

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	TOVARIS® 10 mg (Atorvastatina)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	-
Presentación:	Estuche por 1 ó 3 blísteres de PVC-PVDC/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS CELSIUS S.A., Montevideo, Uruguay.
Fabricante, país:	LABORATORIOS CELSIUS S.A., Montevideo, Uruguay.
Número de Registro Sanitario:	090-18D3
Fecha de Inscripción:	20 de noviembre de 2018
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Atorvastatina	10,0 mg
Lactosa monohidratada	82,20 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Hipercolesterolemias primarias (no familiares y familiares heterocigóticas) y dislipidemias mixtas.

TOVARIS está indicado como complemento de las medidas higiénico-dietéticas, cuando estas se han demostrado insuficientes.

Hipercolesterolemia primaria familiar homocigótica (como complemento de otras medidas terapéuticas).

Hipertrigliceridemia (primaria o diabética): si bien no hay estudios específicos, la atorvastatina parece indicada como elección de primera línea en pacientes de alto riesgo coronario, con hipertrigliceridemia moderada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a sus componentes. TOVARIS está contraindicado en mujeres embarazadas, amamantando o que puedan quedar embarazadas durante el tratamiento. En caso de ello ocurrir, se suspenderá el tratamiento durante el resto del embarazo y la lactancia. En principio, y salvo especiales circunstancias, TOVARIS está contraindicado en pacientes con enfermedades hepáticas en fase activa o aumentos inexplicados de las transaminasas.

Precauciones:

Ver advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Se evaluará cuidadosamente la relación riesgo/beneficio en los siguientes casos: niños y adolescentes; antecedentes de enfermedades hepáticas, alcoholismo, hipersensibilidad a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Se recomienda suspender la administración de TOVARIS durante episodios que predisponen a miopatía y/o a insuficiencia renal por rhabdomiolisis: infección aguda severa, cirugía mayor, grandes traumatismos, o trastornos hidroelectrolíticos, metabólicos o endócrinos severos. Se debe instruir al paciente a reportar rápidamente síntomas que puedan corresponder a una miositis (mialgias difusas, acompañadas de malestar y fiebre) prestándose especial atención a aquellos que reciban tratamiento concomitante con fármacos que aumentan el riesgo de miopatía, como: fibratos, ácido nicotínico, antibióticos macrólidos, antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa, ciclosporina, otros inmunosupresores, y posiblemente el ácido fusídico. Se suspenderá el tratamiento si se sospecha miositis o si la creatin-fosfo-quinasa (CPK) aumenta marcadamente.

Se recomienda estudio funcional hepático antes de comenzar el tratamiento; repetir 6 y 12 semanas después del comienzo o de un aumento de dosis y repetirlo en forma semestral. Se reducirá la dosis o se suspenderá el tratamiento con TOVARIS si las transaminasas séricas aumentan al triple por encima de su valor máximo normal.

Se tendrá en cuenta que los fármacos que inhiben el CYP3A4 pueden llevar por dicho mecanismo a un aumento del nivel sérico de atorvastatina.

Se han reportado algunos casos de pancreatitis aguda en pacientes que recibían atorvastatina, los cuales remitieron con la suspensión del fármaco. Se instruirá al paciente a consultar de inmediato si padece un dolor abdominal intenso, de comienzo brusco.

Efectos indeseables:

TOVARIS es generalmente muy bien tolerado. Pueden presentarse trastornos digestivos (constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal), y rash cutáneo. Es posible, aunque raro, que provoque trastornos musculares, como dolores o calambres sin trascendencia clínica, o miopatía, miositis, o rhabdomiolisis. Existen reportes de tenosinovitis asociada a estatinas.

Posología y modo de administración:

La dosis inicial es de 10 mg por día, a ingerir en toma única, en cualquier momento del día. Si en 2 a 4 semanas no se obtienen los resultados buscados en el perfil lipídico, se puede continuar aumentando progresivamente, hasta una dosis máxima de 80 mg por día. No se ha establecido cuál es la posología recomendable para niños con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

La posología sugerida es para pacientes adultos y niños mayores de 10 años. Por lo tanto, se desprende que la atorvastatina no está indicada en el tratamiento de menores de 10 años.

Instrucciones para el paciente

Cumpla regularmente con el tratamiento, tomando su dosis a las horas indicadas diariamente. Si olvidó una dosis, tómela cuanto antes, excepto que esté cerca de la próxima. En ese caso no se duplicará la dosis. Suspenda la medicación ante sospecha o confirmación de estar embarazada. No tome excesivo alcohol. No tome medicamentos de venta libre que contengan niacina o ácido nicotínico. Notifique al médico inmediatamente si tiene dolores o debilidad inexplicables en los músculos. También ante la aparición de dolor abdominal intenso.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efecto de medicamentos administrados concomitantemente con atorvastatina.

Atorvastatina se metaboliza por la vía del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es sustrato de las proteínas transportadoras. 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 fíbrico y ezetimibe.

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.

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 de transportador 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 fibríco

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 fibríco 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.

Ezetimibe

El uso de ezetimibe 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 ezetimibe 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 poscomercialización, 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 llevado a cabo estudios con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina coadministrada con colchicina, y se debe tener precaución cuando se prescribe atorvastatina con colchicina.

Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes.

Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 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 etinilestradiol.

Warfarina

Aunque sólo 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.

Las sales de magnesio o de aluminio pueden interferir su absorción, aunque no se ha comprobado que disminuyan su capacidad de descender el LDL colesterol.

Población pediátrica

Sólo se han llevado a cabo estudios en adultos. Se desconoce la magnitud de las interacciones en la población pediátrica. Las interacciones mencionadas arriba para adultos y las advertencias en la sección se deben tener en cuenta para la población pediátrica.

Uso en Embarazo y lactancia:

La atorvastatina se clasifica dentro de la categoría X de riesgo en el embarazo y está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

Las mujeres en edad fértil deben emplear las adecuadas medidas anticonceptivas.

En caso de ocurrir embarazo, suspender el tratamiento.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Atorvastatina no tiene ninguna influencia, ó está es inapreciable sobre la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinarias.

Sobredosis:

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina.

Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instituir medidas de soporte, según sea necesario.

Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas no se espera que la hemodiálisis aumente de forma significativa el clearance de atorvastatina.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la HMG CoA reductasa

Código ATC: C10AA05

La atorvastatina es un inhibidor competitivo y reversible de la HMG-CoA reductasa, enzima que cataliza, en condición de paso limitante, la conversión de la HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A) a mevalonato. De este modo, inhibe la síntesis hepática de colesterol. La reducción del nivel intracelular del mismo, lleva a una suprarregulación de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo cual induce un aumento del catabolismo del LDL colesterol. Esto genera indirectamente un descenso de los niveles de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), a partir de las cuales se forma la mayor parte de las LDL.

Además, la atorvastatina reduce la producción directa de LDL. El resultado final de este mecanismo es la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL colesterol, apoproteína B, VLDL colesterol y triglicéridos. También se producen aumentos variables en la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de apoproteína tipo A-1.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

La absorción de la atorvastatina es mayor cuando se administra de mañana, sin alimentos; sin embargo, el efecto sobre la reducción del LDL colesterol es independiente de ambos factores.

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. Atorvastatina se une a las proteínas plasmáticas en $\geq 98\%$.

Biotransformación

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. Alcanza el pico plasmático en 1 a 2 horas.

Eliminación

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.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Ver Posología y Modo de Administración.

Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

No conservar medicamentos fuera de su fecha de validez ni aquellos que no vayan a ser usados. Asegurarse de que los medicamentos descartados permanezcan fuera del alcance de los niños.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de noviembre de 2018.