



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ATORVASTATINA

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Código ATC: C10AA05.

3.1. Farmacodinamia

Atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima limitante responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol. Reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol y los niveles de lipoproteínas inhibiendo la HMG-CoA reductasa y la síntesis de colesterol en el hígado, también aumenta el número de receptores hepáticos para LDL en la superficie de las células hepáticas, incrementando la absorción y catabolismo de las LDL.

Así mismo, reduce la producción de LDL y el número de partículas LDL, produce un sostenido aumento en la actividad de los receptores para LDL, junto con una modificación beneficiosa en la calidad de las partículas LDL circulantes. En pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, atorvastatina reduce significativamente el colesterol-LDL, siendo esta una población que no ha respondido habitualmente al tratamiento médico hipolipemiante.

Las reducciones del colesterol total, colesterol-LDL y apolipoproteína B han demostrado reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras su administración oral, atorvastatina se absorbe rápidamente, la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) se alcanza a las 1 - 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción a la dosis administrada.

Los comprimidos recubiertos con película de atorvastatina tienen una biodisponibilidad del 95 - 99% en comparación con las soluciones.

La biodisponibilidad absoluta es, aproximadamente, del 12%, y la disponibilidad sistémica del inhibidor activo de la HMG-CoA reductasa es de un 30%, aproximadamente. La

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

disponibilidad sistémica baja se debe a la aclaración presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo de primer paso hepático.

Distribución

El volumen medio de distribución de atorvastatina es de 381 L, aproximadamente. Su unión a proteínas plasmáticas se encuentra en el orden del 98%.

Biotransformación

Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 a derivados orto y parahidroxilados y a varios productos de la beta-oxidación, estos compuestos se metabolizan posteriormente por glucuronidación. *In vitro*, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto y para-hidroxilados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos.

Eliminación

Atorvastatina se elimina principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. Sin embargo, la recirculación enterohepática del medicamento no parece ser significativa. La vida media de eliminación plasmática en humanos es de, aproximadamente, 14 horas. La vida media de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de, aproximadamente 20 - 30 horas, debido al efecto de los metabolitos activos.

Insuficiencia hepática

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y de sus metabolitos activos pueden aumentar significativamente (aproximadamente, 16 veces la $C_{máx}$ y 11 veces el AUC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica.

Edad avanzada (≥ 65 años)

La concentración de atorvastatina y de sus metabolitos activos en plasma es mayor en ancianos sanos que en los adultos jóvenes, mientras que los efectos sobre los lípidos son comparables en ambos grupos.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

El aclaramiento oral aparente de atorvastatina en sujetos pediátricos pareció ser similar al de los adultos cuando se hacía escalado alométrico por peso corporal. Se observaron descensos consistentes en el colesterol LDL y total en el rango de exposición a atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina.

Polimorfismos genéticos

Polimorfismo SLCO1B1: En la captación hepática de todos los inductores de la HMG-CoA reductasa, incluida la atorvastatina, interviene el transportador OATP1B1. En estos pacientes hay un riesgo de aumento a la exposición de atorvastatina, que puede llevar a un riesgo aumentado de rabdomiólisis.

El polimorfismo en la codificación genética de OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) se ha asociado a una exposición a la atorvastatina (AUC) 2,4 veces mayor que en un paciente sin esta variante genotípica (c.521TT).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

También es posible que haya una captación hepática de atorvastatina limitada en estos pacientes. Se desconocen las posibles consecuencias sobre la eficacia.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En ratones, dosis elevadas de atorvastatina (6 - 11 veces el AUC (0 - 24), similares a la dosis máxima recomendada en humanos, mostró adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras.

En el estudio de desarrollo de varias generaciones de ratas y conejos, administrando dosis maternalmente tóxicas se observó toxicidad fetal, incluyendo retraso en el desarrollo de la descendencia y reducción de la supervivencia post natal. También se evidenció la transferencia del compuesto a través de la placenta.

4. INDICACIONES

Hipolipemiante en niños mayores de 10 años y adultos con hipercolesterolemia primaria, hiperlipidemia combinada (mixta) e hipercolesterolemia familiar heterocigota y homocigota, cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas es inadecuada.

Prevención de eventos isquémicos recurrentes en pacientes con dislipidemias y enfermedad coronaria.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Como hipolipemiante en pacientes con hipercolesterolemia primaria, hiperlipidemia combinada (mixta) e hipercolesterolemia familiar heterocigota y homocigota, cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas es inadecuada:

Niños mayores de 10 años: 10 - 20 mg/día.

Adultos: 10 mg a 80 mg/día, ajustando dosis según repuesta clínica.

En prevención de eventos isquémicos recurrentes en pacientes con dislipidemias y enfermedad coronaria: 80 mg/día.

5.2. Dosis máxima

Niños mayores de 10 años: 20 mg/día

Adultos: 80 mg/día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no afecta a las concentraciones plasmáticas de atorvastatina ni a sus efectos sobre los lípidos; por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

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

Edad avanzada (≥ 65 años)

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, es similar a la observada en la población general.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

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

La dosis inicial recomendada de atorvastatina, en pacientes a partir de los 10 años, es de 10 mg al día, con ajuste de dosis hasta 20 mg al día. El ajuste de la dosis se debe realizar de acuerdo con la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos. Es limitada la información de seguridad en pacientes pediátricos tratados con dosis superiores a 20 mg, correspondientes a aproximadamente 0,5 mg/kg.

Se dispone de escasa experiencia en niños entre 6 - 10 años. Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes menores de 10 años.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Oral: Cada dosis oral de atorvastatina se da en una sola toma a cualquier hora del día con o sin comida.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Trombocitopenia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Reacciones alérgicas.

Muy raras: Anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hiperglicemia.

Poco frecuentes: Hipoglicemia, aumento de peso, anorexia.

Trastornos del sistema nervioso central

Frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Mareo, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia, pesadillas, insomnio.

Raras: Neuropatía periférica.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Visión borrosa.

Raras: Alteraciones visuales.

Trastornos del oído y laberinto

Poco frecuentes: Tinnitus.

Muy raras: Pérdida de la audición.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Dolor faringolaríngeo, nasofaringitis, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea.

Poco frecuentes: Vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Hepatitis.

Raras: Colestasis.

Muy raras: Insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción, prurito

Poco frecuentes: Urticaria

Muy raras: Angioedema, erupción bullosa (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Steven- Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, inflamación de las articulaciones, dolor de espalda.

Poco frecuentes: Dolor de cuello, fatiga muscular.

Raras: Miopatía, miosotis, rabdomiólisis, tendinopatía, a veces complicada con rotura.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raras: Ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Malestar, astenia, dolor de pecho, edema periférico, fatiga, pirexia.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <https://inhrr.gob.ve>.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de las proteínas de transporte, por ejemplo, del transportador de captación hepática OATP1B1. El uso concomitante de medicamentos que inhiben el CYP3A4 o el transporte de proteínas puede llevar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y a un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo puede también aumentar con la administración concomitante de atorvastatina y otros medicamentos que tengan el potencial de inducción de miopatía como los derivados del ácido fíbrico y la ezetimiba.

Inhibidores del CYP3A4

Los inhibidores potentes del CYP3A4, aumentan de forma marcada las concentraciones de atorvastatina. La coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del HIV como ritonavir, lopinavir, atazanavir, infinavir, darunavir, etc.) deberían evitarse en lo posible. En caso de que no se pueda prescindir de la coadministración de estos medicamentos con atorvastatina deberán considerarse dosis menores, así como un control clínico adecuado del paciente.

Los inhibidores moderados del CYP3A4 (por ej. eritromicina, diltiazem, verapamilo, fluconazol) pueden aumentar los niveles plasmáticos de atorvastatina. Se ha observado



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

un riesgo aumentado de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas.

La amiodarona y el verapamilo inhiben la actividad de CYP3A4 y la coadministración con atorvastatina puede resultar en un aumento de exposición a la atorvastatina.

Inductores del CYP3A4

Los inductores del citocromo P450 3A, por ejemplo, efavirenz, rifampicina, fenitoína o hierba de San Juan, pueden disminuir de forma variable la concentración plasmática de atorvastatina.

Inhibidores de las proteínas transportadoras

Los inhibidores de las proteínas de transporte (ej. ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica de atorvastatina. En los casos en los que sea necesaria la administración conjunta, se recomienda una reducción de la dosis y el control clínico de la eficacia.

Gemfibrozilo/fibratos

La administración de fibratos en monoterapia está ocasionalmente asociada con rabdomiolisis. El riesgo de estos efectos puede aumentar con la administración conjunta de fibratos y atorvastatina.

Ezetimiba

La administración de ezetimibe en monoterapia está asociada con efectos sobre la musculatura incluido rabdomiolisis. El riesgo de estos efectos puede aumentar con la administración concomitante de ezetimibe y atorvastatina.

Colestipol

La administración de colestipol junto con atorvastatina disminuye las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y de sus metabolitos activos (en un 25% aprox).

Ácido fusídico

Con la administración conjunta de atorvastatina u otras estatinas y ácido fusídico, han ocurrido efectos musculares, incluida rabdomiólisis.

Digoxina

La administración de dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, aumentó ligeramente la concentración plasmática de digoxina en el estado de equilibrio.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Anticonceptivos orales

El uso concomitante de atorvastatina y anticonceptivos orales puede incrementar la concentración plasmática de noretisterona y etinilestradiol.

Warfarina

La administración conjunta de atorvastatina (80mg) y warfarina produjo una pequeña reducción del tiempo de protrombina de alrededor de 7 segundos durante los 4 primeros días de tratamiento, que volvió a la normalidad a los 15 días de tratamiento.

Colchicina

Se han reportado casos de miopatías con atorvastatina co-administrada con colchicina.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Se recomienda realizar pruebas de función hepática periódicamente, antes y posterior al tratamiento. Monitorización de los pacientes que desarrollen aumento de los niveles de transaminasas, hasta que éstos se corrijan. Cuando el aumento de los niveles de transaminasas supere hasta tres veces el valor máximo normal, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina 80 mg, debe considerarse cuidadosamente el riesgo potencial de ictus hemorrágico.

Se deben determinar los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) antes de iniciar el tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias
- Antecedentes previos de toxicidad muscular por una estatina o fibrato
- Antecedentes previos de enfermedad hepática y/o consumo de cantidades importantes de alcohol
- En ancianos (> 70 años), la necesidad de estas determinaciones debe valorarse dependiendo de la presencia de otros factores que predisponen al desarrollo de rabdomiolisis.
- Situaciones en las que pueda producirse un aumento en los niveles plasmáticos, como en interacciones y en poblaciones especiales incluidas subpoblaciones genéticas.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

No debe iniciarse el tratamiento con estatinas, cuando los niveles de CPK son significativamente elevados, superiores a 5 veces el valor máximo normal. Sin embargo, la determinación debe repetirse 5 o 7 días después, para confirmar estos resultados.

En tratamientos crónicos con algunas estatinas se han descrito casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, los síntomas pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general (cansancio, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

En pacientes que tomen anticoagulantes cumarínicos de forma frecuente, el tiempo de protrombina debería determinarse antes de empezar el tratamiento con atorvastatina para asegurar que no se produzcan alteraciones significativas en el tiempo de protrombina.

La atorvastatina aumenta los niveles de digoxina en plasma, por lo tanto, se debe ajustar la dosis de digoxina.

En pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

El riesgo de miopatía esta incrementado con el uso concomitante de ciclosporina, derivados del ácido fíbrico, eritromicina, niacina, antimicóticos azólicos, colchicina, telepavir o la combinación tipranavir/ritonavir.

Se ha asociado la aparición de diabetes mellitus tipo 2 con el uso prolongado de estatinas. Se recomienda la realización de un examen periódico para su detección y control en pacientes con diabetes.

8.2. Embarazo

Atorvastatina está contraindicado 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 en animales 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Por esta razón, no se debe utilizar atorvastatina en mujeres embarazadas, que intentan quedarse embarazadas o sospechan que pudieran estarlo.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos se excretan a través de la leche humana. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos eran similares a las encontradas en la leche. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

En estudios en animales, atorvastatina no tuvo efectos sobre la fertilidad en machos ni hembras.

Sin embargo, faltan estudios controlados concluyentes sobre el efecto directo en la fertilidad en humanos.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Atorvastatina tiene un efecto insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la atorvastatina o a otros componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Pacientes con disfunción o insuficiencia hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de los niveles de transaminasas plasmáticas que superen tres veces el valor máximo de normalidad.

Niños menores de 10 años.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Las concentraciones sanguíneas elevadas de atorvastatina pueden afectar los músculos esqueléticos, y producir mialgia, miositis y miopatía, que pueden progresar a rabdomiolisis, esta es una patología potencialmente mortal caracterizada por valores elevados de CPK que algunas veces pueden alcanzar cifras hasta 10 veces superiores al valor máximo normal, llegando a producir mioglobinemia y mioglobinuria, que pueden desencadenar insuficiencia renal.

10.2. Tratamiento

No se dispone de antídoto para la sobredosis por atorvastatina.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En caso de sobredosis, se recomienda en primera instancia, suspender el tratamiento. Debe tratarse al paciente con medidas de soporte y tratamiento sintomático, según sea necesario.

Se debe monitorizar la función hepática y los valores plasmáticos de CPK.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A Juicio del Facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA.

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Febrero de 2022