

# PROSPECTO APLACASE 10

MEDIDAS: 80 mm x 160 mm (frente & dorso)

FECHA: 17/09/2020

## APLACASE® 10

### Atorvastatina 10 mg Hipolipemiente

#### Comprimidos Recubiertos Monorranurados – Vía Oral

##### Fórmula:

Cada comprimido recubierto monorranurado contiene:  
Atorvastatina.....10 mg  
(equivalente a 10,83 mg de Atorvastatina cálcica)  
Excipientes.....c.s.

##### Indicaciones:

**-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 los triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigótica o hiperlipidemia combinada (mixta) (correspondiente a los tipos IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson) cuando no se obtienen resultados satisfactorios con una dieta especial u otras medidas no farmacológicas.

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 (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si no se dispone de estos tratamientos.

**-Prevención de la enfermedad cardiovascular:** Prevención de eventos cardiovasculares en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

##### Mecanismo de acción:

Grupo farmacoterapéutico: Agentes modificadores de los lípidos: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

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. Los triglicéridos y el colesterol se incorporan a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el hígado 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 a través del receptor con elevada afinidad para las LDL (receptor LDL).

La atorvastatina reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol y de lipoproteínas inhibiendo en el hígado la HMG-CoA reductasa y la subiguiente biosíntesis hepática de colesterol y aumentando el número de receptores hepáticos para la LDL en la superficie celular, 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. La atorvastatina 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. La atorvastatina es eficaz en la reducción del colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una población que no responde habitualmente al tratamiento con fármacos hipolipemiantes.

##### Farmacocinética:

**-Absorción:** La atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) se alcanzan al cabo de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción con la dosis de atorvastatina. Tras su administración oral, los comprimidos de atorvastatina tienen una biodisponibilidad del 95% al 99% comparados con la de las soluciones orales. 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 pre-sistémico en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo hepático de primer paso.

**-Distribución:** El volumen medio de distribución de atorvastatina es de aproximadamente 381 L. La atorvastatina se une a las proteínas plasmáticas en  $\geq 98\%$ .

**-Biotransformación:** La atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 a sus derivados orto- y parahidroxilados y a distintos productos de la beta-oxidación. Aparte de utilizar otras rutas metabólicas, estos productos son posteriormente metabolizados mediante glucuronidación. 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 los metabolitos activos.

**-Excreción:** La atorvastatina se elimina principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, la atorvastatina no parece sufrir una recirculación enterohepática significativa. La semivida de eliminación plasmática de 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.

##### Posología:

Antes de tomar 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 con atorvastatina. La dosis debe individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. La dosis inicial habitual es de 10 mg una vez al día en adultos y niños a partir de 10 años. 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.

Este medicamento se administra por vía oral. La dosis diaria de atorvastatina se toma en una única toma y se puede administrar a cualquier hora con o sin comida.

##### Contraindicaciones:

-En pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes de este medicamento.

-En pacientes con enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad.

-Durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen medidas anticonceptivas adecuadas.

##### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas con atorvastatina durante estudios clínicos o después de comercializar el medicamento incluyen: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); Frecuentes ( $\geq 1/100$ , hasta  $< 1/10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  hasta  $< 1/100$ ); Raras ( $\geq 1/10.000$  hasta  $< 1/1.000$ ); Muy raras ( $< 1/10.000$ ); No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**-Infecciones e infestaciones:** Frecuente: nasofaringitis.

**-Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Rara: trombocitopenia.

**-Trastornos del sistema inmune:** Frecuente: reacciones alérgicas; Muy rara: anafilaxia.

**-Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Frecuente: hiperglucemia; Poco frecuentes: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia.

**-Trastornos psiquiátricos:** Poco frecuentes: pesadillas, insomnio.

**-Trastornos del sistema nervioso:** Frecuente: cefalea; Poco frecuentes: mareos, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia; Rara: neuropatía periférica.

	ARTE & DISEÑO	DIRECCIÓN TÉCNICA	COMERCIAL
COLOR ■ Pantone 235 C - 100%	FIRMA	FIRMA	FIRMA
	FECHA: / / HORA: :	FECHA: / / HORA: :	FECHA: / / HORA: :

# PROSPECTO APLACASE 10

MEDIDAS: 80 mm x 160 mm (frente & dorso)

FECHA: 17/09/2020

- **Trastornos oculares:** Poco frecuente: visión borrosa; Rara: alteración visual.  
 - **Trastornos del oído y del laberinto:** Poco frecuente: acúfenos; Muy rara: pérdida de audición.  
 - **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Frecuentes: dolor faringolaríngeo, epistaxis.  
 - **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea; Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis.  
 - **Trastornos hepato-biliares:** Poco frecuente: hepatitis; Rara: colestasis; Muy rara: insuficiencia hepática.  
 - **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Poco frecuentes: urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia; Raras: edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.  
 - **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda; Poco frecuentes: dolor de cuello, fatiga muscular; Raras: miopatía, miositis, rabdomiólisis, tendinopatía a veces complicada con ruptura; Frecuencia no conocida: miopatía necrosante inmunomediada.  
 - **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** Muy rara: ginecomastia.  
 - **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Poco frecuentes: malestar, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia.  
 - **Trastornos en el sistema nervioso:** Frecuente: cefalea.  
 - **Trastornos gastrointestinales:** Frecuente: dolor abdominal.

**Precauciones y Advertencias:**

**Antes de empezar el tratamiento:**  
 La atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiólisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas, se deben determinar los niveles de creatina quinasa (CK) en las siguientes situaciones:  
 - Insuficiencia renal.  
 - Hipotiroidismo.  
 - Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias.  
 - Antecedentes toxicidad muscular por una estatina o un fibrato.  
 - Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol.  
 - En ancianos (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiólisis.  
 - Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas.  
 En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente. Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.  
**Durante el tratamiento:**  
 - Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar.  
 - Si estos síntomas se presentan en pacientes que estén recibiendo tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir.  
 - En los casos en los que los síntomas sean severos y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados 5 veces el valor máximo de normalidad.

- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente.  
 - Debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha una rabdomiólisis.  
**Advertencia sobre excipientes:**  
 Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo tartrazina FD&C N° 5, puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.  
**Fertilidad, embarazo y lactancia:**  
 - Mujeres en edad fértil:  
 Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.  
 - Embarazo:  
 La atorvastatina está contraindicada durante el embarazo. No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado ensayos clínicos controlados con atorvastatina en mujeres embarazadas.  
 - Lactancia:  
 Se desconoce si la atorvastatina o sus metabolitos se excretan a través de la leche humana. Debido a su potencial para causar graves reacciones adversas, las mujeres que reciban atorvastatina no deben amamantar a sus hijos. La atorvastatina está contraindicada durante la lactancia.  
**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**  
 La atorvastatina tiene un efecto insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**Interacciones:**

**Efecto de medicamentos administrados concomitantemente con atorvastatina:**  
 La atorvastatina se metaboliza por la vía del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es sustrato de las proteínas transportadoras, como, por ejemplo, el transportador hepático OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibrico y ezetimiba.  
**Inhibidores de la CYP3A4:**  
 Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina. Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de dosis inicial y máxima inferiores de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente. Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

	ARTE & DISEÑO	DIRECCIÓN TÉCNICA	COMERCIAL
COLOR ■ Pantone 235 C - 100%	FIRMA	FIRMA	FIRMA
	FECHA: / / HORA: :	FECHA: / / HORA: :	FECHA: / / HORA: :

# PROSPECTO APLACASE 10

MEDIDAS: 80 mm x 160 mm (frente & dorso)

FECHA: 17/09/2020

#### *Inductores de la CYP3A4:*

La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, no obstante, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes.

#### *Inhibidores de las proteínas transportadoras:*

Los inhibidores de las proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina.

Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre las concentraciones de atorvastatina en el hepatocito. Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia.

#### *Gemfibrozil/derivados del ácido fibrico:*

El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fibrico y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y debe monitorizarse adecuadamente al paciente.

#### *Ezetimiba:*

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de esos acontecimientos puede por tanto estar aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes.

#### *Colestipol:*

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (aproximadamente un 25%) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los fármacos se administraron por separado.

#### *Ácido fusídico:*

No se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y el ácido fusídico. Como con otras estatinas, en la experiencia pos-comercialización cuando atorvastatina y ácido fusídico se han administrado concomitantemente, se han notificado acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. Se desconoce el mecanismo de esa interacción. Debe monitorizarse cuidadosamente a los pacientes y podría ser adecuada la interrupción del tratamiento con atorvastatina.

#### *Colchicina:*

Aunque no se han realizado estudios de interacciones con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina cuando se administró de forma conjunta con colchicina, por lo que debe procederse con suma cautela cuando se prescriba atorvastatina con colchicina.

#### *Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes:*

##### *Digoxina:*

Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentaron ligeramente. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

##### *Anticonceptivos orales:*

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y

etinil estradiol.

#### *Warfarina:*

En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya determinado el tiempo de protrombina, podrán monitorizarse los tiempos de protrombina a los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con atorvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.

#### **Restricciones de uso:**

Uso Profesional.

#### **Sobredosis:**

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben realizarse pruebas de función hepática y monitorizar los niveles séricos de CK. Debido a la elevada unión de atorvastatina a las proteínas plasmáticas no se espera que la hemodiálisis aumente de forma significativa el aclaramiento de atorvastatina.

En caso de sobredosis recurrir al Centro Nacional de Toxicología del Hospital de Trauma Prof. Dr. Manuel Giagni, sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro Mongelós, Asunción - Paraguay. Tel.: (021) 220 418.

#### **Presentación:**

Caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos monorrannurados.  
Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos monorrannurados.

#### **Conservación:**

Almacenar a temperatura controlada (entre 15°C a 30°C).  
Mantener fuera del alcance de los niños.

Venta autorizada por la D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

Elaborado por:

**LABORATORIOS GALENO S.A.,**

Ruta 1 Mcal. Francisco Solano López, km 15,200, San Lorenzo - Paraguay

D.T.: Q. F. Gabriela Enciso

Reg. Prof. N° 4.671

**Venta Bajo Receta - Industria Paraguaya**



LABORATORIOS

**GALENO S.A.**

LABORATORIOS GALENO S.A.

Ruta 1 km 15,200,

San Lorenzo - Paraguay

Tel.: (+595-21) 533 235

www.galeno.com.py

	ARTE & DISEÑO	DIRECCIÓN TÉCNICA	COMERCIAL
<b>COLOR</b> ■ Pantone 235 C - 100%	<b>FIRMA</b>	<b>FIRMA</b>	<b>FIRMA</b>
	FECHA: / / HORA: :	FECHA: / / HORA: :	FECHA: / / HORA: :