tareas que requieren juicio, habilidades motoras o cognitivas**

No existe un patrón de eventos adversos reportados que sugiera que los pacientes que toman Atorvastatina tendrán alguna alteración en la capacidad de manejar y utilizar maquinaria peligrosa.

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia utilizando la siguiente convención:

Muy común 1/10

Común 1/100 a <1/10

Poco común 1/1.000 a <1/100

Raro 1/10000 a <1/1.000

Muy raro <1/10.000

Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Datos de Estudios Clínicos

Las reacciones adversas usualmente han sido leves y transitorias.

Los efectos adversos más frecuentes (1% o más) que pueden asociarse con el tratamiento con Atorvastatina, reportados en estudios clínicos controlados en la literatura, son:

Infecciones e infestaciones: nasofaringitis

Trastornos de metabolismo y nutrición: hiperglucemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: dolor faringolaríngeo, epistaxis

Trastornos Psiquiátricos: insomnio

Trastornos del Sistema Nervioso: cefalea

Trastornos Gastrointestinales: dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, náusea, flatulencia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, mialgia, inflamación articular

Investigaciones: pruebas de función hepática anormales, aumento de creatin fosfokinasa en sangre

Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración: astenia

Se han reportado niveles séricos elevados de ALT en 1,3% de los pacientes que reciben Atorvastatina. Ocurrieron elevaciones de los niveles séricos de ALT (>3 veces el límite superior normal) en 19 de los 2483 (0,8%) pacientes con Atorvastatina. Esto se relacionó con la dosis y fue reversible en los 19 pacientes. En 10 casos, el aumento se observó por primera vez 12 semanas después de iniciar el tratamiento. Solo ocurrió un caso después de 36 semanas, y solo 1 paciente tuvo síntomas sugestivos de hepatitis. El tratamiento se suspendió solo en 9 de estos 19 casos. Ocurrieron niveles séricos elevados de CFK (>3 veces el límite superior normal) en 62 de los 2452 (2,5%) pacientes con Atorvastatina en comparación con 3,1% con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa en el estudio clínico. Ocurrieron niveles por arriba de 10 veces el rango superior normal solo en 11 (0,4%) pacientes tratados con Atorvastatina. Solo 3 (0,1%) de estos 11 pacientes tenían dolor, malestar o debilidad muscular concurrentes.

Datos de Estudios Clínicos y Datos Postcomercialización.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Poco comunes: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORVAKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

Comunes: reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxia)

Trastornos endocrinos

Poco comunes: alopecia, hiperglucemia, hipoglucemia

Trastornos Psiquiátricos

Comunes: insomnio

Poco comunes: amnesia, pesadillas

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: cefalea, mareo, parestesia, hipoestesia

Poco comunes: neuropatía periférica

Muy raros: disgeusia

Trastornos oculares

Poco comunes: visión borrosa

Muy raros: alteración visual

Trastornos de Oído y Laberinto

Poco comunes: tinnitus

Muy raros: pérdida auditiva

Trastornos Gastrointestinales

Comunes: constipación, flatulencia, dispepsia, náusea, diarrea

Poco comunes: anorexia, vómito, pancreatitis, malestar abdominal

Raros: eructos

Trastornos hepatobiliares

Raros: hepatitis, colestasis

Muy raros: falla hepática

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Comunes: erupción de piel, prurito

Poco Comunes: urticaria, alopecia

Muy raros: edema angioneurótico, erupciones bulosas (incluyendo eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Comunes: mialgia, artralgia

Poco comunes: miopatía, calambres musculares, dolor de cuello

Raros: miositis, rabdomiolisis, fatiga muscular

Muy raros: ruptura de tendón

Trastornos del Sistema Reproductivo y la Mama

Poco común: impotencia

Muy raro: ginecomastia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Comunes: astenia, dolor de pecho, dolor de espalda, fatiga

Poco comunes: malestar, ganancia ponderal

Raros: edema periférico, pirexia

Trastornos renales y urinarios

Raros: leucocitos positivos en orina

Se han reportado los siguientes eventos adversos con algunas estatinas:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORVAKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg***Trastornos psiquiátricos*

Frecuencia desconocida: alteraciones del sueño, incluyendo insomnio y pesadillas, pérdida de memoria, depresión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Frecuencia desconocida: casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con el tratamiento a largo plazo (*ver Sección de Advertencias y Precauciones*)

Trastornos del Sistema Reproductivo y la Mama

Frecuencia desconocida: disfunción sexual

Sobredosis

No existe tratamiento específico disponible para la sobredosis por Atorvastatina. Si ocurre una sobredosis, el paciente debe ser tratado sintomáticamente y deben instituirse medidas de apoyo, según se requiera. Deben monitorearse las pruebas de función hepática y los niveles séricos de CFK. Debido a la extensa unión a proteínas plasmáticas que presenta el fármaco, no se espera que la hemodiálisis aumente significativamente la depuración de Atorvastatina.

Farmacología Clínica**Farmacodinámica****Grupo farmacoterapéutico**

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Código ATC

C10AA05

Mecanismo de Acción; Efectos farmacodinámicos

Atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima responsable de limitar la tasa de conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A a mevalonato, el precursor de los esteroides, incluyendo colesterol. Los triglicéridos y el colesterol en el hígado se transforman a VLDL y se liberan al plasma para ser enviados a los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se forman a partir de VLDL, y se catabolizan principalmente mediante el receptor de alta afinidad para LDL.

Atorvastatina disminuye los niveles plasmáticos de colesterol y lipoproteínas inhibiendo la HMG-CoA reductasa y la síntesis de colesterol en el hígado, y aumenta el número de receptores hepáticos para LDL sobre la superficie celular para potenciar la recaptura y catabolismo de LDL.

Atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL.

Atorvastatina produce un aumento profundo y sostenido de la actividad de los receptores para LDL, junto con un cambio benéfico en la calidad de las partículas circulantes de LDL.

Atorvastatina ha demostrado reducir los niveles de C-total, LDL-C, apolipoproteína B, y triglicéridos, al tiempo que produce aumentos variables de HDL-C con una dosis.

Farmacocinética**Absorción**

Atorvastatina se absorbe rápidamente después de la administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas ocurren en 1 a 2 horas. La extensión de la absorción aumenta de manera proporcional a la dosis de Atorvastatina. Las tabletas de Atorvastatina son bioequivalentes a las soluciones de Atorvastatina. La biodisponibilidad absoluta de Atorvastatina es de aproximadamente 12%, y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye a la depuración presistémica en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo hepático de primer paso.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORVAKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

Distribución

La media del volumen de distribución de Atorvastatina es de aproximadamente 381 L. Atorvastatina se une a las proteínas plasmáticas en un 98%.

Metabolismo

Atorvastatina se metaboliza mediante el citocromo P450 3A4 a derivados orto y parahidroxilados, y a varios productos de la beta-oxidación. In vitro, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por metabolitos orto y parahidroxilados es equivalente a la de Atorvastatina. Aproximadamente 70% de la actividad inhibitoria circulante sobre la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos.

Eliminación

Atorvastatina y los metabolitos de Atorvastatina son sustratos de la glicoproteína P. Atorvastatina se elimina principalmente en la bilis después del metabolismo hepático y/o extrahepático. Sin embargo, el fármaco no sufre recirculación enterohepática significativa. La media de la vida media plasmática de eliminación de Atorvastatina en humanos es de aproximadamente 14 horas. La vida media de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos.

Poblaciones especiales de pacientes**Niños**

No existen datos disponibles acerca de la farmacocinética en la población pediátrica.

Ancianos

Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina son más altas en sujetos ancianos sanos que en adultos jóvenes, mientras que los efectos sobre los lípidos fueron comparables a los observados en poblaciones de pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

La enfermedad renal no tiene influencia sobre las concentraciones plasmáticas ni sobre los efectos sobre los lípidos de Atorvastatina.

Insuficiencia hepática

Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina aumentan marcadamente (aproximadamente 16 veces la C_{max} y 11 veces el AUC) en pacientes con enfermedad hepática crónica por alcohol (Childs Pugh B).

Otras características de los pacientes**Género**

Las concentraciones de Atorvastatina en mujeres difieren (aproximadamente 20% más altas para C_{max} y 10% más bajas para AUC) de aquellas observadas en hombres. Estas diferencias no fueron significativas, lo cual resulta en que no se observan diferencias clínicamente significativas en los efectos sobre los lípidos entre hombres y mujeres.

Estudios Clínicos

No relevantes para este producto.

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

Atorvastatina no fue carcinogénica en ratas. La dosis máxima utilizada fue 63 veces más alta que la dosis humana más alta (80 mg/día) con base en un peso corporal en mg/kg, y de 8 a 16 veces más alta con base en los valores de AUC (0-24), según se determinó mediante la actividad inhibitoria total. En un estudio de 2 años en ratones, las incidencias de adenoma hepatocelular en machos y de carcinomas hepatocelulares en hembras, aumentó con la dosis máxima utilizada, y la dosis máxima utilizada fue 250 veces más alta que la dosis máxima en humanos con base en un peso corporal en mg/kg. La exposición sistémica fue de 6 a 11 veces más alta

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORVAKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

con base en el AUC(0-24). Atorvastatina no demostró potencial mutagénico ni clastogénico en 4 pruebas in vitro con y sin activación metabólica y en 1 ensayo in vivo.

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Vida de Anaquel

La fecha de caducidad está indicada en el envase.

Almacenamiento

Almacene a menos de 30°C.

Naturaleza y Contenidos del Contenedor

Blíster de Aluminio.

Uso y Manejo

No existen requerimientos especiales para el uso o manejo de este producto.

Número de Versión: 02

Fecha de Versión: 25 Febrero 2011

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL