

Atarva

Atorvastatin

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

ATARVA	10 mg	20 mg
Atorvastatin	10,00 mg	20,00 mg
Cellulose 80	232,32 mg	221,05 mg
Sodio lauril sulfato	11,30 mg	11,30 mg
Croscarmelosa sódica	12,90 mg	12,90 mg
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200) ..	0,76 mg	0,76 mg
Estearato de magnesio	1,50 mg	1,50 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa visc. 5	7,57 mg	7,57 mg
Talco	6,86 mg	6,57 mg
Dioxido de titanio	3,57 mg	3,57 mg
Propilenglicol	2,00 mg	2,00 mg
Kollidon VA 64	2,13 mg	2,22 mg
Rojo Punzo 4R laca aluminica		0,29 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipocolesterolemizante.

PROPIEDADES

Acción farmacológica: Atorvastatin es un agente sintético que reduce los lípidos. Es un inhibidor competitivo y selectivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un paso temprano y velocidad-limitante de la biosíntesis del colesterol. Atorvastatin y sus metabolitos son activos farmacológicamente. El hígado es el principal sitio de acción y el principal sitio de síntesis del colesterol y clearance de LDL. La dosis se correlaciona mejor con la reducción del LDL-colesterol que con la concentración sistémica. La individualización de la dosis se debe basar en la respuesta terapéutica.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: Atorvastatin se absorbe rápidamente después de su administración oral; la concentración plasmática máxima ocurre entre 1 a 2 horas. El grado de absorción es dosis dependiente. La biodisponibilidad absoluta es del 12% y la actividad inhibitoria sistémica de la HMG-CoA reductasa es aproximadamente del 30%. La biodisponibilidad sistémica baja es atribuida al clearance en la mucosagastrointestinal y/o a un metabolismo de primer paso hepático.

Aunque la comida disminuye la velocidad y el grado de absorción en un 25% y 9% respectivamente, cuando se mide la reducción del LDL-colesterol por medio de la Cmax y el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC), esta es similar cuando se administra con o sin comida. Las concentraciones plasmáticas de

Atorvastatin son menores (aproximadamente 30% para la Cmax y AUC) después de la administración vespertina comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del LDL-colesterol es la misma sin ser afectada por el momento del día en que se administre la droga.

Distribución: el volumen medio de distribución de Atorvastatin es de aproximadamente 565 litros. Se une $\geq 98\%$ a las proteínas del plasma. La relación sangre/plasma es de aproximadamente 0.25 lo que indica una pobre penetración de la droga en los eritrocitos. Basados en observaciones en ratas Atorvastatin parece ser secretado en la leche materna.

METABOLISMO: Atorvastatin es extensamente metabolizado a derivados orto- y parahidroxilados y a varios productos de beta-oxidación.

Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es atribuida a los metabolitos activos. Los estudios in vitro sugieren la importancia del citocromo P-450 3A4 en el metabolismo de Atorvastatin, consistente con el aumento de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin en humanos después de la administración conjunta de entromicina.

Eliminación: Atorvastatin y sus metabolitos son eliminados primariamente a la bilis después de su metabolismo hepático y/o extrahepático; sin embargo, la droga no parece sufrir recirculación enterohepática. La vida media de eliminación plasmática es de 14 horas, pero la vida media de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de 20 a 30 horas debido a la actividad de los metabolitos activos. Menos del 2% de una dosis de Atorvastatin se recupera en orina después de la administración oral.

FARMACODINAMIA:

Atorvastatin y sus metabolitos son farmacológicamente activos en el hombre. El primer lugar de acción es el hígado principal lugar de síntesis del colesterol y clearance del LDL. La reducción de LDL-colesterol se correlaciona mejor con la dosis de la droga que con la concentración sistémica. La individualización de la dosis debe basarse en la respuesta terapéutica.

INDICACIONES:

Atorvastatin esta indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para disminuir los niveles elevados del colesterol total, LDL-colesterol, apobetalipoproteínas, y triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y en la dislipemia mixta. Atorvastatin también esta indicado en la reducción del colesterol total y del LDL-colesterol en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como adyuvante a otros tratamientos hipocolesterolemizantes (por: aféresis de LDL) o en caso de no disponer de esos tratamientos.

POSOLÓGIA

Los pacientes deben comenzar una dieta estándar para disminuir el colesterol antes de recibir tratamiento con Atorvastatin y deberían continuarla durante el mismo.

Hipercolesterolemia y dislipemia mixta: la dosis de comienzo recomendada es de 10 mg 1 vez al día. El rango de dosis es de 10 a 80 mg 1 vez al día. Debe ser administrado en 1 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 a la respuesta.

Luego de la iniciación y/o durante la titulación de Atorvastatin deben controlarse los niveles plasmáticos de lípidos cada 2 a 4 semanas y realizar el ajuste de dosis correspondiente. Puesto que el objetivo

terapéutico es disminuir el LDL-colesterol se recomienda utilizar la concentración de 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 LDL se puede tomar la concentración del colesterol total como valor de monitoreo de tratamiento.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: la dosis de Atorvastatin en estos pacientes es de 10 a 80 mg/día. Deberá utilizarse como terapia adjunta a otros tratamientos para disminuir la concentración plasmática de lípidos o cuando estos no pudieran utilizarse o no estuvieran disponibles.

Tratamiento concomitante: Atorvastatin puede utilizarse en combinación con una resina captadora de ácidos biliares para lograr un efecto aditivo. La combinación con inhibidores de la HMG-Co reductasa y con fibratos deberá ser evitada.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal: la enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción del LDL-colesterol de Atorvastatin; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal

REACCIONES ADVERSAS:

Atorvastatin es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas por lo general son leves y pasajeras. Menos de 2% de los pacientes han discontinuado el tratamiento debido a los efectos adversos del Atorvastatin.

Los efectos adversos más frecuentemente observados en estudios clínicos controlados son: constipación, flatulencia, dispepsia, dolor abdominal.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han comunicado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en pacientes tratados con Atorvastatin.

Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento.

En un 0,8% de los pacientes que recibían Atorvastatin se produjeron elevaciones de las transaminasas séricas clínicamente importantes (> 3 veces el límite superior normal). Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

La elevación de los niveles de CPK (3 veces o más por encima del límite superior normal) se observó con una frecuencia de 2,5%, comparativamente menor con respecto a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa (3,1%).

El aumento de los niveles de CPK 10 veces mayor al nivel superior se observó en un 0,4%. En este caso solo el 0,1% presentó dolor muscular, molestia o debilidad.

Los efectos adversos reportados en $\geq 2\%$ de los pacientes entre 2500 pacientes en estudios clínicos controlados con placebo, sin evaluación de la causalidad, fueron:

Generales: infección, cefalea, lesión accidental, síndrome gripal, dolor abdominal, dolor lumbar, reacción alérgica, astenia.

Aparato digestivo: constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia.

Aparato respiratorio: sinusitis, faringitis.

Piel y anexos: eritema.

Sistema musculoesquelético: artralgias, mialgias.

Con incidencia < 2%, y sin evaluación de la relación causal, se han reportado en ensayos clínicos los siguientes efectos adversos:

Generales: edema facial, fiebre, rigidez cervical, malestar, reacción de fotosensibilidad, edema generalizado.

Aparato digestivo: gastroenteritis, tests anormales de funcionamiento hepático, colitis, vómitos, gastritis, boca seca, hemorragia rectal, esofagitis, eructos, glositis, ulceración de la boca, anorexia, aumento del apetito, estomatitis, dolor biliar, queilitis, úlcera duodenal, disagia, enteritis, hemorragia gingival, úlcera gástrica, estomatitis ulcerativa, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática.

Aparato respiratorio: neumonía, disnea, asma, epistaxis.

Sistema nervioso: parestesias, somnolencia, amnesia, alteraciones del sueño, hiperemocionalidad, falta de coordinación, neuropatía periférica, torticollis, parálisis facial, hiperkinesia.

Aparato musculoesquelético: calambres musculares, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contracturas tendinosas, miositis.

Piel y anexos: prurito, dermatitis de contacto, alopecia, piel seca, sudoración, acné, urticaria, eczema, seborrea, úlceras de piel.

Aparato urogenital: aumento de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, litiasis renal, epididimitis, enfemuria, 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, disgeusia.

Aparato cardiovascular: palpitaciones, vasodilatación, síncope,

Alteraciones metabólicas y funcionales: hiperglucemia, aumento de la fosfocreatinquinasa, gota, aumento del peso corporal, hipoglucemia.

Sangre y sistema linfático: equimosis, anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, petequias.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link; http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications//fvgeventos_adversos_nuevo/index.html

CONTRAINDICACIONES:

Atorvastatin esta contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquier componente de la fórmula, en aquellos con enfermedad hepática activa y niveles persistentemente elevados de transaminasas hasta 3 veces el límite normal- sin causa aparente. Embarazo; lactancia; mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo adecuado.

ADVERTENCIAS:

Se han reportado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada durante o después del tratamiento con estatinas.

La miopatía necrotizante inmunomediada se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y elevación de CPK, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas.

Efectos hepáticos: al igual que otros agentes de la misma clase, se informaron elevaciones moderadas (≥ 3 veces el límite superior normal [ULN] de transaminasas séricas después del tratamiento con Atorvastatin. Los tests de función hepática deben ser realizados antes del inicio del tratamiento y en forma periódica una vez comenzado el mismo.

Los pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma que sugiere un daño hepático deben realizar tests de función hepática. Los pacientes que desarrollen niveles aumentados de transaminasas deben ser monitoreados hasta que se vuelva a los valores normales. Se recomienda que cuando se observe un incremento persistente de 3 veces el valor límite normal de GOAT o GPT se reduzca la dosis o se interrumpa el tratamiento con Atorvastatin.

Debe utilizarse con precaución en pacientes que ingieran grandes cantidades de alcohol y/o tengan antecedentes de enfermedad hepática.

Efectos musculoesqueléticos: se informó sobre la aparición de mialgias en pacientes que recibieron Atorvastatin. Debe pensarse en miopatía- definida como dolor muscular o debilidad muscular - en pacientes con mialgias difusas, debilidad muscular, y/o elevaciones marcadas de CPK.

Los pacientes deben ser advertidos de informar cualquier dolor muscular sin causa aparente, debilidad muscular, particularmente si se acompaña de malestar general o fiebre. El tratamiento con Atorvastatin debe ser discontinuado si se sospecha o diagnostica miopatía.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, derivados de ácido fibrótico, eritromicina, niacina o antifúngicos-azólicos.

Atarva debe interrumpirse o suspenderse temporariamente en cualquier paciente con un cuadro agudo que sugiera miopatía o que tenga un factor predisponente para el desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rhabdomiólisis (ej: infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, alteraciones severas metabólicas, endócrinas y crisis convulsivas no controladas)

PRECAUCIONES:

Generales: antes de comenzar el tratamiento con atorvastatin, se debe realizar el intento de controlar la hipercolesterolemia con una dieta apropiada, ejercicio y reducción de peso en pacientes obesos, y tratar otros problemas médicos subyacentes.

Gerontes: las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin son mayores en sujetos añosos sanos que en adultos jóvenes.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

El riesgo de la miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase es mayor con la administración concomitante de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, eritromicina, antifúngicos-azólicos o niacina.

Antiácidos: la administración conjunta de Atorvastatin con suspensiones orales de antiácidos que contienen hidróxido de magnesio y aluminio, disminuye las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin aproximadamente 35%, sin embargo, la reducción del LDL-colesterol no se vio alterada.

Antipirina: Atorvastatin no afecta la farmacocinética de la antipirina, por lo tanto no son esperables las interacciones con otras drogas que se metabolizan a través de las mismas isoenzimas del citocromo.

Eritromicina: en individuos sanos la administración concomitante de eritromicina (500 mg cada 6 horas), inhibidor conocido del citocromo P-450 3A4, se asocian con concentraciones plasmáticas de Atorvastatin mas elevadas.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se conoce un tratamiento específico para la sobredosis. En caso de una sobredosis el paciente deberá ser tratado en forma sintomática y deberán instituirse medidas de soporte. No se recomienda utilizar hemodíalisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología :

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez : (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES:

Comprimidos recubiertos 10 mg: Envases conteniendo 10, 20 y 30 comprimidos para la venta al público. Envases conteniendo 100, 500 y 1000 comprimidos para Uso Hospitalario.

Comprimidos recubiertos 20 mg: Envases conteniendo 10, 20 y 30 comprimidos para la venta al público. Envases conteniendo 100, 500 y 1000 comprimidos para Uso Hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado No: 48.798

CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30 °C, EN LUGAR SECO, AL ABRIGO DE LA LUZ Y EN SU ENVASE ORIGINAL.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Laboratorios Duncan S.A

Tronador 543 (C1427CRK) - CABA
Elaborado en: Tronador 229/41/55 - (C1427CRE) - CABA
y/o Galicia 2652 - (C1416DHR) - CABA
Directora Técnica: SILVIA SALLAGO - Farmacéutica

COD.P-18-56-24