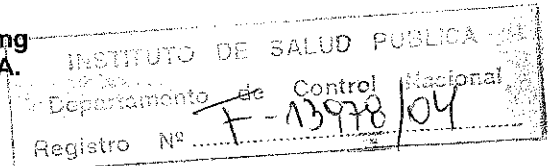


FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
HIPOLIXAN®

Atorvastatina
Comprimidos recubiertos 40 mg
LABORATORIO PASTEUR S.A.



DESCRIPCION:

Atorvastatina es un agente antilipémico derivado del ácido heptanoico pentapirrol sustituido. Químicamente corresponde a: Acido R-(R*, R*)-2-(4-fluorofenil)- β , δ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico.

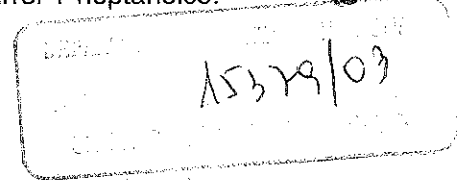
10 5 JUL 2004

COMPOSICION:

Cada comprimido recubierto contiene:

Atorvastatina 40 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, hipromelosa, propilenglicol, dióxido de titanio, colorante FD y C amarillo N° 6 laca.



FARMACOLOGIA:

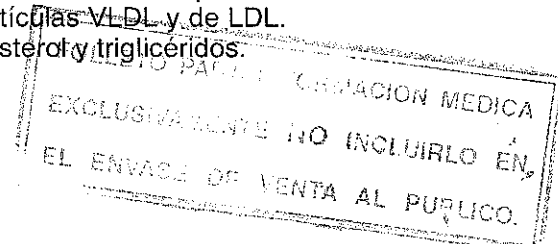
La Atorvastatina, como todas las estatinas, actúa como inhibidor competitivo de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, más conocida como HMGCoA reductasa. Este fármaco actúa como falso sustrato de la HMGCoA reductasa, que resulta limitante en el proceso de síntesis hepática de colesterol a partir de acetato. Concretamente, esta enzima cataliza la conversión de β -hidroxi- β -metil-glutaril CoA en ácido mevalónico. La inhibición de esta enzima conduce, por consiguiente, a un bloqueo de una de las principales fuentes endógenas de colesterol.

El efecto resultante de este mecanismo es una reducción del colesterol intracelular, que a su vez determina un aumento en el número de receptores para las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y un aumento de la depuración plasmática de colesterol -LDL. Atorvastatina también puede disminuir las cifras plasmáticas de colesterol disminuyendo la producción hepática de colesterol-LDL y del colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

Dosis de Atorvastatina de 80 mg/día han reducido en un 59% las Cifras plasmáticas de ácido mevalónico en ayunas en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

Los pacientes con hipertrigliceridemia que reciben 20 ó 80 mg/día de Atorvastatina durante 4 semanas experimentaron unas reducciones significativas de las cifras plasmáticas de colesterol total, triglicéridos y apolipoproteínas B, C-II, C-III y E.

Para explicar la reducción de triglicéridos que se produce con Atorvastatina se han sugerido 2 mecanismos indirectos. En primer lugar, la intensa inhibición de la síntesis de colesterol interferiría con el acoplamiento y secreción de las partículas VLDL, de las que el Colesterol es un componente esencial, provocando así las reducciones en las concentraciones de triglicérido. En segundo lugar, las reducciones en las cifras de Colesterol de los hepatocitos causadas por la profunda inhibición de la síntesis de colesterol podrían determinar aumentos en la expresión de los receptores LDL, con lo que aumentaría la unión a partículas VLDL y de LDL. La consecuencia final sería la reducción de las cifras de colesterol y triglicéridos.



Hay algunas pruebas que apuntan a que la Atorvastatina, igual que todas las estatinas, podría tener efectos anfiaterogénicos. Este agente inhibe la proliferación y/o migración de grasa a las células musculares lisas. Dosis de 2,5 mg/kg de Atorvastatina redujeron significativamente en un 67% el tamaño de las lesiones ateroscleróticas en conejos, respecto a los controles no tratados. Además en pacientes con hiperlipemia, 80 mg/día de Atorvastatina han reducido la viscosidad plasmática en un 10%, la actividad del factor VII en un 8%, la velocidad de sedimentación globular en un 33% y la agregación de sangre completa inducida por ácido araquidónico en un 11 %.

FARMACOCINETICA:

No se sabe con exactitud el porcentaje de absorción de Atorvastatina, pero su biodisponibilidad absoluta es de 12%. La administración de dosis diarias múltiples de 2,5 a 80 mg de Atorvastatina produce concentraciones plasmáticas máximas en equilibrio estacionario de 1,95 a 252 mg/l, un tiempo hasta alcanzar la concentración máxima de 2 a 4 horas y un área bajo la curva de 25,2 a 1293 mg/l/h. El área bajo la curva aumentó proporcionalmente a la dosis de Atorvastatina, de los equivalentes de Atorvastatina y de sus metabolitos activos, pero los incrementos de concentración máxima aumentaron de forma más proporcional a la dosis.

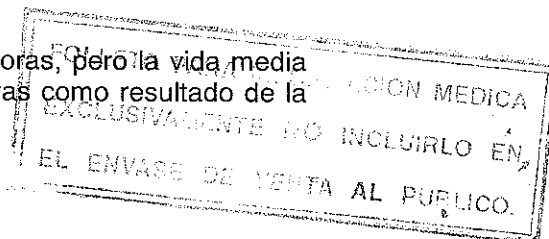
Los alimentos disminuyen significativamente la velocidad y amplitud de la absorción de Atorvastatina; la concentración máxima y el área bajo la curva disminuyeron en un 48% y un 13% ($p < 0.05$ para ambos), respectivamente, al tomar el fármaco después de la comida. El tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima y la vida media no se vieron significativamente alterados por la ingesta de alimentos. Por lo tanto, dado que la eficacia de los e la HMGCoA reductasa se relaciona más con la dosis que con las concentraciones plasmáticas, cabe esperar que el hecho de que Atorvastatina se tome o no con alimentos tenga escasos efectos sobre la eficacia clínica de fármaco.

Atorvastatina se une a las proteínas plasmáticas en más del 98%. Diversos estudios de distribución tisular en animales han revelado que aunque los inhibidores de la HMGCoA reductasa tienen diferentes selectividades tisulares, los resultados varían en función de los modelos y métodos empleados. No obstante, los inhibidores de la HMGCoA reductasa que poseen una baja lipofilia (<1) tienden a mostrar una alta selectividad hepática. Aunque la lipofilia calculada para Atorvastatina es alta (4.06) en comparación con las de pravastatina (0.57) y lovastatina (3.11), tiene una alta selectividad hepática, ya que sufre un amplio metabolismo hepático a través de un mecanismo de primer paso.

El metabolismo de Atorvastatina, realizado por el Citocromo P₄₅₀, 3A4, produce derivados orto y para-hidroxilados y diversos productos de la β -oxidación. En microsomas hepáticos humanos in vitro se han identificado 21 derivados hidroxilados de Atorvastatina como metabolitos activos, el PD 152873 y el PD 142542, pero su actividad no se ha descrito en detalle.

La inhibición de la HMGCoA reductasa obtenida in vitro con los metabolitos orto y para-hidroxilados es equivalente a la producida por Atorvastatina. El 70% de la inhibición de la HMGCoA reductasa asociada a Atorvastatina se ha atribuido a sus metabolitos activos.

La vida media de eliminación de Atorvastatina es de 14 horas, pero la vida media de inhibición de la HMGCoA reductasa es de 20 a 30 horas como resultado de la presencia de metabolitos activos de acción prolongada.



Los pacientes ancianos que recibieron 20 mg de Atorvastatina (edad media 75 años) mostraron una concentración máxima un 43% mayor, un área bajo la curva un 27% mayor y una vida media un 36% más larga que los pacientes más jóvenes (edad media de 28 años). Además, en las mujeres la concentración tendió a ser un 18% mayor, el área bajo la curva un 11 % menor y la vida media un 20% más corta que en los varones. Sin embargo, las reducciones de colesterol-LDL observadas en pacientes ancianos o de sexo femenino no difieren significativamente de las que se han visto con pautas similares en pacientes jóvenes.

Se han estudiado los efectos de la insuficiencia hepática y renal sobre los parámetros farmacocinéticos de 10 mg de Atorvastatina. Los valores de concentración máxima y área bajo la curva de Atorvastatina fueron, respecto a los resultados de individuos sanos, 5 veces mayor en pacientes con insuficiencia hepática de clase A de Childs Pugh, y 16 y 11 veces mayores, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática de clase B de Childs Pugh. El deterioro de la función renal no tuvo efecto alguno sobre los parámetros farmacocinéticos de Atorvastatina.

INDICACIONES:

Suplemento de la dieta para reducción del colesterol total elevado, el colesterol LDL, apolipoproteína B y los triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria, hiperlipidemia combinada (mixta) e hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota, cuando la respuesta a la dieta y otras medidas no farmacológicas, es inadecuada.

CONTRAINDICACIONES:

Contraindicado en hipersensibilidad conocida a la drogas a fines, así como a cualquier componente de la fórmula.

Contraindicado en pacientes con enfermedad hepática o con aumentos persistentes y de causa desconocida de aminotransferasas.

PRECAUCIONES:

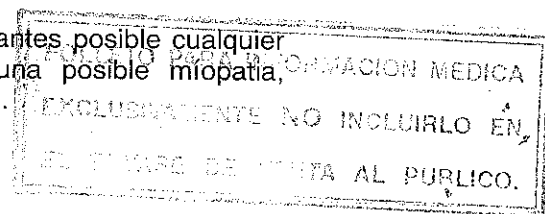
Administrar con precaución en mujeres embarazadas y nodrizas, debido a que se ha visto que drogas similares (Lovastatina) son teratogénicas.

Administrar con precaución en pacientes que reciben en forma concomitante mibefradil y ciclosporina, debido a que se ha visto que drogas similares (lovastatina, simvastatina) son inhibidas de su metabolismo por mibefradil, produciendo un aumento marcado de las concentraciones séricas de los inhibidores de HMGCoA reductasa.

Se recomienda que antes de instaurar la terapia con Atorvastatina, el paciente sea sometido a un estricto examen médico con el fin de determinar el tipo de hiperlipoproteinemia que lo afecta y cualquier otro desorden que cause anormalidad en los lípidos. También se recomienda que previo al comienzo farmacológico con Atorvastatina y durante la terapia, el paciente se acompañe de otras medidas no específicas, como dieta adecuada, ejercicios físicos y control de peso.

Se recomienda controlar el nivel de lípidos en sangre en forma periódica, una vez que se ha indicado el tratamiento con Atorvastatina.

Se debe advertir a los pacientes de informar al médico lo antes posible cualquier dolor muscular, debilidad u otro síntoma que supere una posible miopatía, especialmente si estos síntomas son acompañados de fiebre.



El tratamiento debe discontinuarse si, aumentan las concentraciones séricas de creatinfosfoquinasa o si ocurre miopatía. Considerar el riesgo potencial de insuficiencia renal por rhabdomiolisis.

EFFECTOS ADVERSOS:

Se han visto casos de rhabdomiolisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria con otros inhibidores de HMGCoA reductasa. Además, se ha desarrollado rhabdomiolisis en algunos pacientes que reciben en forma concomitante mibefradil con simvastatina, algunos de los cuales reciben también ciclosporina. Este efecto adverso se debería a la inhibición del metabolismo de la simvastatina y la posterior elevación marcada de las concentraciones plasmáticas del antilipémico. Mibefradil es un potente inhibidor del citocromo P₄₅₀, la enzima responsable del metabolismo de la simvastatina. La Atorvastatina también es metabolizada por esta enzima, pero los metabolitos son activos, así que el efecto total de mibefradil en la actividad del inhibidor no es tan marcada.

INTERACCIONES:

Mibefradil y ciclosporina pueden inhibir el metabolismo hepático de Atorvastatina, aumentando en forma notable las concentraciones séricas de la droga. Tanto Atorvastatina como etinilestradiol y la eritromicina son sustratos de citocromo P₄₅₀ 3A4, por lo que cabe esperar que presenten interacciones. La coadministración de Atorvastatina, etinilestradiol y noretisterona produce aumentos en la concentración máxima de las hormonas. La vida media del estrógeno no se modifica. En presencia de eritromicina, la Atorvastatina presenta una concentración máxima y área bajo la curva mayores.

La administración concomitante de Atorvastatina y ácidos produce demora en alcanzar la concentración plasmática de atorvastatina disminuye en un 25% si se coadministra con colestipol.

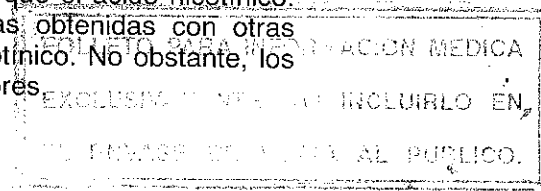
EFICACIA CLINICA:

La eficacia clínica de la Atorvastatina ha quedado claramente demostrada en amplios estudios controlados, realizados sobre pacientes con hipercolesterolemia. En estos estudios, la Atorvastatina produjo marcados efectos sobre los diferentes parámetros lipídicos. Las variaciones observadas pueden resumirse así:

- (Colesterol total: Reducción del 25-50%
- LDL: Reducción del 30-60%
- Triglicéridos: Reducción del 15-40%
- HDL: Incremento del 20-25%
- Apolipoproteína B: Reducción del 20-40%

En estudios comparativos con lovastatina, simvastatina y pravastatina, la Atorvastatina produjo efectos más marcados, alcanzándose los objetivos terapéuticos (LDL < 130 mg/dl, en el 46% de los pacientes al cabo de 16 semanas de tratamiento y hasta un 75% tras 5.9 semanas de tratamiento. Frente a estos valores las estatinas convencionales produjeron resultados entre el 26 y 63%.

En comparación con otros hipolipemiantes, la Atorvastatina produce menores efectos sobre los niveles de triglicéridos que los fibratos y que el ácido nicotínico. Sus efectos sobre las HDL, aún siendo mayores que las obtenidas con otras estatinas, son inferiores a los conseguidos con ácido nicotínico. No obstante, los efectos sobre el colesterol total son sustancialmente superiores.



En comparación con resinas de intercambio iónico (colestiramina), la Atorvastatina es capaz de producir aún mayores descensos en los niveles de LDL, si bien se amortiguan los efectos sobre los triglicéridos.

En cuanto a los efectos adversos, están en la misma línea que los observados con otras estatinas, predominando los de naturaleza digestiva.

En pacientes con hiperlipemia combinada (cifras elevadas de colesterol LDL y de triglicéridos), 10 mg/día de Atorvastatina han producido mayores reducciones de Colesterol total y colesterol-LDL que 100 mg de fenofibrato 3 veces al día o que 1000 mg de ácido nicotínico 3 veces al día.

Sin embargo, con Atorvastatina se obtuvieron reducciones menores de triglicéridos y un aumento más modesto de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) que con fenofibrato o con ácido nicotínico.

Dosis de Atorvastatina de 10 a 20 mg/día han provocado una mayor reducción de las cifras de triglicéridos en pacientes con aumentos de colesterol y triglicéridos secundarios a diabetes mellitus no insulino dependiente que 10 a 20 mg/día de simvastatina.

TOXICOLOGIA:

No se dispone de información toxicológica de Atorvastatina, pero la tolerabilidad en estudios clínicos de hasta 52 semanas de duración ha sido buena. En total, menos del 2% de pacientes se retiraron de los estudios clínicos debido a eventos adversos asociados a Atorvastatina.

POSOLOGIA:

Las dosis de Atorvastatina sal cálcica son expresadas en base a Atorvastatina y deben ser cuidadosamente ajustadas de acuerdo a los requerimientos individuales y la respuesta de cada paciente. La dosis inicial de Atorvastatina para el tratamiento de hipercolesterolemia primaria heterocigota familiar tipos IIa y IIb, o hipercolesterolemia no familiar (poligénica), o dislipidemia primaria mixta, es de 10 mg 1 vez al día. La dosis usual de mantención es de 10-80 mg al día.

La dosis usual de Atorvastatina para el tratamiento de hipercolesterolemia familiar homocigota es de 10-80 mg 1 vez al día.

PRESENTACIÓN:

Envase con X Comprimidos Recubiertos

