



# **BOLETIN DE INFORMACION FARMACOTERAPEUTICA**

*Comisiones de Uso Racional del Medicamento de las Gerencias  
de Atención Primaria de Cartagena, Lorca y Murcia*

**VOL I**

**N.º 1**

**AÑO 1998**

**ENERO - MARZO**

## **SUMARIO:**

### **ACTUALIDAD FARMACOTERAPEUTICA**

\* Atorvastatina. La Historia Interminable

Pág. 1

### **UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS**

\* Criterios para la Prescripción, Dispensación y Sustitución  
de Medicamentos Genéricos

Pág. 4

# ACTUALIDAD FARMACOTERAPEUTICA

## ATORVASTATINA. LA HISTORIA INTERMINABLE

Atorvastatina es el quinto inhibidor de la HMG-CoA reductasa (comunmente conocidos como "estatinas") comercializado en nuestro país para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria y la hiperlipidemia combinada o mixta, el segundo tras Fluvastatina de origen sintético, caracterizado por haber mostrado en los ensayos clínicos una eficacia superior al resto de estatinas en cuanto a su capacidad para reducir los niveles plasmáticos de LDL-colesterol y, sobre todo, de triglicéridos; así mismo, ha resultado eficaz en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica que prácticamente carecen de receptores para LDL y donde otras estatinas en monoterapia han fracasado.

El mecanismo por el cual Atorvastatina consigue importantes reducciones de los niveles de triglicéridos no está totalmente definido, si bien parece estar relacionado en gran medida con un incremento en la depuración de lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL) e intermedia (IDL) ricas en triglicéridos y es dosis-dependiente.

Atorvastatina presenta una rápida absorción por vía oral, aunque únicamente el 12% de la dosis administrada consigue alcanzar la circulación general debido a un intenso efecto de primer paso hepático. La presencia de alimentos reduce la velocidad de absorción pero no la cantidad de fármaco absorbido, por lo que no se afecta su capacidad hipolipemiante. Sin embargo, la característica farmacocinética más importante es su elevada vida media (14 horas) capaz de prolongarse incluso hasta las 30 horas debido a la aparición de metabolitos activos a nivel hepático.

Su eliminación se lleva a cabo principalmente por vía biliar, por lo que puede requerirse ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg./día en toma única y la dosis máxima es de 80 mg./día.

La eficacia relativa de atorvastatina ha sido ensayada frente a placebo y en estudios comparativos frente a ácido nicotínico, fibratos (fenofibrato) y otras estatinas. Así, en un estudio

### RESUMEN

Atorvastatina es un nuevo inhibidor de la HMG-CoA reductasa de origen sintético caracterizado por presentar una vida media más prolongada que el resto de estatinas (14 - 30 h.) debido a la aparición de metabolitos activos a nivel hepático.

Aunque en los ensayos clínicos ha demostrado una eficacia superior a sus antecesores en la disminución de los niveles plasmáticos de LDL-colesterol (hasta un 60%) y, sobre todo, triglicéridos (hasta un 23%), falta por determinar si ello se corresponde con una mayor efectividad en la práctica clínica así como en qué medida se ven afectadas la morbimortalidad por enfermedad coronaria y la mortalidad total.

La dosis inicial recomendada es 10 mg./día y la dosis máxima 80 mg./día.

Atorvastatina ha sido generalmente bien tolerada, pero no hay que olvidar que aún no existe suficiente experiencia de uso y se carece de datos que avalen su seguridad a largo plazo.

Todo ello, unido a un coste económico más elevado que el resto de estatinas, determina que hoy por hoy no pueda considerarse como una opción de primera elección en Atención Primaria

comparativo multicéntrico doble ciego de 1 año de duración llevado a cabo por Dart y cols. (Am J Cardiol, 1.997; 80: 39-44) 177 pacientes con cifras de LDL-colesterol comprendidas entre 160 y 330

mg./dl. y triglicéridos iguales o inferiores a 400 mg./dl. se asignaron aleatoriamente a tratamiento con Simvastatina 10 mg./día o Atorvastatina 10 mg./día. El 46% de los pacientes incluidos en el grupo de Atorvastatina alcanzó el objetivo de LDL-colesterol igual o inferior a 130 mg./dl. en la semana 16 frente al 27% de los incluidos en el grupo de Simvastatina. A los pacientes que no habían logrado dicho objetivo se les duplicó la dosis de fármaco y a la semana 52 este margen se estrecha considerablemente, de tal forma que el 50% del grupo de Atorvastatina logra el objetivo previsto frente al 48% del grupo de Simvastatina. La reducción media de los niveles plasmáticos de LDL-colesterol fue del 37% con Atorvastatina y del 30% con Simvastatina en la semana 16 y del 38% y 33% respectivamente en la semana 52.

En otros tres estudios comparativos aleatorizados de 16 semanas de duración incluyendo un total de 1.546 pacientes hipercolesterolémicos se ensayó la eficacia relativa de Atorvastatina 10 mg./día frente a Lovastatina 20 mg./día, Pravastatina 20 mg./día y Simvastatina 10 mg./día, consiguiéndose reducciones de los niveles plasmáticos de LDL-colesterol del 36%, 35% y 37% con Atorvastatina respectivamente en cada uno de los tres estudios frente al 27% con Lovastatina, 23% con Pravastatina y 30% con Simvastatina, diferencias que fueron estadísticamente significativas. Por otra parte, Atorvastatina redujo los triglicéridos en un 17%, 17% y 23% respectivamente para cada uno de los tres estudios frente a reducciones del 6% con Lovastatina, 9% con Pravastatina y 15% con Simvastatina. Cuando las dosis se elevan hasta el máximo recomendado en cada caso (40 mg. para simvastatina y pravastatina y 80 mg. para lovastatina y atorvastatina) las reducciones observadas en el LDL-colesterol están en torno a 30-40% con los tres primeros fármacos y llegan hasta el 50-60% con Atorvastatina. No se han publicado datos que evidencien de qué forma se afecta la morbimortalidad por enfermedad coronaria ni la mortalidad total.

Su perfil de tolerabilidad ha sido generalmente bueno, no habiéndose descrito casos de rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda como los observados con otras estatinas, aunque su experiencia de uso es todavía muy corta y está basada en ensayos clínicos a corto plazo incluyendo un número relativamente pequeño de pacientes, pero en la actualidad se carece de datos de seguridad a largo plazo (5 o más años). Los efectos adversos más comunmente descritos son las mialgias y elevaciones de las transaminasas en más de tres veces el límite superior considerado

normal en el 0,8% de los pacientes que reciben la dosis de 10 mg./día y hasta en el 2% de los que reciben 80 mg./día. También hay estudios que reflejan importantes incrementos en los niveles plasmáticos de fibrinógeno hasta en un 44% (David Marais M et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1.997; 17(8): 1.527-31) cuya trascendencia clínica no está del todo aclarada.

Dado que Atorvastatina se metaboliza, al menos en parte, a través del sistema enzimático citocromo P-450 existe la posibilidad de interaccionar con otros fármacos que utilicen dicha vía metabólica tales como macrólidos, antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol, etc.), ciclosporina, fibratos y ácido nicotínico entre otros, por lo que la administración simultánea con cualquiera de estos fármacos puede provocar un incremento en los niveles plasmáticos de Atorvastatina y en el riesgo de miopatía. De igual forma, la administración simultánea con Atorvastatina puede incrementar los niveles plasmáticos de digoxina.

En el apartado económico no puede decirse que Atorvastatina aporte ventaja alguna con respecto a lo ya existente, pues el coste por día de tratamiento con esta "estatina" es sensiblemente superior al de sus antecesores, lo cual para un fármaco que aún tiene mucho que demostrar supone un argumento más en contra para que pueda ser considerado como de primera elección en Atención Primaria. La Tabla-I recoge el coste/día de tratamiento comparativo para las diferentes estatinas comercializadas en España tomando como referencia la especialidad farmacéutica de menor coste en cada caso.

En resumidas cuentas, parece evidente que la eficacia hipolipemiente de Atorvastatina es superior a la del resto de fármacos de su clase en las condiciones que determinan los ensayos clínicos, pero que ello se traduzca en diferencias de efectividad realmente significativas en la práctica clínica diaria está por demostrar como también está por demostrar de qué manera se afecta la morbimortalidad por enfermedad coronaria y la mortalidad total en pacientes hipercolesterolémicos con o sin evidencia clínica de enfermedad coronaria, datos que sí están publicados y evidenciados en el caso de Simvastatina (estudio "4S").

**TABLA - 1:** Coste/día de tratamiento comparativo de las diferentes estatinas tomando como referencia las especialidades de menor precio en cada caso.

FARMACO	DOSIS / DIA	COSTE / DIA TTO.
Lovastatina (LIPOSCLER)	20 Mg.	100 Pts.
	40 "	200 "
	80 "	400 "
Simvastatina (PANTOK)	10 "	147 "
	20 "	209 "
Simvastatina (ZOCOR)	40 "	399 "
Pravastatina (LIPEMOL, LIPLAT, PRAREDUCT)	10 "	149 "
	20 "	211 "
	40 "	422 "
Fluvastatina (LESCOL, LYMETEL)	20 "	105 "
	40 "	155 "
Atorvastatina (CARDYL, ZARATOR)	10 "	198 "
	20 "	396 "
	40 "	791 "
	80 "	1.582 "

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH et al. Reduction of LDL-cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolaemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995; 15(5): 678-82.
- 2.- Dart A, Jerums G, Nicholson G y col. Estudio comparativo multicéntrico doble ciego de un año de duración sobre la seguridad y eficacia de atorvastatina y simvastatina en pacientes con hipercolesterolemia. *Am J Cardiol*, 1997; 80: 39-44.
- 3.- Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ et al. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglycidaemia. *JAMA*, 1996; 275: 128-33.
- 4.- Alegret M, Sánchez RM y Laguna JC. Farmacología de la atorvastatina. Mecanismo de acción y modificación del metabolismo lipídico. *Clin Invest Arterioscler*, 1997; 9 (supl. 2): 39-46.
- 5.- Marais AD, Firth JC, Bateman ME et al. Atorvastatin: Effective lipid-modifying agent in familial hipercholesterolaemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997; 17: 1.527-31.
- 6.- Lea AP, McTavish D. Atorvastatin. A review of its pharmacology and Therapeutic potential in the management of hiperlipidaemias. *Drugs*, 1997; 53: 828-88.
- 7.- Anónimo. Atorvastatina. un nuevo fármaco hipolipemiente. *Med Lett Drugs Ther ed. española*, 1997; 19 (10): 41-43.
- 8.- Catálogo de especialidades farmacéuticas 1997. C.G.C.O.F.

# UTILIZACION DE MEDICAMENTOS

## CRITERIOS PARA LA PRESCRIPCION, DISPENSACION Y SUSTITUCION DE MEDICAMENTOS GENERICOS

Dentro de las actuaciones que viene desarrollando el INSALUD en aras a una mejor utilización de los recursos terapéuticos, se encuentra el apoyo firme a la paulatina introducción de especialidades farmacéuticas genéricas registradas como tales en la Dirección General de Farmacia. Esto plantea, inevitablemente, una serie de dudas en lo referente a los criterios a seguir para su prescripción, dispensación y sustitución que deben ser convenientemente aclaradas con el fin de garantizar el uso racional de estos medicamentos.

1.- Correcta identificación de los genéricos en la prescripción:

a).- La Ley del Medicamento, de acuerdo con las modificaciones introducidas por la Ley 13/1996 de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social, establece en su Artículo 16.1 que la denominación de las especialidades farmacéuticas genéricas estará constituida por la Denominación Oficial Española (D.O.E) o, en su defecto, por la Denominación Común Internacional (D.C.I.) o Científica acompañada del nombre o marca del titular o fabricante y las siglas EFG en el envase y etiquetado general. Ejemplo: Captopril Normon 100 mg. 15 comp. EFG. De esta forma el genérico se identifica de manera inequívoca.

b).- En caso de no especificarse el nombre del titular o fabricante (Captopril 100 mg. 15 comp. EFG) su identificación como especialidad farmacéutica genérica continúa siendo perfectamente válida, pero el farmacéutico puede dispensar cualquier Captopril de 100 mg. 15 comp. que esté registrado como genérico y no necesariamente el Captopril Normon.

2.- Criterios de sustitución y dispensación de genéricos:

a).- De acuerdo con lo dispuesto en

el Artículo 90 de la Ley del Medicamento, si el médico prescriptor identifica en la receta una especialidad farmacéutica genérica, ésta sólo podrá ser sustituida por otra especialidad farmacéutica genérica puesto que la sustitución por otra especialidad de marca o denominación convencional está tipificada en el Artículo 108.2.b)16ª de dicha Ley como falta grave.

b).- Otra situación que puede presentarse es que el médico prescriptor indique en la receta simplemente la D.O.E o D.C.I. acompañada de la dosis, forma farmacéutica, etc. (ejemplo: Enalapril 20 mg. 28 Comp.), en cuyo caso el farmacéutico dispensará cualquier especialidad farmacéutica que esté comercializada bajo tal denominación **tenga o no condición de medicamento genérico** (ejemplo: Enalapril Ratiopharm 20 mg. 28 Comp.) y únicamente en el caso de que no exista comercializada ninguna especialidad farmacéutica bajo D.O.E. o D.C.I. podrá dispensarse un medicamento de marca (ejemplo: poner en la receta Omeprazol 20 mg. 28 Cápsulas es dar potestad al farmacéutico para dispensar la marca de omeprazol que se le antoje, puesto que no existe comercializada en España ninguna especialidad farmacéutica con tal denominación).

A modo de conclusión podemos decir que el procedimiento más sencillo para estimular la prescripción y dispensación de genéricos es que el facultativo prescriptor consigne en la receta la D.O.E. (o en su defecto la D.C.I.), forma farmacéutica, dosificación, etc. añadiendo las siglas EFG.

Finalmente se detallan las especialidades farmacéuticas genéricas actualmente autorizadas por la Dirección General de Farmacia indicando en cada caso si se encuentran o no comercializadas:

MEDICAMENTO	COMPOSICION	P.V.P.	COMERCIALIZADO
Ranitidina Normon	300 mg. 10 comp. EFG	1.692 Pts.	SI
	150 mg. 20 comp. EFG	1.874 "	SI
Ranitidina Merck	300 mg. 10 comp. EFG	1.692 "	NO(PROXIMAMENTE)
	150 mg. 20 comp. EFG	1.874 "	NO
Gemfibrozilo Bayvit	900 mg. 30 comp. EFG	2.358 "	NO
	600 mg. 60 comp. EFG	2.935 "	NO
Nifedipino Retard Bayvit	20 mg. 60 comp. EFG	1.381 "	SI
Nifedipino Retard Ratiopharm	20 mg. 60 comp. EFG	1.368 "	NO
	20 mg. 40 comp. EFG	934 "	NO
Captopril Normon	25 mg. 60 comp. EFG	2.196 "	SI
	50 mg. 30 comp. EFG	2.201 "	SI
	100 mg. 15 comp. EFG	2.206 "	SI
Captopril Bayvit	25 mg. 60 comp. EFG	2.196 "	SI
	50 mg. 30 comp. EFG	2.201 "	SI
	100 mg. 15 comp. EFG	2.206 "	SI
Captopril Esteve	25 mg. 60 comp. EFG	2.196 "	SI
	50 mg. 30 comp. EFG	2.201 "	SI
	100 mg. 15 comp. EFG	2.206 "	SI
Captopril Ratiopharm	25 mg. 60 comp. EFG	2.183 "	SI
	50 mg. 30 comp. EFG	2.188 "	SI
Captopril Merck	25 mg. 60 comp. EFG	2.196 "	NO
	50 mg. 30 comp. EFG	2.201 "	NO
Captopril Apothecon	25 mg. 60 comp. EFG	2.196 "	NO
	50 mg. 30 comp. EFG	2.201 "	NO
	100 mg. 15 comp. EFG	2.206 "	NO
Atenolol Normon	50 mg. 30 comp. EFG	559 "	SI
	50 mg. 60 comp. EFG	1.089 "	SI
	100 mg. 30 comp. EFG	997 "	SI
	100 mg. 60 comp. EFG	1.964 "	SI
Amoxicilina Mundogen	500 mg. 12 cáps. EFG	481 "	SI
	500 mg. 16 sobres. EFG	614 "	NO
	1gr. 12 comp. EFG	865 "	NO
	1gr. 12 sobres. EFG	874 "	NO
	250 mg. 5 ml. susp.120 ml. EFG	645 "	NO
Tamoxifeno Ratiopharm	10 mg/30 comp. EFG	1.042 "	SI
	10 mg. 100 comp. EFG	3.428 "	SI
	20 mg. 30 comp. EFG	1.844 "	SI
	20 mg. 60 comp. EFG	3.621 "	SI
Naproxeno Ratiopharm	500 mg. 40 comp. EFG	1.267 "	SI
Diclofenaco Alter	50 mg. 40 comp. EFG	590 "	NO
Alopurinol Ratiopharm	300 mg. 30 comp. EFG	640 "	SI
Alprazolam Merck	0,25 mg. 30 comp. EFG	378 "	NO
	0,5 mg. 30 comp. EFG	496 "	NO
	1 mg. 30 comp. EFG	865 "	NO

El Boletín Informativo de Medicamentos es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de Atención Primaria del Sector, cuyo único objetivo es proporcionar objetiva y contrastada sobre medicamentos, bajo la supervisión de la Comisión del Uso Racional del Medicamento. Cualquier profesional interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a:

***Unidad de Farmacia: CARTAGENA***

Secretaría de la Comisión de Uso Racional del Medicamento  
Gerencia de Atención Primaria - CARTAGENA  
Telf. 968 50 68 85 - Ext.: 233  
C/. Cabrera, s/n.  
30203 CARTAGENA

***Unidad de Farmacia: LORCA***

Secretaría de la Comisión de Uso Racional del Medicamento  
Gerencia de Atención Primaria - LORCA  
Telf. 968 46 89 00  
C/. Floridablanca, 1  
30800 LORCA

***Unidad de Farmacia: MURCIA***

Secretaría de la Comisión de Uso Racional del Medicamento  
Gerencia de Atención Primaria - MURCIA  
Telf. 968 28 51 03 - Ext.: 230  
C/. Escultor Sánchez Lozano s/n.  
30005 MURCIA