

# ORATOR<sup>®</sup>

Atorvastatina

Vía oral



| FÓRMULAS   | ORATOR <sup>®</sup> 20<br>Comprimido recubierto | ORATOR <sup>®</sup> 40<br>Comprimido recubierto | ORATOR <sup>®</sup> 80<br>Comprimido recubierto |
|--|---|---|---|
| Atorvastatina Cálcica<br>Equivalente a Atorvastatina | 20 mg   | 40 mg   | 80 mg   |
| Excipientes c.s.p                                    | 1 Comp.   | 1 Comp.   | 1 comp.   |

## DESCRIPCIÓN

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. En el hígado se incorporan los triglicéridos y el colesterol a las VLDL 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 mediante la elevada afinidad del receptor para la LDL. La atorvastatina reduce los niveles plasmáticos de colesterol y de las lipoproteínas inhibiendo en el hígado la HMG-CoA reductasa y la síntesis de colesterol y aumentando en la superficie celular el número de receptores hepáticos para la LDL, 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, y 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. El fármaco es eficaz en la reducción del colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una población que no responde habitualmente a la medicación hipolipemiente. En un estudio de dosis respuesta, la atorvastatina ha demostrado reducir el colesterol total (30-46%), el colesterol-LDL (41-61%), la apoproteína B (34-50%) y los triglicéridos (14-33%) y producir aumentos variables en el HDL-C y la apoproteína A. Estos resultados concuerdan con lo observado en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, diversas formas de hipercolesterolemia no familiar y en la hiperlipidemia mixta, incluyendo pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente. Las reducciones del colesterol total, colesterol-LDL y apoproteína B han demostrado reducir el riesgo de episodios cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular. Aún no han finalizado los estudios de mortalidad y morbilidad con atorvastatina.

## INDICACIONES

**ORATOR<sup>®</sup>** está indicado 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 (variante heterocigótica) o hiperlipidemia combinada (mixta) (correspondiente a los tipos IIa y IIb de la clasificación de Frederickson) cuando la respuesta obtenida con la dieta u otras medidas no farmacológicas han sido inadecuadas. Atorvastatina está también indicado, para reducir el colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de las LDL) o si no se dispone de estos tratamientos.

## POSOLOGÍA

### Tratamiento de la 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 (variante heterocigótica) o hiperlipidemia combinada (mixta) (correspondiente a los tipos IIa y IIb de la clasificación de Frederickson) cuando la respuesta obtenida con la dieta u otras medidas no farmacológicas han sido inadecuadas. 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 (p. ej., aféresis de las LDL) o si no se dispone de estos tratamientos.

Antes de tomar la 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.

La dosis inicial habitual es de 10 mg una vez al día. Las dosis deben individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. 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. Las dosis se pueden administrar en cualquier momento del día con o sin alimentos.

#### **Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta).**

La mayoría de los pacientes se controlan con 10 mg de atorvastatina una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta 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 con una resina de intercambio iónico.

**Hipercolesterolemia familiar homocigótica.** En un estudio de uso compasivo en 64 pacientes, se dispuso de información confirmada sobre el receptor LDL de 46 de ellos. En estos 46 pacientes, el porcentaje medio de reducción del colesterol LDL fue de aproximadamente el 21%. Se administraron dosis de atorvastatina de hasta 80 mg/día. La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 mg al día. El fármaco 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.

#### **Dosis en pacientes con insuficiencia renal:**

La enfermedad 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.

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

**Uso en pediatría.** Sólo debe ser utilizado en pediatría por especialistas. La experiencia en pediatría se reduce a un pequeño número de pacientes (de 4-17 años) con dislipidemias graves, como la hiperlipidemia familiar homocigótica. En esta población, la dosis inicial recomendada es de 10 mg. Según la respuesta y la tolerancia, esta dosis puede aumentarse hasta 80 mg al día. No se han evaluado en esta población datos de seguridad en el desarrollo.

#### **CONTRAINDICACIONES**

**ORATOR®** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes 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, miopatía, durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen las adecuadas medidas anticonceptivas.

#### **EFFECTOS ADVERSOS**

La atorvastatina es en general bien tolerada. Las reacciones adversas han sido habitualmente leves y transitorias. Menos del 2% de los pacientes, abandonaron los ensayos clínicos a causa de los efectos secundarios atribuidos al fármaco.

Las reacciones adversas más frecuentes (1% o más) asociadas con el tratamiento con atorvastatina, en los pacientes que participaron en los ensayos clínicos controlados, fueron: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, dolor abdominal, dolor de cabeza, náuseas, mialgia, astenia, diarrea e insomnio. Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han comunicado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes tratados con atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento.

En un 0,8% de los pacientes tratados con atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (>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. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa en los ensayos clínicos se presentaron, en un 2,5% de los pacientes

tratados con atorvastatina, niveles elevados de creatinfosfokinasa (CPK) tres veces superiores al máximo de normalidad.

En un 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron elevaciones de la CPK en valores 10 veces superiores al máximo de normalidad. Un 0,1% de estos pacientes experimentaron adicionalmente dolor muscular, flaccidez o debilidad.

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas poco frecuentes (no todas las reacciones adversas citadas a continuación han sido asociadas necesariamente al tratamiento con atorvastatina) : miositis, miopatía, rabdomiólisis, parestesia, neuropatía periférica, pancreatitis, hepatitis, ictericia colestática, anorexia, vómitos, alopecia, prurito, erupción, impotencia, hiperglucemia e hipoglucemia, dolor torácico, vértigos, trombocitopenia y reacciones alérgicas, incluyendo edema angioneurótico.

#### **INTERACCIONES**

Durante el tratamiento con otros fármacos de este grupo terapéutico el riesgo de miopatía aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, fibratos, antibióticos macrólidos, antifúngicos azólicos o niacina y, en raras ocasiones, se ha producido rabdomiólisis con disfunción renal secundaria a mioglobinuria.

La atorvastatina se metaboliza por la vía del citocromo P-450 3A4. En base a la experiencia con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, debe tenerse precaución cuando se administre atorvastatina con inhibidores del citocromo P-450 3A4 (por ejemplo, ciclosporina, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina y antifúngicos azólicos incluyendo el itraconazol). Se desconoce la posible interacción con otros sustratos de esta isoenzima, pero debe considerarse para otros fármacos de estrecho margen terapéutico, como por ejemplo los fármacos antiarrítmicos de clase III incluyendo la amiodarona. En aquellos estudios clínicos en que se administró atorvastatina junto con antihipertensivos o hipoglucemiantes no se observaron interacciones clínicamente significativas.

**Eritromicina:** en individuos sanos la coadministración de atorvastatina con eritromicina (500 mg 4 veces al día), un inhibidor conocido del citocromo P-450 3A4, se asoció con unos niveles plasmáticos de atorvastatina más altos.

**Digoxina:** la administración conjunta de dosis múltiples de atorvastatina y digoxina, aumenta aproximadamente un 20% la concentración plasmática de digoxina en el estado de equilibrio. Debe controlarse adecuadamente a los pacientes que tomen digoxina.

**Anticonceptivos orales:** la administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones de noretindrona y etinil estradiol. Al seleccionar la dosis de un anticonceptivo oral, debe considerarse este aumento de las concentraciones.

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

**Antiácidos:** la coadministración de atorvastatina con una suspensión oral antiácida que contenía hidróxidos de magnesio y de aluminio, redujo en aproximadamente un 35% las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos; sin embargo, no se alteró la reducción del colesterol-LDL.

**Warfarina:** la coadministración de atorvastatina y warfarina produjo una pequeña reducción del tiempo de protrombina durante los primeros días de tratamiento, que volvió a la normalidad a los 15 días. No obstante, los pacientes que reciban warfarina deben ser estrechamente controlados cuando se añada la atorvastatina a su tratamiento.

**Fenazona:** la coadministración de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona evidenció poco o ningún efecto apreciable en el aclaramiento de fenazona.

**Cimetidina:** se ha realizado un estudio de interacción con cimetidina y atorvastatina), y no se ha observado interacción.

El verapamil y el diltiazem pueden aumentar las concentraciones séricas de simvastatina, lovastatina, atorvastatina, y cerivastatina, que son sustratos de la CYP3A4. Esta interacción se debe presumiblemente a un aumento de la biodisponibilidad de la estatina por inhibición del metabolismo vía CYP3A4 y reducción del metabolismo de primer paso. En un informe el diltiazem ocasionó un aumento de las concentraciones séricas de lovastatina, pero no las de la pravastatina. El diltiazem aumentó significativamente la AUC oral y las C<sub>max</sub> de la lovastatina sin afectar la semi-vida de eliminación, En otro estudio de interacción el verapamil aumentaron igualmente las concentraciones plasmáticas y las AUC de la simvastatina.

La nefazodona puede reducir el metabolismo de las estatinas mediante la inhibición de la isoenzima CYP3A4. Se ha comunicado casos de rabdomiólisis y miositis en pacientes tratados con nefazodona y lovastatina o simvastatina. Dado que todas las estatinas son sustratos para esta isoenzima, la nefazodona deberá ser evitada en la medida de lo posible. Como la fluvastatina y la pravastatina son menos dependientes de la isoenzima CYP3A4 para su metabolismo se ha postulado que puedan mostrar una menor interacción con la nefazodona.

La administración concomitante de los inhibidores de la proteasa anti-retrovírica con las estatinas se debe llevar a cabo con precaución. Los antiretrovirales pueden bloquear el metabolismo de algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa incluyendo la atorvastatina. La coadministración de estos antivirales con atorvastatina puede aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

La mifepristona (RU-486) inhibe *in vitro* la CYP3A4 por lo que puede haber un riesgo de un aumento de los niveles plasmáticos de las estatinas. Además, dado que la mifepristona se elimina muy lentamente, esta interacción puede ser observada muchos después de la administración del fármaco.

La fenitoína, un inductor de la CYP3A4 puede reducir la eficacia de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son sustratos de la isoenzima (atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina). En un estudio se observó una reducción de los niveles de colesterol y de la gamma-glutamyl transpeptidasa (que retornaron a la normalidad) cuando se discontinuó un tratamiento con fenitoína en pacientes que estaban tratados al mismo tiempo con atorvastatina.

En un estudio, la troglitazona (un inductor de la CYP3A4) redujo la AUC de la atorvastatina en un 33%; sin embargo, los cambios en los niveles de triglicéridos, LDLs, HDLs y colesterol total fueron similares con y sin la administración simultánea de troglitazona.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Efectos hepáticos:** Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. En los pacientes que presenten cualquier signo o síntoma que sugiera lesión hepática deben realizarse las pruebas de función hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta(s) 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 la retirada de la atorvastatina.

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

**Efectos en el músculo esquelético:** Se han comunicado casos de mialgia en pacientes tratados con atorvastatina, incluyendo calambres musculares, en pacientes tratados con atorvastatina. El tratamiento debe interrumpirse si se observan unos niveles muy elevados de creatinfosfoquinasa (CPK) o si se diagnostica o sospecha una miopatía. Deben determinarse los niveles de CPK en aquellos pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma que sugiera una miopatía. Si persiste un aumento significativo de la CPK (valores diez veces superiores al máximo de normalidad), se recomienda la disminución de la dosis o la retirada de la atorvastatina.

La atorvastatina se clasifica dentro de la categoría X de riesgo en el embarazo y está contraindicada en el embarazo y durante la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben emplear las adecuadas medidas anticonceptivas. No se ha demostrado la seguridad de atorvastatina durante el embarazo y la lactancia. En los estudios en animales se ha evidenciado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden influir en el desarrollo de los embriones o fetos. Durante la exposición de las madres a dosis de atorvastatina superiores a 20 mg/kg/día (exposición clínica sistémica) se retrasó el desarrollo de las camadas y se redujo la supervivencia post-natal en ratas. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos eran similares a las encontradas en la leche. Se desconoce si este fármaco o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

#### **MEDIDAS ADOPTADAS EN CASO DE INTOXICACIÓN**

En caso de sobredosificación acudir al centro médico más cercano.

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. Deben realizarse pruebas de función hepática y los niveles séricos de CPK. Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas no se espera que la hemodiálisis aumente de forma significativa el aclaramiento de atorvastatina.

**PRESENTACIONES**

**ORATOR® 20:** se presenta en caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**ORATOR® 40:** se presenta en caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**ORATOR® 80:** se presenta en caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**CONSERVACIÓN**

Protéjase de la luz. Conservar a temperatura ambiente entre 15°C- 30°C. Protegido de la humedad.

**LEYENDA DE PROTECCIÓN**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños. Venta sin receta médica.

**FABRICANTE**

Laboratorios de Aplicaciones Médicas, S.R.L. Santo Domingo, República Dominicana.

