

PROSPECTO APLACASE 40

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

FECHA: 30/10/2023

APLACASE® 40

Atorvastatina 40 mg Hipolipemiante

Comprimidos recubiertos monorrannurados - Vía Oral

Fórmula:

Cada comprimido recubierto monorrannurado contiene:
Atorvastatina.....40 mg
(equivalente a 43,30 mg de Atorvastatina cálcica)
Excipientes.....c.s.

Indicaciones:

Hipercolesterolemia:

La atorvastatina está indicada como tratamiento adicional a la dieta en la reducción de niveles elevados del colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL), apoproteína B y triglicéridos en adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años con hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia familiar (variante heterocigótica) o hiperlipidemia combinada (mixta) (Correspondiente a los tipos IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson), cuando la respuesta obtenida con la dieta especial u otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada.

La atorvastatina está también indicada, para reducir el colesterol total y colesterol LDL en adultos 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 acontecimientos cardiovasculares en adultos 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, código ATC: C10AA05

La atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante responsable de la conversión del 3-hidroxi-3-metilglutaril-,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 por 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 subsiguiente 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 (Cmax) 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 recubiertos 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 $\geq 98\%$.

Metabolismo o Biotransformación:

La atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 a sus derivados orto- y parahidroxilados y a distintos productos de la beta-oxidación. A parte 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.

Eliminación:

La atorvastatina se elimina principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, 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.

La atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de los transportadores de eflujo, P-glicoproteína (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son mayores en los ancianos sanos que en los adultos jóvenes, mientras que los efectos sobre los lípidos fueron comparables a los observados en poblaciones de pacientes más jóvenes.

Población pediátrica:

En un estudio abierto de 8 semanas se trataron pacientes pediátricos (6-17 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota y con un C-LDL basal $\geq 4\text{mmol/L}$, que se encontraban en el Estadio 1 de la clasificación de Tanner (N=15) y en el Estadio ≥ 2 de la clasificación de Tanner (N=24), con comprimidos masticables de 5 o 10 mg o con comprimidos recubiertos con película de 10 o 20 mg de atorvastatina una vez al día, respectivamente. El peso corporal era la única covariable significativa en el modelo farmacocinético poblacional de atorvastatina. El aclaramiento oral aparente de atorvastatina en los sujetos pediátricos parecía ser similar al de los adultos cuando se escalaba alométricamente por peso corporal. Se observaron reducciones concordantes en el C-LDL y CT en todo el rango de exposición a atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina.

Sexo:

Las concentraciones de atorvastatina y sus metabolitos activos en mujeres difieren de las de los hombres (aproximadamente la Cmax es un 20 % mayor y la AUC un 10 % inferior en mujeres). Estas diferencias entre hombres y mujeres no fueron clínicamente significativas, ni produjeron diferencias clínicamente significativas en los efectos sobre los lípidos.

Alteración renal:

La enfermedad renal no afecta a las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos ni a sus efectos sobre los lípidos.

Deterioro hepático:

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos aumentan notablemente (aproximadamente 16 veces la Cmax y aproximadamente 11 veces la AUC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Child-Pugh B).

Polimorfismo SLOC1B1:

La absorción hepática de todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa incluyendo atorvastatina, implica al transportador OATP1B1. En pacientes con polimorfismo SLOC1B1 existe el riesgo de un aumento en la exposición a atorvastatina, que puede llevar a un riesgo aumentado de rabdomiolisis. El polimorfismo en el gen que codifica el OATP1B1 (SLOC1B1 c.521CC) está asociado con una exposición a atorvastatina 2,4-veces superior (AUC) que en

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

PROSPECTO APLACASE 40

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

FECHA: 30/10/2023

individuos sin esta variante genotípica (c.521TT). También es posible una absorción genéticamente alterada de atorvastatina en estos pacientes. Se desconocen las posibles consecuencias.

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. Las dosis deben 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. 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.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta):

La mayoría de los pacientes se controlan con atorvastatina 10 mg administrado una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

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 una vez al día con un secuestrante de ácidos biliares.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica:

Sólo se dispone de datos limitados.

La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día. La atorvastatina debe utilizarse en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) en estos pacientes o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular:

En los estudios en prevención primaria la dosis fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales.

Insuficiencia renal:

No es necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática:

La atorvastatina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. La atorvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa.

Edad avanzada:

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas son similares a las observadas en la población general.

Población pediátrica:

Hipercolesterolemia:

El uso en pediatría solo se debe realizar por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser re-evaluados de forma periódica para verificar su progreso.

La dosis inicial recomendada de atorvastatina, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica a partir de los 10 años, es de 10 mg al día. La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo recomendado del tratamiento. Los ajustes de dosis se deben realizar a intervalos de 4 o más semanas. El ajuste de la dosis hasta 80 mg al día está respaldado por los datos de estudios en adultos y por los datos clínicos limitados de estudios en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de entre 6 y 10 años de edad procedentes de estudios abiertos. La atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes de menos de 10 años.

Para esta población pueden ser más adecuadas otras formas farmacéuticas/dosis.

Administración concomitante con otros medicamentos:

En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir o letermovir para la profilaxis de la infección por citomegalovirus de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no superará los 20 mg/día.

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina.

Forma de administración:

La atorvastatina 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:

Este medicamento está contraindicado en pacientes:

-con hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes de la formulación.

-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 las adecuadas medidas anticonceptivas.

-tratados con antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir.

Reacciones adversas:

En base a los datos de los estudios clínicos y de la amplia experiencia post-comercialización, se presenta a continuación el perfil de reacciones adversas de atorvastatina. Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: Frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muy rara ($\leq 1/10.000$); Frecuencia 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 frecuente: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia.

-Trastornos psiquiátricos: Poco frecuente: pesadillas, insomnio.

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

-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: Frecuente: dolor faringolaríngeo, epistaxis.

-Trastornos gastrointestinales: Frecuente: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea. Poco frecuente: 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 conjuntivo: Poco frecuente: urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia. Rara: edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.

-Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuente: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda. Poco frecuente: dolor de cuello, fatiga muscular. Rara: miopatía, miositis, rabdomiolisis, rotura muscular, tendinopatía a veces complicada con ruptura. Muy rara: síndrome tipo lupus. 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.

-Exploraciones complementarias: Frecuente: test de función hepática anormal, niveles elevados de creatinina en sangre. Poco frecuente: test de glóbulos blancos en orina positivo.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes que recibían atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8 % de los pacientes que recibían atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (que exceden > 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.

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

PROSPECTO APLACASE 40

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

FECHA: 30/10/2023

En ensayos clínicos, al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, un 2,5 % de los pacientes tratados con atorvastatina presentaron niveles elevados de creatinina en suero 3 veces máximo de normalidad. En un 0,4 % de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron incrementos en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad.

Población pediátrica:

Los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10 y 17 años de edad tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de reacciones adversas en general similar al de los pacientes tratados con placebo, las reacciones adversas más frecuentes observadas en ambos grupos, con independencia de la evaluación de la causalidad, fueron las infecciones. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de la atorvastatina en pacientes adultos.

La base de datos de seguridad clínica incluye datos de seguridad de 520 pacientes pediátricos que recibieron atorvastatina, de los cuales 7 eran < 6 años, 121 estaban en el intervalo entre 6 a 9 años y 392 pacientes estaban en el intervalo de 10 a 17 años. Según los datos disponibles, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a los notificados en adultos.

Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual
- Depresión
- Casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamiento de uso prolongado.
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas \geq 5,6 mmol/L o 100,8 mg/dL, el IMC $>$ 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización, la cual permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas en el laboratorio y en la Autoridad Sanitaria del país.

Precauciones y Advertencias:

Insuficiencia hepática:

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta 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 retirada de atorvastatina.

La atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL):

En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento.

Efectos en el músculo esquelético:

La atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rhabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatinina (CK) ($>$ 10 de diez

veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria que puede producir insuficiencia renal.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o tras el tratamiento con algunas estatinas. La MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatinina en el suero, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas, anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa positivos y mejora con inmunodepresores.

Antes de comenzar el tratamiento:

La atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rhabdomiolisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias
- Antecedentes de 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 rhabdomiolisis.
- 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 deberá instaurarse.

Determinación de la creatinina (CK):

Los niveles de creatinina (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados ($<$ 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

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 están en 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 no 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 rhabdomiolisis.

Tratamiento concomitante con otros medicamentos:

El riesgo de rhabdomiolisis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado, por el uso concomitante de gemfibrozil y otros derivados del ácido fibrico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (por ejemplo, boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir,

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

PROSPECTO APLACASE 40

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

FECHA: 30/10/2023

ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina o ezetimiba. Se deben considerar cuando sea posible, terapias alternativas (que no interactúen) en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.

La atorvastatina no se debe administrar concomitantemente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o en los 7 días siguientes a la suspensión del tratamiento con ácido fusídico. En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rhabdomiolisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico en combinación con estatinas. Se debe aconsejar a los pacientes que acudan inmediatamente a su médico si presentan síntomas de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación. Se puede reanudar el tratamiento con estatinas siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria una administración prolongada de ácido fusídico sistémico (por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves), la necesidad de administrar concomitantemente atorvastatina y ácido fusídico únicamente se debe considerar caso por caso y bajo una estrecha supervisión médica.

Población pediátrica:

No se ha observado ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso.

Enfermedad pulmonar intersticial:

Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración. Los síntomas pueden incluir disnea, tos improductiva y malestar general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

Diabetes Mellitus:

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L o de 100,8 a 124,2 mg/dL, IMC > 30 kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil:

Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento.

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. Raramente se han recibido notificaciones de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina de inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los estudios han mostrado toxicidad sobre la reproducción.

El tratamiento de la madre con atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato que es un precursor en la biosíntesis del colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico y normalmente la interrupción del tratamiento hipolipemiante durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria. Por esta razón, no se debe utilizar atorvastatina en mujeres embarazadas, que intentan quedarse embarazadas o sospechan que pudieran estarlo. El tratamiento con atorvastatina debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada.

Lactancia: Se desconoce si 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 influencia de atorvastatina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante.

Interacciones:

Efecto de medicamentos administrados concomitantemente con atorvastatina:

La atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de los transportadores de eflujo P-glicoproteína (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina. 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 fibrótico 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, estropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC (por ejemplo, elbasvir/grazoprevir) 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.

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 los transportadores:

Los inhibidores de las proteínas transportadoras pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Ciclosporina y letermovir son inhibidores de los transportadores implicados en la distribución de atorvastatina, es decir de OATP1B1/1B3, P-gp y BCRP lo que conduce a un aumento en la exposición sistémica de atorvastatina. Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre la exposición a atorvastatina en el hepatocito. Si

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

PROSPECTO APLACASE 40

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

FECHA: 30/10/2023

su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia.

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina.

Gemfibrozilo/derivados del ácido fibrótico:

El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rhabdomiolisis. El riesgo de estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fibrótico 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 rhabdomiolisis. 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 (proporción de concentración de atorvastatina: 0,74) 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:

El riesgo de miopatía incluyendo rhabdomiolisis puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico y estatinas. El mecanismo de esta interacción (farmacodinámico como farmacocinético, o ambos) todavía se desconoce. Se han notificado casos de rhabdomiolisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, se debe suspender el tratamiento con atorvastatina durante el tratamiento con ácido fusídico.

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 reciban 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.

Población pediátrica:

Los estudios de interacciones fármaco-fármaco se han realizado sólo en adultos. No se conoce el grado de las interacciones en la población pediátrica. Para la

población pediátrica se deben tener en cuenta las interacciones anteriormente mencionadas en adultos.

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 hospital más cercano o Centro Nacional de Toxicología del Hospital de Trauma Prof. Dr. Manuel Giagni, sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción - Paraguay. Teléfono: (021) 220.418

Presentación:

Caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos monorrannurados.
Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos monorrannurados.
Caja conteniendo 40 comprimidos recubiertos monorrannurados.
Paquete envuelto en termocontraible conteniendo 100 blísteres x 10 comprimidos recubiertos monorrannurados (Presentación Hospitalaria).

Conservación:

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

Venta autorizada en Paraguay por la DINAVISIA.

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



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