# FICHA TÉCNICA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atorvastatina STADAGEN 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Atorvastatina STADAGEN 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Atorvastatina STADAGEN 30 mg comprimidos recubiertos con película
Atorvastatina STADAGEN 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Atorvastatina STADAGEN 60 mg comprimidos recubiertos con película
Atorvastatina STADAGEN 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### 2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato).
Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato)
Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato)
Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato)
Cada comprimido recubierto con película contiene 60 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato)
Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato)

2.2.1 Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película de Atorvastatina STADAGEN 10 mg contiene 39 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido recubierto con película de Atorvastatina STADAGEN 20 mg contiene 78 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido recubierto con película de Atorvastatina STADAGEN 30 mg contiene 117 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido recubierto con película de Atorvastatina STADAGEN 40 mg contiene 156 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido recubierto con película de Atorvastatina STADAGEN 60 mg contiene 234 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido recubierto con película de Atorvastatina STADAGEN 80 mg contiene 312 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Comprimidos recubiertos con película blancos o blanquecinos, redondos, biconvexos, de 6 mm de diámetro.
Comprimidos recubiertos con película blancos o blanquecinos, redondos, biconvexos, de 8 mm de diámetro.
Comprimidos recubiertos con película blancos o blanquecinos, redondos, biconvexos, ranurados en una cara, de 9 mm de diámetro.
Comprimidos recubiertos con película blancos o blanquecinos, redondos, biconvexos, de 10 mm de diámetro.
Comprimidos recubiertos con película blancos o blanquecinos, redondos, biconvexos, ranurados en una cara, de 11 mm de diámetro.
Comprimidos recubiertos con película blancos o blanquecinos, redondos, biconvexos, de 12 mm de diámetro.

La finalidad de la ranura no es para partir el comprimido.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia

Atorvastatina STADAGEN está indicado como tratamiento adicional a la dieta en la reducción de niveles elevados de colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL), apoproteina 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 u otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada.

Atorvastatina STADAGEN también está indicado, 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 (ver sección 5.1), como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

### 4.2 Posología y forma de administración

4.2.1 Posología

Antes de tomar Atorvastatina STADAGEN, 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 STADAGEN.

La dosis debe individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 STADAGEN 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 STADAGEN 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 (ver sección 5.1).

La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día (ver sección 5.1). 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.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

Atorvastatina STADAGEN se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2). Atorvastatina STADAGEN está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

Pacientes de 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 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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos. Es limitada la información de seguridad para pacientes pediátricos tratados con dosis superiores a 20 mg, correspondiente a aproximadamente 0,5 mg/kg.

Se dispone de escasa experiencia en niños entre 6-10 años (ver sección 5.1). Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes menores de 10 años.

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

4.2.2 Forma de administración

Atorvastatina STADAGEN 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.

**4.3 Contraindicaciones**

Atorvastatina STADAGEN está contraindicado en pacientes:
- con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este medicamento incluidos en la sección 6.1
- 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 medidas anticonceptivas adecuadas (ver sección 4.6)

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Efectos hepáticos

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 la retirada de Atorvastatina STADAGEN (ver sección 4.8).

Atorvastatina STADAGEN 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 (ver sección 5.1).

Efectos en el músculo esquelético



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 rabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatincinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria que puede producir insuficiencia renal.

Antes de comenzar el tratamiento

Atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiolisis. 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 rabdomiolisis
- Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones (ver sección 4.5) y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas (ver sección 5.2).

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 debe instaurarse.

Determinación de la creatincinasa

Los niveles de creatincinasa (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 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 rabdomiolisis



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rabdomiolísis 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 e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fíbrico, boceprevir, eritromicina, niacina,ezetimiba, telaprevir o tipranavir y ritonavir combinados. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen), en lugar de estos medicamentos.

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 creatincinasa en el suero, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

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 (ver sección 4.5).

Atorvastatina no debe administrarse conjuntamente con la formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunas muertes) en los pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). El paciente debe ser informado a acudir inmediatamente al médico si experimentan algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

El tratamiento con estatinas puede ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando se necesita ácido fusídico sistémica prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de que la administración conjunta de torvastatina STADAGEN y ácido fusídico sólo debe considerarse en una base de caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

4.4.1 Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad en el desarrollo en la población pediátrica (ver sección 4.8).

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial,



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

especialmente con tratamientos de larga duración (ver sección 4.8). 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, IMC>30kg/m2, aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Excipientes

Atorvastatina STADAGEN contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

## 4.5 Interacción con otros medicamentos 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, como por ejemplo, el transportador hepático OATP1B1. 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 ezetimiba (ver sección 4.4).

Inhibidores de la CYP3A4
Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina (ver Tabla 1 y la información específica a continuación). 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 (ver Tabla 1).

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver Tabla 1). 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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 las proteínas transportadoras

Los inhibidores de las proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina (ver Tabla 1). 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 (ver Tabla 1).

Gemfibrozilo/derivados del ácido fíbrico

El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiolísis. El riesgo estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fíbrico 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 (ver sección 4.4).

Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiolisis. 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 (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

El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiolisis puede aumentar por la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) es aún desconocido. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunas muertes) en los pacientes que recibieron esta combinación.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Si es necesario el tratamiento con ácido fusídico sistémico, el tratamiento con atorvastatina se debe interrumpir durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. **Véase también la sección 4.4.**

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.

4.5.1 Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco 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 y las advertencias de la sección 4.4.

Tabla 1: Efecto de los medicamentos administrados concomitantemente sobre la farmacocinética de atorvastatina

| Medicamento administrado | Atorvastatina |
|---|---|



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| concomitantemente y régimen posológico | Dosis (mg) | Cambio en el AUC[&] | Recomendación clínica [#] |
|---|---|---|---|
| Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días del 14 al 21) | 40 mg el día 1, 10 mg el día 20 | ↑ 9,4 veces | En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, no superar los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes. |
| Telaprevir 750 mg cada 8 h, 10 días | 20 mg, SD | ↑ 7,9 veces | |
| Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable | 10 mg OD durante 28 días | ↑ 8,7 veces | |
| Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días | 20 mg OD durante 4 días | ↑ 5,9 veces | En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes. |
| Claritromicina 500 mg BID, 9 días | 80 mg OD durante 8 días | ↑ 4,4 veces | |
| Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID los días 5-7, aumentar a 400 mg BID el día 8), días 4-18, 30 min después de la dosis de atorvastatina | 40 mg OD durante 4 días | ↑ 3,9 veces | En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes. |
| Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días | 10 mg OD durante 4 días | ↑ 3,3 veces | |
| Itraconazol 200 mg OD, 4 días | 40 mg SD | ↑ 3,3 veces | |
| Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días | 10 mg OD durante 4 días | ↑ 2,5 veces | |
| Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días | 10 mg OD durante 4 días | ↑ 2,3 veces | |
| Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días | 10 mg OD durante 28 días | ↑ 1,7 veces^ | Sin recomendación específica. |
| Zumo de pomelo, 240 ml OD* | 40 mg, SD | ↑ 37% | No se recomienda la administración concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina. |



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| | | | |
|---|---|---|---|
| Diltiazem 240 OD, 28 días | 40 mg, SD | ↑ 51% | Tras el inicio o después de un ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda la adecuada monitorización clínica de estos pacientes.. |
| Eritromicina 500 mg QID, 7 días | 10 mg, SD | ↑ 33%^ | Se recomienda la dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes. |
| Amlodipino 10 mg, dosis única | 80 mg, SD | ↑ 18% | Sin recomendación específica. |
| Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas | 10 mg OD durante 2 semanas | ↓ menos del 1%^ | Sin recomendación específica. |
| Suspensión antiácida de hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml QID, 2 semanas | 10 mg OD durante 4 semanas | ↓ 35%^ | Sin recomendación específica. |
| Efavirenz 600 mg OD, 14 días | 10 mg durante 3 días | ↓ 41% | Sin recomendación específica. |
| Rifampicina 600 mg OD, 7 días (administración concomitante) | 40 mg SD | ↑ 30% | Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, con monitorización clínica. |
| Rifampicina 600 mg OD, 5 días (dosis separadas) | 40 mg SD | ↓ 80% | |
| Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días | 40mg SD | ↑ 35% | Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes. |
| Fenofibrato 160 mg OD, 7 días | 40mg SD | ↑ 3% | Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes. |
| Boceprevir 800 mg TID, 7 días | 40 mg SD | ↑ 2,3 veces | Se recomienda una dosis de inicio inferior y la monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe superar una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con bocepevir |

& Los datos indicados como un cambio de x-veces representan la relación simple entre la administración concomitante y atorvastatina sola (es decir, 1-vez = sin cambio). Los datos



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

dados como % representan el % de diferencia frente a atorvastatina sola (es decir, 0% = sin cambio).

[#] Ver la significación clínica en las secciones 4.4 y 4.5.

* Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos metabolizados por el CYP3A4. La ingesta de un vaso de 240 ml de zumo de pomelo también produjo una reducción del AUC del 20,4% del metabolito activo ortohidroxi. Grandes cantidades de zumo de pomelo (más de 1,2 l al día durante 5 días) aumentaron el AUC de atorvastatina 2,5 veces y el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina y metabolitos) 1,3 veces.

^ Actividad total equivalente de atorvastatina

Aumento indicado como "↑", reducción como "↓"

OD = una vez al día; SD = dosis única; BID = dos veces al día; TID = tres veces al día; QID = cuatro veces al día

Tabla 2: Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente

| Atorvastatina y régimen posológico | Medicamentos administrados concomitantemente | | |
|---|---|---|---|
| | Medicamento/Dosis (mg) | Cambio en AUC[&] | Recomendación clínica |
| 80 mg OD durante 10 días | Digoxina 0,25 mg OD, 20 días | ↑ 15% | Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitorizados adecuadamente. |
| 40 mg OD durante 22 días | Anticonceptivos orales OD, 2 meses<br>- noretindrona 1 mg<br>- etinil estradiol 35 µg | ↑ 28%<br>↑ 19% | Sin recomendación específica. |
| 80 mg OD durante 15 días | * Fenazona, 600 mg SD | ↑ 3% | Sin recomendación específica. |
| 10 mg SD | Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 días | Sin cambio | Sin recomendación específica. |
| 10 mg OD durante 4 días | Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días | ↓ 27% | Sin recomendación específica. |
| 10 mg OD durante 4 días | Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días | Sin cambio | Sin recomendación específica. |

[&] Los datos dados como % representan el % de diferencia frente a atorvastatina sola (es decir, 0% = sin cambio).

* La administración concomitante de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona mostró pocos efectos o efectos indetectables sobre el aclaramiento de fenazona.

Aumento indicado como "↑", reducción como "↓"

OD = una vez al día; SD = dosis única

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar las medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

(ver sección 4.3).

4.6.1 Embarazo

Atorvastatina está contraindicada durante el embarazo (ver sección 4.3). 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 (ver sección 5.3).

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 (ver sección 4.3).

4.6.2 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 (ver sección 5.3). Debido a su potencial para causar graves reacciones adversas, las mujeres que reciban atorvastatina no deben amamantar a sus hijos (ver sección 4.3). Atorvastatina está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

4.6.3 Fertilidad

En estudios en animales, atorvastatina no tuvo efectos sobre la fertilidad en machos ni hembras (ver sección 5.3).

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de atorvastatina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante.

**4.8 Reacciones adversas**

En la base de datos de los ensayos clínicos de atorvastatina controlados con placebo, que incluyen 16.066 pacientes (8.755 con atorvastatina vs. 7311 con placebo), tratados durante un periodo medio de 53 semanas, un 5,2% de los pacientes tratados con atorvastatina abandonaron el tratamiento a causa de los efectos secundarios en comparación con un 4,0% de los pacientes tratados con placebo.

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:
Muy frecuente (≥1/10)
Frecuente (≥1/100, < 1/10)



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Poco frecuente (≥1/1.000, <1/100)
Rara (≥1/10.000, <1/1.000)
Muy rara (≤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
Raro: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune
Frecuente: reacciones alérgicas.
Muy raro: 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. Raro: neuropatía periférica.

Trastornos oculares
Poco frecuente: visión borrosa.
Rara: alteración visual.

Trastornos del oído y del laberinto
Poco frecuente: acúfenos.
Muy raros: pérdida de audición.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Frecuente: dolor faringolaríngeo, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, nauseas, diarrea.
Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis.

Trastornos hepato-biliares
Poco frecuente: hepatitis.
Raras: colestasis.
Muy raras: insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Poco frecuente: urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia.

Rara: edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda.

Poco frecuente: dolor de cuello, fatiga muscular.

Raras: miopatía, miositis, rabdomiolisis, tendinopatía a veces complicada con ruptura. Frecuencia no conocida: miopatía necrosante inmunomediada (ver sección 4.4).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: 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 creatincinasa 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 (>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.

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 creatincinasa en suero 3 veces superiores al 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 (ver sección 4.4).

4.8.1 Población pediátrica

La base de datos de seguridad clínica incluye datos de seguridad de 249 pacientes pediátricos que recibieron atorvastatina, de los cuales 7 eran < 6 años, 14 estaban en el intervalo entre 6 a 9 años y 228 pacientes estaban en el intervalo de 10 a 17 años.

Trastornos en el sistema nervioso

Frecuente: Cefalea

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Dolor abdominal

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Alanina aminotransferasa elevada, creatinfosfocinasa elevada en sangre



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En base a los datos disponibles, se espera que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños sea igual a la de los adultos. Actualmente, la experiencia sobre la seguridad a largo plazo en la población pediátrica es limitada.

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 (ver sección 4.4).
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas ≥ 5,6 mmol/L, IMC>30kg/$m^2$, triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

### 4.9 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.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes modificadores de los lípidos: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Código ATC: C10AA05

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 esteroles, 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).

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.

Atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas LDL. Atorvastatina produce un



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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. 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.

En un estudio de dosis respuesta, Atorvastatina ha demostrado reducir las concentraciones de 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 apolipoproteína A1. 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.

Se ha demostrado que las reducciones en el colesterol total, colesterol LDL y apoproteína B reducen el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Se incluyeron 335 pacientes en un estudio de uso compasivo, abierto, multicéntrico de 8 semanas con una fase de extensión abierta de longitud variable, de ellos 89 fueron identificados como pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica. De esos 89 pacientes, el porcentaje medio de reducción del colesterol LDL fue de aproximadamente un 20%. Atorvastatina se administró a dosis de hasta 80 mg/día.

Aterosclerosis

En el estudio Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering (REVERSAL) se evaluó el efecto sobre la aterosclerosis coronaria de una pauta hipolipemiante intensiva con 80 mg de atorvastatina y de una pauta hipolipemiante estándar con 40 mg de pravastatina en pacientes con enfermedad coronaria, mediante ultrasonografía intravascular (IVUS) realizada durante la angiografía. En este estudio aleatorizado, doble- ciego, multicéntrico y controlado se realizó una IVUS a 502 pacientes antes de iniciar el tratamiento y otra a los 18 meses. En el grupo de atorvastatina (n=253), no hubo progresión de la aterosclerosis.

El porcentaje medio de cambio en el volumen total de ateroma respecto a los valores basales (variable principal de evaluación) fue de –0,4% (p=0,98) en el grupo de atorvastatina y de +2,7% (p=0,001) en el grupo de pravastatina (n=249). Estos efectos de atorvastatina fueron estadísticamente significativos (p=0,02) cuando se comparan con los de pravastatina. En este estudio no se investigó el efecto del tratamiento hipolipemiante intensivo sobre variables cardiovasculares (por ejemplo, necesidad de revascularización, infarto de miocardio no mortal, muerte por causa coronaria).

En el grupo de atorvastatina, se redujo el C-LDL una media de 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) desde el valor basal de 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) y en el grupo de pravastatina, el C-LDL se redujo hasta una media de 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) desde el valor basal de 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p<0,0001). Atorvastatina también redujo de forma significativa la media de colesterol total un 34,1% (pravastatina: -18,4%, p<0,0001), los niveles medios de TG un 20% (pravastatina: -6,8%, p<0,0009), y la media de apolipoproteina B un 39,1% (pravastatina: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatina aumentó la media de c-HDL un 2,9% (pravastatina: +5,6%, p=NS). Hubo una reducción media del 36,4% de la PCR en el grupo de atorvastatina frente al 5,2% en el grupo de pravastatina (p<0,0001).



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los resultados de este estudio se obtuvieron con la dosis de 80 mg. Por tanto, no pueden extrapolarse a las dosis menores.

Los perfiles de seguridad y tolerancia de los dos tratamientos fueron comparables.

En este estudio, no se investigó el efecto de una reducción intensiva de los lípidos sobre las variables cardiovasculares principales. Por tanto, se desconoce la significación clínica de estos resultados con imágenes respecto a la prevención primaria o secundaria de eventos cardiovasculares.

Síndrome coronario agudo

En el estudio MIRACL, se evalúo el efecto de 80 mg de atorvastatina en 3.086 pacientes (atorvastatina n=1.538; placebo n=1.548) con síndrome coronario agudo (infarto de miocardio sin onda Q o angina inestable). El tratamiento se inició durante la fase aguda tras la hospitalización y se prolongó durante un periodo de 16 semanas. El tratamiento con 80 mg/día de atorvastatina aumentó el tiempo hasta un evento de la variable principal combinada, definida como muerte por cualquier causa, infarto no mortal, paro cardíaco recuperado, o angina de pecho con evidencia de isquemia miocárdica que precisa hospitalización, indicando una reducción del riesgo del 16% (p=0,048). Esto se produjo fundamentalmente por una reducción del 26% en las re-hospitalizaciones por angina, con evidencia de isquemia miocárdica (p=0,018). Las demás variables secundarias no alcanzaron significación estadística en sí mismas (global: Placebo: 22,2%, Atorvastatina: 22,4%).

El perfil de seguridad de atorvastatina en el estudio MIRACL, fue consistente con el descrito en la Sección
4.8.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

Se evaluó el efecto de atorvastatina sobre la enfermedad coronaria mortal y no mortal en la rama lipídica del Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-LLA) un estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo. Los pacientes eran hipertensos con edades comprendidas entre 40 y 79 años, sin antecedentes previos de infarto ni de angina tratada y con niveles de C-total ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Todos los pacientes presentaban al menos 3 de los siguientes factores de riesgo cardiovascular predefinidos: sexo masculino, edad ≥ 55 años, tabaquismo, diabetes, antecedentes de cardiopatía coronaria (CC) en un familiar de primer grado, índice CT:C-HDL > 6, enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, acontecimiento cerebrovascular previo, anormalidad específica en el ECG, proteinuria/albuminuria. Se estimó que no todos los pacientes incluidos presentaban riesgo alto de sufrir un primer evento cardiovascular.

Los pacientes fueron tratados con terapia antihipertensiva (un régimen basado en amlodipino o en atenolol)
y con 10 mg/día de atorvastatina (n=5.168) o con placebo (n=5.137).

A continuación se muestra el efecto de atorvastatina sobre la reducción del riesgo absoluto y relativo:



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| Acontecimiento | Reducción del riesgo relativo (%) | Nº Acontecimientos (Atorvastatina vs placebo) | Reducción del riesgo absoluto[1] (%) | Valor de p |
|---|---|---|---|---|
| CC mortal más IM no mortal | 36% | 100 vs. 154 | 1,1% | 0,0005 |
| Acontecimientos cardiovasculares totales y procedimientos de revascularización | 20% | 389 vs. 483 | 1,9% | 0,0008 |
| Acontecimientos coronarios totales | 29% | 178 vs. 247 | 1,4% | 0,0006 |

[1]Basado en la diferencia entre las tasas brutas de acontecimientos sobre un periodo medio de seguimiento de 3,3 años
CC = cardiopatía coronaria; IM = infarto de miocardio

La mortalidad total y cardiovascular no se redujeron de forma significativa (185 vs. 212 eventos, p=0,17 y 74 vs. 82 eventos, p=0,51). En el análisis por subgrupos de sexo (81% hombres, 19% mujeres), se confirmó el efecto beneficioso de atorvastatina en los hombres pero no pudo establecerse en mujeres posiblemente debido a la baja incidencia de eventos en el subgrupo de mujeres. La mortalidad global y cardiovascular fue numéricamente superior en las pacientes femeninas (38 vs. 30 y 17 vs. 12), pero sin alcanzar la significación estadística. Hubo una interacción significativa del tratamiento basal con antihipertensivos. Atorvastatina redujo de forma significativa la variable principal (CC mortal mas IM no mortal) en los pacientes tratados con amlodipino (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), pero no el los pacientes tratados con atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), p= 0,287).

También se evaluó el efecto de atorvastatina sobre la enfermedad cardiovascular mortal y no mortal en el estudio aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico, controlado con placebo, el Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) en pacientes con diabetes tipo 2 de edades comprendidas entre 40 y 75 años, sin antecedentes previos de enfermedad cardiovascular y con un C-LDL≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) y TG ≤ 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Todos los pacientes tenían al menos uno de los siguientes factores de riesgo: hipertensión, tabaquismo, retinopatía, microalbuminuria o macroalbuminuria.

Los pacientes fueron tratados con 10 mg/ día de atorvastatina cálcica (n=1.428) o placebo (n=1.410) durante un seguimiento medio de 3,9 años.

A continuación se muestra el efecto de atorvastatina sobre la reducción del riesgo absoluto y relativo:

| Acontecimiento | Reducción del riesgo relativo (%) | Nº Acontecimientos (Atorvastatina vs placebo) | Reducción del riesgo absoluto[1] (%) | Valor de p |
|---|---|---|---|---|
| Acontecimientos cardiovasculares mayores (IAM mortal y no mortal, IAM silente, muerte por CC aguda, angina inestable, CABG, PTCA, revascularización, ictus) | 37% | 83 vs. 127 | 3,2% | 0,0010 |



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| IM (IM mortal y no moral, IM silente) | 42% | 38 vs. 64 | 1,9% | 0,0070 |
| Ictus (mortal y no mortal) | 48% | 21 vs. 39 | 1,3% | 0,0163 |

[1]Basado en la diferencia entre las tasas brutas de acontecimientos sobre un periodo medio de seguimiento de 3,9 años.
IAM = infarto agudo de miocardio; CABG = injerto de derivación de arteria coronaria; CC = cardiopatía coronaria; IM = infarto de miocardio; PTCA = angioplastia coronaria transluminal percutánea

No se observaron diferencias en el efecto del tratamiento en base al sexo del paciente, edad o nivel de colesterol LDL inicial. Se observó una tendencia favorable respecto a la tasa de mortalidad (82 muertes en el grupo placebo vs. 61 muertes en el grupo de atorvastatina, p=0,0592).

Ictus recurrente

En el estudio de prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (Stroke Prevention by Aggresive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL), se evaluó el efecto sobre el ictus de 80 mg de atorvastatina al día o placebo en 4731 pacientes que habían padecido un ictus o un accidente isquémico transitorio en los 6 meses anteriores y sin antecedentes de enfermedad coronaria (EC). El 60% de los pacientes eran hombres de entre 21-92 años (edad media 63 años), y con una nivel basal medio de LDL de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). La media de C-LDL fue de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) durante el tratamiento con atorvastatina y 129 mg/dl (3,3 mmol/l) durante el tratamiento con placebo. La media de seguimiento fue 4,9 años.

Atorvastatina 80 mg redujo en un 15% el riesgo de la variable primaria de ictus mortal o no mortal (RR 0,85; IC del 95%, 0,72-1,00; p=0,05 o 0.84; IC del 95%, 0,71-0,99; p=0,03 después del ajuste a factores basales) comparado con placebo. La mortalidad fue del 9,1% (216/2365) para atorvastatina frente a 8,9% (211/2366) para placebo.

En un análisis post-hoc, atorvastatina 80 mg redujo la incidencia de ictus isquémico (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, p=0,01) e incrementó la incidencia de ictus hemorrágico (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, p=0,02) en comparación a placebo.

- El riesgo de ictus hemorrágico fue mayor en pacientes que entraron en el estudio con ictus hemorrágico previo (7/45 para atorvastatina frente 2/48 para placebo; RR 4,06; IC del 95% 0,84-19,57), y el riesgo de ictus isquémico fue similar entre grupos (3/45 para atorvastatina versus 2/48 para placebo; RR 1,64; IC del 95%, 0,27-9,82).

- El riesgo de ictus hemorrágico fue mayor en pacientes que entraron en el estudio con infarto lacunar previo (20/708 para atorvastatina frente a 4/701 para placebo; RR 4,99; IC del 95%, 1,71- 14,61), pero el riesgo de ictus isquémico también estaba disminuido en estos pacientes (79/708 para atorvastatina frente 102/701 para placebo; RR 0,76; IC del 95% 0,57-1,02). Es posible que el riesgo neto de ictus esté aumentado en pacientes con infarto lacunar previo que reciben 80 mg de atorvastatina al día.

La mortalidad total fue del 15,6% (7/45) para atorvastatina frente 10,4% (5/48) en el subgrupo de pacientes con ictus hemorrágico previo. En el subgrupo de pacientes con infarto lacunar previo, la mortalidad fue del 10,9% (77/708) para atorvastatina frente al 9,1% (64/701) del placebo.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.1.4 Población pediátrica

*Hipercolesterolemia familiar heterozigota en pacientes pediátricos de 6 a17 años*

Se llevó a cabo un estudio abierto, de 8 semanas para evaluar la farmacocinética, farmacodinamia y la seguridad y tolerabilidad de atorvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterozigota confirmada genéticamente y unos niveles basales de C-LDL ≥4 mmol/L. Se incluyeron un total de 39 niños y adolescentes, de 6 a 17 años. La cohorte A incluyó 15 niños, de 6 a 12 años que se encontraban en Estadio 1 de la clasificación de Tanner. La cohorte B incluyó 24 niños, de 10 a 17 años que se encontraban en Estadio ≥2 de la clasificación de Tanner.

La dosis inicial de atorvastatina fue de 5 mg al día en comprimidos masticables para la Cohorte A y de 10 mg al día en una formulación de comprimidos para la Cohorte B. Se permitía doblar la dosis de atorvastatina si el sujeto no alcanzaba el objetivo de C-LDL < 3,35 mmol/L en la Semana 4 y si atorvastatina era bien tolerada.

Los valores medios de C-LDL, CT, VLDL-C y Apo B se redujeron en la Semana 2 en todos los sujetos. En aquellos sujetos en los que se dobló la dosis, se observaron reducciones adicionales tras el aumento de la dosis. Las reducciones porcentuales medias de los parámetros lipídicos fueron similares en ambas cohortes, independientemente de si los sujetos se mantenían con la dosis inicial o habían doblado la dosis inicial. En la semana 8, como media, el porcentaje de cambio desde la basal del C-LDL y CT fue aproximadamente del 40% y 30% respectivamente, en todo el rango de exposición.

*Hipercolesterolemia familiar heterozigota en pacientes pediátricos de 10 a 17 años*

En un estudio doble ciego, controlado con placebo que fue seguido de una fase abierta, se aleatorizaron 187 chicos y chicas postmenárquicas de 10 a 17 años (edad media 14,1 años) con hipercolesterolemia familiar heterozigota (HF) o con hipercolesterolemia grave para recibir atorvastatina (n=140) o placebo (n=47) durante 26 semanas y posteriormente todos recibieron atorvastatina durante 26 semanas. La dosis de atorvastatina (una vez al día) era de 10 mg durante las 4 primeras semanas y se aumentaba a 20 mg si los niveles de C-LDL eran >3,36 mmol/l. Atorvastatina redujo de forma significativa los niveles plasmáticos de CT, C-LDL, triglicéridos y apolipoproteína B durante la fase doble ciego de 26 semanas. El valor medio de C-LDL alcanzado era de 3,38 mmol/l (rango: 1,81-6,26 mmol/l) en el grupo de atorvastatina comparado con los 5,91 mmol/l (rango: 3,93-9,96 mmol/l) en el grupo placebo durante la fase doble ciego de 26 semanas.

Un estudio pediátrico adicional de atorvastatina versus colestipol en pacientes con hipercolesterolemia, de edades entre 10-18 años, demostró que atorvastatina (N=25) produjo una reducción significativa del C- LDL en la semana 26 ($p<0,05$) comparado con colestipol (N=31).

Un estudio de uso compasivo en pacientes con hipercolesterolemia grave (incluyendo hipercolesterolemia homozigota) incluyó 46 pacientes pediátricos tratados con atorvastatina a dosis ajustadas de acuerdo con la respuesta (algunos sujetos recibieron 80 mg de atorvastatina al día). El estudio duró 3 años: el colesterol- LDL se redujo en un 36%.

No se ha establecido la eficacia del tratamiento a largo plazo con atorvastatina en la infancia para reducir la morbilidad y mortalidad en la edad adulta.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La Agencia Europea de los Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar resultados de estudios con atorvastatina en niños de 0 a menos de 6 años en el tratamiento de la hipercolesterolemia heterozigota, y en niños de 0 a menos de 18 años en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homozigota, hipercolesterolemia combinada (mixta), hipercolesterolemia primaria y en la prevención de acontecimientos cardiovasculares (ver información sobre el uso en pediatría en la sección 4.2).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

5.2.1 Absorción

Atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{max}$) 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.

5.2.2 Distribución

El volumen medio de distribución de atorvastatina es de aproximadamente 381 l. Atorvastatina se une a las proteínas plasmáticas en ≥ 98%.

5.2.3 Metabolismo o 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.

5.2.4 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.

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 heterozigota y con un C-LDL basal ≥4mmol/L, que se encontraban en el



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 ó 10 mg o con comprimidos recubiertos con película de 10 ó 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 $C_{max}$ 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.

Pacientes con alteración renal

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

Pacientes con deterioro hepático

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos aumentan notablemente (aproximadamente 16 veces la $C_{max}$ 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 transportardor 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 (ver sección 4.4). 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 individuos sin esta variante genotípica (c.521TT). También es posible una absorción genéticamente alterada de atorvastatina en estos pacientes. Se desconocen las posibles consecuencias.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Atorvastatina fue negativa en el potencial mutagénico y clastogénico en una batería de 4 estudios in vitro y en un estudio in vivo. Atorvastatina no fue carcinogénica en ratas, pero dosis elevadas en ratones (resultante en 6-11 veces el AUC 0-24h alcanzado en humanos con la dosis más alta recomendada) mostró adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras.

Existe evidencia a partir de los estudios experimentales en animales que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden afectar el desarrollo embrionario o fetal. En ratas, conejos y perros atorvastatina no tuvo efecto sobre la fertilidad, ni resultó teratogénica, no obstante, con dosis tóxicas para las madres se observó toxicidad fetal en ratas y conejos. El desarrollo de las camadas de ratas se retrasó y se redujo la supervivencia post-natal durante la exposición de las madres a dosis altas de atorvastatina. En ratas existe evidencia de transferencia placentaria. En ratas las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son similares a las de la leche. Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Núcleo:
Lactosa monohidrato
Celulosa, pulverizada
Carbonato cálcico
Almidón pregelatinizado
Hipromelosa
Croscarmelosa sódica
Estearato magnésico

Recubrimiento de película:
Hipromelosa
Macrogol
Dióxido de titanio (E171)
Talco

### 6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

### 6.3 Periodo de validez

2 años.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster OPA/AL/PVC-AL conteniendo 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 (envase clínico), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 180 y 500 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2016



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2016



MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios