

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atoris 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de atorvastatina como atorvastatina cálcica.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

	Comprimidos de 80 mg
Lactosa monohidrato (mg/comprimido)	467 mg

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos blancos o casi blancos, forma de cápsula, biconvexos, recubiertos con película, dimensiones del comprimido 18 mm x 9 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Hipercolesterolemia

Atoris está indicado como tratamiento adicional a la dieta en la reducción del colesterol total elevado, el colesterol LDL, la apolipoproteína B y los triglicéridos en adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años de edad con hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia familiar (variante heterocigótica), hiperlipidemia combinada (mixta) (correspondiente a los tipos IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson) cuando la respuesta obtenida con una dieta especial u otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada.

Atoris también está indicado en la reducción del colesterol total y del colesterol LDL en adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica, como tratamiento adyuvante a otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si estos tratamientos no están disponibles.

##### Prevención de la enfermedad cardiovascular

Prevención de acontecimientos cardiovasculares en pacientes adultos con un elevado riesgo estimado de sufrir un primer acontecimiento cardiovascular (ver sección 5.1), como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Antes de empezar el tratamiento con Atoris, el paciente debe llevar una dieta estándar baja en colesterol y debe continuar con ella durante el tratamiento con Atoris.

Las dosis deben individualizarse de acuerdo con los valores basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.

La dosis inicial habitual es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis debe hacerse en 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 10 mg de Atoris administrado una vez al día. La respuesta se hace evidente a las 2 semanas, y habitualmente se alcanza la respuesta máxima a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

#### Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

La dosis inicial de Atoris es de 10 mg al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse a intervalos de 4 semanas hasta 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o pueden combinarse 40 mg de atorvastatina una vez al día con un secuestrador de ácidos biliares.

#### Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Se dispone únicamente de datos limitados (ver sección 5.1).

La dosis en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día (ver sección 5.1.). Atoris debe usarse como tratamiento co-adyudante de otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si dichos tratamientos no están disponibles.

#### Prevención de la enfermedad cardiovascular

En los ensayos en prevención primaria la dosis fue de 10 mg al día. Pueden necesitarse dosis mayores para 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

Atoris debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2). Atoris está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

#### Ancianos

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en los adultos.

#### Población pediátrica

##### Hipercolesterolemia:

El uso en pediatría debe realizarse bajo control de médicos especialistas en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser reevaluados regularmente para evaluar la evolución.

La dosis inicial recomendada de atorvastatina, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica a partir de los 10 años, es de 10 mg al día (ver sección 5.1). La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo recomendado del tratamiento. Los ajustes de dosis se deben realizar a intervalos de 4 o más semanas. El ajuste de la dosis hasta 80 mg al día está respaldado por los datos de estudios en adultos y por los datos clínicos limitados de estudios en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (ver secciones 4.8 y 5.1).

Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de entre 6 y 10 años de edad procedentes de estudios abiertos. Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes de menos de 10 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede realizar una recomendación posológica

Pueden ser más apropiadas otras formas farmacéuticas/dosis para este grupo de población.

#### Uso en combinación con otros medicamentos

En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir o letermovir para la profilaxis de la infección por citomegalovirus de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no superará los 20 mg/día (ver las secciones 4.4 y 4.5).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### Forma de administración

Atoris se administra por vía oral. La dosis oral de atorvastatina se da en una sola toma y se puede administrar a cualquier hora del día con o sin comida.

### **4.3. Contraindicaciones**

Atoris está contraindicado en pacientes:

- Con antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Con enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de los niveles de transaminasas plasmáticas que superen el triple del valor máximo normal.
- Durante el embarazo, lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas (ver sección 4.6).
- Tratados con antivirales de la hepatitis C como glecaprevir/pibrentasvir.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Insuficiencia hepática

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 (ver sección 4.8).

Atorvastatina 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

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 rabdomiólisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobulinemia y mioglobulinuria que puede producir insuficiencia renal.

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición *de novo* o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). Este medicamento debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

### Antes de comenzar el tratamiento

Atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiólisis. 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 rabdomiólisis
- Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plásmáticos, 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 creatina quinasa

Los niveles de creatina quinasa (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  $\leq$  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 rhabdomiólisis

#### Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rhabdomiólisis se incrementa cuando atorvastatina es administrado de forma simultánea con determinados medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de atorvastatina, tales como los inhibidores potentes de CYP3A4 o proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH, entre ellos ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). El riesgo de miopatía también se puede ver incrementado con el uso simultáneo de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fíbrico, antivirales para la hepatitis C (por ejemplo, boceprevir, telaprevir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina y ezetimiba. Si es posible, se deberán considerar tratamientos alternativos (que no interaccionan) en lugar de estos medicamentos.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina kinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina, anticuerpo anti HMG-CoA reductasa positivo y mejoría con agentes inmunosupresores.

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 las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento. 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 rhabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

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

En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de atorvastatina y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

El riesgo de miopatía y/o rhabdomiólisis puede incrementarse con la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., atorvastatina) y daptomicina (ver sección 4.5). Debe considerarse la suspensión temporal del tratamiento con atorvastatina en pacientes que estén tomando daptomicina, a menos que los beneficios de la administración concomitante superen los riesgos. Si no es posible evitar la administración concomitante, los niveles de creatina cinasa (CK) deben medirse entre 2 y 3 veces por semana, y se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de miopatía.

#### Población pediátrica:

No se ha observado ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso (ver sección 4.8).

### Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver sección 4.8). Los síntomas que presenta pueden incluir disnea, tos no productiva y empeoramiento general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente padece enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

### Diabetes Mellitus

Algunas pruebas sugieren que las estatinas como clase aumentan la glucosa sanguínea y en algunos pacientes, con riesgo elevado de diabetes futura, pueden producir un nivel de hiperglucemia donde es apropiado el control formal de la diabetes. Este riesgo, sin embargo, es superado por la reducción del riesgo vascular con estatinas y por tanto no debería ser una razón para detener el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>, aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser monitorizados tanto clínicamente como bioquímicamente de acuerdo a las recomendaciones nacionales.

### Excipientes

#### *Lactosa*

Atoris contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### *Sodio*

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) por unidad de dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio"..

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Efecto de medicamentos administrados concomitantemente con atorvastatina

Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de los transportadores de eflujo P-glicoproteína (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina (ver sección 5.2). 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 fibrótico y ezetimiba (ver secciones 4.3 y 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, algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC (por ejemplo, elbasvir/grazoprevir) 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 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 transportadoras

Los inhibidores de las proteínas transportadoras pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Ciclosporina y letermovir son inhibidores de los transportadores implicados en la distribución de atorvastatina, es decir de OATP1B1/1B3, P-gp, y BCRP lo que conduce a un aumento en la exposición sistémica de atorvastatina (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre la exposición a 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).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina (ver sección 4.4).

#### Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco

El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabiomólisis. El riesgo estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fibríco y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y debe monitorizarse adecuadamente al paciente (ver sección 4.4).

#### Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabiomólisis. 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 proporción de la concentración de atorvastatina: 0,74) 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 rabdomiólisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún se desconoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico es necesario, el uso de atorvastatina se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Ver sección 4.4.

### Colchicina

Aunque no se han llevado a cabo estudios con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina co-administrada con colchicina, y se debe tener precaución cuando se prescribe atorvastatina con colchicina.

### Daptomicina

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiólisis con la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., atorvastatina) y daptomicina. Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda una supervisión clínica apropiada (ver sección 4.4).

### 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.

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

Medicamento administrado concomitantemente y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción del AUC <sup>&amp;</sup>	Recomendación clínica <sup>#</sup>
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	10 mg OD por 7 días	8,3	La administración conjunta con productos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver sección 4.3).
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	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	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg OD durante 28 días	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg OD durante 4 días	5,9	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	4,5	
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	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	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 días	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 4 días	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 4 días	2,3	
Elbasvir 50 mg OD/	10 mg SD	1,95	

Grazoprevir 200 mg OD, 13 días			debe exceder una dosis diaria de 20 mg durante la co-administración con productos que contengan elbasvir o grazoprevir.
Letemovir 480 mg OD, 10 días	20 mg SD	3,29	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 28 días	1,74	Sin recomendación específica.
Zumo de pomelo, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	No se recomienda la administración concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 OD, 28 días	40 mg, SD	1,51	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	1,33	Se recomienda la dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, SD	1,18	Sin recomendación específica.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg OD durante 2 semanas	1,00	Sin recomendación específica.
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg OD durante 8 semanas	0,74**	Sin recomendación específica.
Suspensión antiácida de hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml QID, 17 días	10 mg OD durante 15 días	0,66	Sin recomendación específica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 días	10 mg durante 3 días	0,59	Sin recomendación específica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 días (administración concomitante)	40 mg SD	1,12	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	0,20	
Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg SD	1,35	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la

			monitorización clínica de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 días	40 mg SD	1,03	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	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 boceprevir.

& Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).

# 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.

\*\* Proporción basada en una única muestra tomada 8-16 h tras la dosis.

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)	Proporción del AUC <sup>&amp;</sup>	Recomendación clínica
80 mg OD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg OD, 20 días	1,15	Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.
40 mg OD durante 22 días	Anticonceptivos orales OD, 2 meses - noretindrona 1 mg - etinil estradiol 35 µg	1,28 1,19	Sin recomendación específica.
80 mg OD durante 15 días	* Fenazona, 600 mg SD	1,03	Sin recomendación específica.
10 mg SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 días	1,08	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	0,73	Sin recomendación específica.

10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	0,99	Sin recomendación específica.
-------------------------	--------------------------------------------------------	------	-------------------------------

- & Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).
- \* La administración concomitante de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona mostró pocos efectos o efectos indetectables sobre el aclaramiento de fenazona.
- OD = una vez al día; SD = dosis única; BID = dos veces al día.

#### Población pediátrica

Sólo se han llevado a cabo estudios en adultos. Se desconoce la magnitud de las interacciones en la población pediátrica. Las interacciones mencionadas arriba para adultos y las advertencias en la sección 4.4 se deben tener en cuenta para la población pediátrica.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres fértiles

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento (ver sección 4.3).

#### Embarazo

Atoris está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo ensayos clínicos controlados con atorvastatina en mujeres embarazadas. Se han registrado casos raros de anomalías congénitas tras exposición intrauterina a inhibidores a la HMG-CoA reductasa. 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, precursor de la biosíntesis del colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico, y normalmente la interrupción de medicamentos que disminuyan los lípidos durante el embarazo no debería tener prácticamente impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado a la hipercolesterolemias primaria.

Por este motivo, Atoris no debería usarse en mujeres embarazadas, o que estén intentando quedarse o que se sospeche que se han quedado. El tratamiento con Atoris debería suspenderse durante el embarazo o hasta que se determine que no está embarazada (ver sección 4.3.).

#### Lactancia

Se desconoce si la atorvastatina o sus metabolitos se excretan por la leche materna. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y de sus metabolitos activos son similares a las de la leche (ver sección 5.3). Debido a la posibilidad de que aparezcan efectos adversos graves, las mujeres que tomen Atoris no deberán amamantar (ver sección 4.3). La atorvastatina está contraindicada durante el embarazo (ver sección 4.3).

#### Fertilidad

En estudios en animales la atorvastatina no tuvo efectos sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

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

La influencia de Atoris sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o 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. 7.311 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: frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $\leq 1/10.000$ ), 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 inmunológico

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.

Frecuencia no conocida: miastenia grave.

##### Trastornos oculares

Poco frecuente: visión borrosa.

Rara: alteración visual.

Frecuencia no conocida: miastenia ocular.

##### Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: acúfenos.

Muy raros: pérdida de audición.

##### Trastornos vasculares

Rara: vasculitis.

##### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: dolor faringolaríngeo, epistaxis.

##### Trastornos gastrointestinales

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

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

### Trastornos hepatobiliares

Poco frecuente: hepatitis.

Raras: colestasis.

Muy raras: insuficiencia hepática

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

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

### 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, rabdomiólisis, rotura muscular, tendinopatía a veces complicada con ruptura.

Muy raras: síndrome de enfermedad similar al lupus.

Frecuencia no conocida: miopatía necrotizante 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 creatina quinasa 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 creatina quinasa 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).

### Población pediátrica

Los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10 y 17 años de edad tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de reacciones adversas en general similar al de los pacientes tratados con placebo, las reacciones adversas más frecuentes observadas en ambos grupos, con independencia de la evaluación de la causalidad, fueron las infecciones. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de la atorvastatina en pacientes adultos.

La base de datos de seguridad clínica incluye datos de seguridad de 520 pacientes pediátricos que recibieron atorvastatina, de los cuales 7 eran < 6 años, 121 estaban en el intervalo entre 6 a 9 años y 392 pacientes estaban en el intervalo de 10 a 17 años. Según los datos disponibles, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a los notificados en adultos.

Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual
- Depresión
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos a largo plazo (ver sección 4.4)
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucosa sanguínea en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $>30$  Kg/m<sup>2</sup>, aumento de triglicéridos, historial de hipertensión).

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: <http://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

No se dispone de un tratamiento específico para la sobredosis por Atoris. En caso de sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instituir medidas de soporte, según sea necesario. Debe monitorizarse la función hepática y los valores plasmáticos de CPK. Debido a la elevada unión a 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 lípidos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Código ATC: C10 AA05.

Mecanismo de acción

Atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima limitante responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol. En el hígado, los triglicéridos y el colesterol se incorporan a la VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y se liberan a la sangre para su distribución en los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se originan a partir de las VLDL y se catabolizan principalmente a través del receptor con elevada afinidad para las LDL (receptor LDL).

Efectos farmacodinámicos

Atorvastatina reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol y las concentraciones séricas de lipoproteínas inhibiendo la HMG-CoA reductasa y la subsiguiente biosíntesis de colesterol en el hígado. Atorvastatina también aumenta el número de receptores hepáticos para LDL en la superficie celular, dando lugar a un incremento de la absorción y catabolismo de las LDL.

Atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas LDL. Atorvastatina produce un profundo y sostenido aumento en la actividad de los receptores para LDL, junto con una modificación beneficiosa en la calidad de las partículas LDL circulantes. Atorvastatina reduce significativamente el colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una población que no ha respondido habitualmente al tratamiento con fármacos hipolipemiantes.

En estudios de dosis respuesta, atorvastatina ha demostrado reducir el colesterol total (30-46%), el colesterol-LDL (41-61%), la apolipoproteína B (34-50%) y los triglicéridos (14-33%), y producir aumentos variables en el colesterol-HDL y en la apolipoproteína A1. Estos resultados son consistentes en

pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, diversas formas de hipercolesterolemia no familiar e hiperlipidemia mixtas, incluyendo pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente.

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

### Eficacia clínica y seguridad

#### Hipercolesterolemia familiar homocigótica

En un estudio de uso en compasivo abierto multicéntrico de 8 semanas de duración, con una extensión de fase opcional de duración variable, se incluyeron 335 pacientes, de los cuales 89 fueron identificados como pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica. De estos 89 pacientes, el porcentaje de reducción media en el colesterol LDL fue de aproximadamente el 20%. La atorvastatina se administró a dosis de hasta 80 mg/día.

#### Aterosclerosis

En el estudio REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study), se evaluó el efecto sobre la aterosclerosis coronaria de una pauta hipolipemiente intensiva con 80 mg de atorvastatina y de una pauta hipolipemiente estándar con 40 mg de pravastatina en pacientes con enfermedad coronaria diagnosticada mediante ultrasonografía intravascular (IVUS) realizada durante la angiografía. En este ensayo clínico, 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 (variable principal del estudio) respecto a los valores basales 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). Los efectos de atorvastatina fueron estadísticamente significativos (p=0,02) cuando se compararon con los de pravastatina. En este estudio no se investigó el efecto del tratamiento hipolipemiente intensivo sobre variables cardiovasculares (por. ej., necesidad de revascularización, infarto de miocardio no mortal, muerte por causa coronaria).

En el grupo de atorvastatina, el colesterol-LDL se redujo a un valor medio de 2,04 mmol/l  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$  30) desde el valor basal de 3,98 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  28) y en el grupo de pravastatina, el colesterol LDL se redujo a un valor medio de 2,85 mmol/l  $\pm$  0,7 (110 mg/dl  $\pm$  26) desde el valor basal de 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  26) (p< 0,0001). Atorvastatina también redujo de forma significativa la media de colesterol total (CT) en un 34,1 % (pravastatina: -18,4%, p<0,0001), los niveles medios de TG en un 20% (pravastatina: -6,8%, p<0,0009) y los niveles medios de apolipoproteína B en un 39,1% (pravastatina: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatina aumentó la media de colesterol-HDL en un 2,9% (pravastatina: +5,6%, p=NS). La media de reducción de la proteína reactiva (PCR) fue del 36,4% en el grupo de atorvastatina en comparación con la reducción del 5,2% del grupo de pravastatina (p<0,0001).

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

Los perfiles de seguridad y tolerancia de los dos grupos de tratamiento fueron comparables.

En este estudio no se investigó el efecto hipolipemiente intensivo con atorvastatina sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular. Por tanto, se desconoce el significado clínico de estos resultados en relación a la prevención primaria y secundaria de acontecimientos cardiovasculares.

#### Síndrome coronario agudo

En el estudio MIRACL, se evaluó la atorvastatina 80 mg en 3.086 pacientes (atorvastatina n=1.538; placebo n=1.548) con síndrome coronario agudo (IM sin onda Q o angina inestable). El tratamiento se

inició durante la fase aguda tras el ingreso hospitalario y duró 16 semanas. El tratamiento con atorvastatina 80 mg al día aumentó el tiempo de aparición de la variable final combinada definida como muerte por cualquier causa, IM no fatal, paro cardíaco resucitado o angina de pecho con evidencia de isquemia miocárdica que requiriese hospitalización, indicando una reducción del riesgo de un 16% ( $p=0,048$ ). Ello fue esencialmente debido a una reducción del 26% de la hospitalización de nuevo por angina de pecho con evidencia de isquemia miocárdica ( $p=0,018$ ). La otra variable final secundaria no alcanzó significancia estadística por sí misma (globalmente: 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

En un ensayo aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, el Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), se evaluó el efecto de atorvastatina sobre la enfermedad coronaria mortal y no mortal. Los pacientes eran hipertensos, con edades comprendidas entre 40-79 años, sin antecedentes previos de infarto de miocardio ni de angina tratada, y con niveles de CT  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Todos los pacientes presentaban al menos 3 de los siguientes factores de riesgo cardiovascular predefinidos: sexo masculino, edad  $\geq 55$  años, tabaquismo, diabetes, antecedentes de cardiopatía coronaria (CC) en un familiar de primer grado, CT: Colesterol-HDL  $> 6$ , enfermedad vascular periférica, hipertrofia del ventrículo izquierdo, accidente cerebrovascular previo, anomalía específica en el ECG, proteinuria/albuminuria. Se estimó que no todos los pacientes incluidos presentaban riesgo alto de sufrir un primer acontecimiento cardiovascular.

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

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

Acontecimientos	Reducción del riesgo relativo (en %)	Nº de acontecimientos (Atorvastatina vs Placebo)	Reducción del riesgo absoluto <sup>1</sup> (en %)	Valor 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

<sup>1</sup>Basado en la diferencia entre las tasas brutas de acontecimientos durante 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 acontecimientos,  $p=0,17$  y 74 vs. 82 acontecimientos,  $p=0,51$ ). En el análisis por subgrupos de sexo (81% hombres, 19% mujeres), se observó el efecto beneficioso de atorvastatina en los hombres, pero no pudo establecerse en las

mujeres, posiblemente debido a la baja incidencia de acontecimientos en este subgrupo. La mortalidad total y cardiovascular, fueron numéricamente superiores en las pacientes femeninas (38 vs. 30 y 17 vs. 12), pero no de forma estadísticamente significativa. Hubo una interacción significativa por el tratamiento basal con antihipertensivos. Atorvastatina redujo de forma significativa la variable principal (CC mortal e IM no mortal) en los pacientes tratados con amlodipino (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), pero no el grupo tratado 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 un ensayo aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico, controlado con placebo, denominado Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), en pacientes con diabetes tipo 2, con edades comprendidas entre 40 y 75 años, sin antecedentes previos de enfermedad cardiovascular y con colesterol-LDL 4,14 mmol/l (160 mg/dl) y TG 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Todos los pacientes presentaban al menos uno de los siguientes factores de riesgo: hipertensión, tabaquismo actual, retinopatía, microalbuminuria o macroalbuminuria.

Los pacientes fueron tratados con 10 mg de atorvastatina al día (n=1.428) o con 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 de acontecimientos (Atorvastatina vs placebo)	Reducción del riesgo absoluto <sup>1</sup> (%)	Valor 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
IM (IM mortal y no mortal, IM silente)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
Ictus (mortal y no mortal)	48 %	21 vs 39	1,3 %	0,0163

<sup>1</sup>Basado en la diferencia entre las tasas brutas de acontecimientos durante 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 con respecto al sexo del paciente, edad o nivel de LDL-colesterol basal. Se observó una tendencia favorable respecto a la tasa de mortalidad (82 muertes en el grupo de placebo vs. 61 muertes en el grupo de atorvastatina, p=0,0592).

#### Ictus recurrente

En el estudio “Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)”, se evaluó el efecto sobre el ictus de 80 mg de atorvastatina al día o placebo, en 4.731 pacientes sin antecedentes de

cardiopatía coronaria (CC), que habían sufrido un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses anteriores. El 60% de los pacientes eran hombres con edades comprendidas entre los 21-92 años (edad media: 63 años) con unos valores medios de colesterol-LDL de 133 mg/dl (3,4 mmol/l) al inicio del tratamiento. El nivel medio de colesterol-LDL fue de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) durante el tratamiento con atorvastatina y de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) durante el tratamiento con placebo. La media de seguimiento fue de 4,9 años.

Atorvastatina 80 mg redujo en un 15% el riesgo de la variable principal de ictus mortal o no mortal (HR 0,85%; 95% IC, 0,72-1,00;  $p=0,05$  ó  $0,84$ ; 95% IC, 0,71-0,99;  $p=0,03$  tras el ajuste de algunos factores basales) en comparación con placebo. La mortalidad total (por todas las causas) fue del 9,1% (216/2.365) para atorvastatina en comparación con el 8,9% (211/2.366) de placebo.

En un análisis post-hoc, atorvastatina 80 mg demostró reducir la incidencia de ictus isquémico (218/2.365, 9,2% versus 274/2.366, 11,6%,  $p=0,01$ ) y aumentar la incidencia de ictus hemorrágico (55/2.365, 2,3% versus 33/2.366, 1,4%,  $p=0,02$ ) en comparación con placebo.

- El riesgo de ictus hemorrágico fue mayor en pacientes que entraron en el estudio con antecedentes de ictus hemorrágico (7/45 en el grupo de atorvastatina en comparación con 2/48 en el grupo de placebo; HR 4,06; 95% IC, 0,84-19,57), y el riesgo de ictus isquémico fue similar en ambos grupos (3/45 para atorvastatina en comparación con 2/48 para placebo; HR 1,64; 95% IC, 0,27-9,82).
- El riesgo de ictus hemorrágico fue mayor en pacientes que entraron en el estudio con antecedentes de infarto lacunar (20/708 en el grupo de atorvastatina en comparación con 4/701 en el grupo de placebo; HR 4,99; 95% IC, 1,17-14,61), pero el riesgo de ictus isquémico también se redujo en estos pacientes (79/708 para atorvastatina en comparación con 102/701 del grupo de placebo; HR 0,76; 95% IC; 0,57-1,02). Es posible que el riesgo total de ictus esté aumentado en pacientes con antecedentes de infarto lacunar en tratamiento con 80 mg de atorvastatina al día.

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

### Población pediátrica

#### *Hipercolesterolemia familiar heterocigótica en pacientes pediátricos de 6-17 años*

Se llevó a cabo un estudio abierto de 8 semanas para evaluar la farmacocinética, farmacodinamia, seguridad y tolerabilidad de atorvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica confirmada y colesterol-LDL basal  $\geq 4$  mmol/L. Se incluyeron un total de 39 niños y adolescentes entre 6 y 17 años. La Cohorte A incluía 15 niños de 6 a 12 años en el Estadio 1 de la clasificación de Tanner. La cohorte B incluyó 24 niños, de 10 a 17 años que se encontraban en Estadio  $\geq 2$  de la clasificación de Tanner.

La dosis inicial de atorvastatina en la Cohorte A fue de 5 mg diarios como comprimidos masticables y de 10 mg diarios de una formulación de comprimidos en la Cohorte B. La dosis se podía duplicar si el paciente no alcanzaba el nivel de colesterol-LDL  $< 3,35$  mmol/l en la semana 4 y si la atorvastatina se toleraba bien.

Los niveles de colesterol LDL, colesterol total, colesterol-VLDL y Apo B descendieron a la semana 2 en todos los pacientes. Para los pacientes a los que se dobló la dosis, se observaron descensos adicionales a la semana 2, tras la primera determinación tras el escalado de dosis. El porcentaje medio de descenso en los parámetros lipídicos fueron similares para ambas cohortes, independientemente de si los pacientes se mantenían en su dosis inicial o doblaban la dosis. En la semana 8, el porcentaje promedio respecto del valor basal en el colesterol-LDL y en el colesterol total fue de aproximadamente 40% y 30% respectivamente en el rango de exposición.

En un segundo estudio abierto con un solo grupo, se incluyó a 271 niños y niñas con HFHe de 6 a 15 años de edad que fueron tratados con atorvastatina durante un máximo de tres años. La inclusión en el estudio requería HFHe confirmada y un nivel basal de C-LDL  $\geq 4$  mmol/l (aproximadamente 152 mg/dl). El estudio incluyó a 139 niños en estadio de desarrollo 1 de la clasificación de Tanner (generalmente entre 6 y 10 años de edad). La dosis de atorvastatina (una vez al día) se inició con 5 mg (comprimidos masticables) en niños menores de 10 años de edad. Los niños de 10 años o mayores empezaron con 10 mg de atorvastatina (una vez al día). Todos los niños pudieron recibir dosis más altas para lograr un objetivo de C-LDL  $< 3,35$  mmol/l. La dosis media ponderada para niños de 6 a 9 años fue de 19,6 mg y la dosis media ponderada para los niños de 10 años o mayores fue de 23,9 mg.

La media (+/- DE) del valor basal de C-LDL fue 6,12 (1,26) mmol/l, que es aproximadamente 233 (48) mg/dl. Ver resultados finales en la tabla 3 a continuación.

Los datos concuerdan con la falta de efecto del medicamento en cualquiera de los parámetros de crecimiento y desarrollo (es decir, altura, peso, IMC, clasificación de Tanner y evaluación del investigador sobre la madurez y el desarrollo general) en niños y adolescentes con HFHe que recibieron tratamiento con atorvastatina durante los 3 años del estudio. No hubo ningún efecto del medicamento según la evaluación del investigador sobre la altura, peso o IMC independientemente de la edad o el sexo en ninguna visita.

**Tabla 3: Efectos de atorvastatina en la reducción de lípidos en chicos y chicas adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (mmol/l)**

Punto temporal	N	CT (DE)	C-LDL (DE)	C-HDL (DE)	TG (DE)	Apo B (DE)#
Valor basal	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Mes 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Mes 36/FT	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

CT = colesterol total; C-LDL = colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; C-HDL = colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; TG = triglicéridos; Apo B = apolipoproteína B; “Mes 36/FT” incluye los datos de la última visita de los sujetos que dejaron de participar antes del punto temporal programado de 36 meses, así como los datos completos de 36 meses de los sujetos que completaron la participación de 36 meses; “\*” = N para este parámetro en el mes 30 fue 207; “\*\*” = N para este parámetro en el valor basal fue 270; “\*\*\*” = N para este parámetro en el mes 36/FT fue 243; “#” = g/l de Apo B.

### Hipercolesterolemia familiar heterocigótica en pacientes pediátricos entre 10 y 17 años

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, seguido de una fase abierta, se aleatorizaron 187 niños y niñas post-menárquicas de 10-17 años (edad media: 14,1 años), con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HF) o hipercolesterolemia grave, a atorvastatina (n=140) o placebo (n=47) durante 26 semanas, y entonces, todos recibieron atorvastatina durante 26 semanas. . El valor basal medio de

colesterol-LDL fue 5,65 mmol/l (intervalo: 3,58-9,96 mmol/l) en el grupo de atorvastatina, en comparación con 5,95 mmol/l en el grupo placebo (intervalo: 4,14-8,39 mmol/l). La dosis de atorvastatina (una vez al día) fue de 10 mg durante las primeras 4 semanas y se aumentó hasta 20 mg si el nivel de colesterol-LDL fue > 3,36 mmol/l. Atorvastatina disminuyó significativamente los niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol-LDL, triglicéridos y apolipoproteína B durante la fase doble ciego de 26 semanas. El valor medio de colesterol-LDL conseguido fue 3,38 mmol/l (intervalo: 1,81-6,26 mmol/l) en el grupo de atorvastatina en comparación con 5,91 mmol/l (intervalo: 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 10-18 años demostró que la atorvastatina (N=25) provocó una reducción significativa del Colesterol-LDL en la semana 26 ( $p < 0,05$ ) en comparación colestipol (N=31).

Un estudio en compasivo en pacientes con hipercolesterolemia grave (incluido hipercolesterolemia homocigótica) incluyó 46 pacientes pediátricos tratados con atorvastatina en función de la respuesta (algunos sujetos recibieron 80 mg de atorvastatina al día). El estudio duró 3 años: el colesterol LDL disminuyó en un 36%.

No se ha establecido la eficacia a largo plazo de la terapia con atorvastatina en niños en la reducción de la morbilidad y mortalidad en la edad adulta.

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con atorvastatina en niños de 0 a 6 años en el tratamiento de la hipercolesterolemia heterocigótica y en niños de 0 a 18 años en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica, hipercolesterolemia (mixta) combinada, hipercolesterolemia primaria y en la prevención de los eventos cardiovasculares (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración oral, la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) se alcanza a las 1-2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción a la dosis de atorvastatina. Tras su administración oral, los comprimidos recubiertos con película de atorvastatina tienen una biodisponibilidad del 95-99% en comparación con la biodisponibilidad de las soluciones orales de atorvastatina. La biodisponibilidad absoluta es, aproximadamente, del 12%, y la disponibilidad sistémica del inhibidor activo de la HMG-CoA reductasa es de un 30%, aproximadamente. La disponibilidad sistémica baja se debe al aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo de primer paso hepático.

### Distribución

El volumen medio de distribución de atorvastatina es de 381 L aproximadamente. Atorvastatina se une a proteínas plasmáticas en  $\geq 98\%$ .

### Biotransformación

Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 a derivados orto- y parahidroxilados y a varios productos de la beta-oxidación. A parte de utilizar otras rutas metabólicas, estos compuestos se metabolizan posteriormente por 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.

## Eliminación

Atorvastatina se elimina principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, el medicamento no parece sufrir una recirculación enterohepática significativa. La semivida de eliminación plasmática de atorvastatina en humanos 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.

Atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de los transportadores de eflujo, la P-glicoproteína (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina.

## Poblaciones especiales

*Pacientes de edad avanzada:* la concentración de atorvastatina y de sus metabolitos activos en plasma es mayor en ancianos sanos que en los adultos jóvenes, mientras que los efectos sobre los lípidos son comparables en ambos grupos.

*Población pediátrica:* En un estudio abierto de 8 semanas, pacientes pediátricos (entre 6 y 17) Estadio Tanner 1 (N=15) y Estadio Tanner  $\geq 2$  (N=24) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica y Colesterol-LDL basal  $\geq 4$  mmol/L fueron tratados con comprimidos masticables de 5 o 10 mg o comprimidos recubiertos de 10 o 20 mg de atorvastatina una vez al día, respectivamente. El peso corporal era la única covariable significativa en el modelo farmacocinético de población. El aclaramiento oral aparente de atorvastatina en sujetos pediátricos pareció ser similar al de los adultos cuando se hacía un escalado alométrico por peso corporal. Se observaron descensos consistentes en el colesterol LDL y total en el rango de exposición a atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina.

*Sexo:* las concentraciones de atorvastatina y de sus metabolitos activos es diferente en mujeres (la concentración plasmática máxima es de, aproximadamente, un 20% mayor y el AUC un 10 % inferior) que en hombres. Esta diferencia no es clínicamente relevante, y tampoco es significativa la diferencia en los efectos sobre los lípidos entre los hombres y las mujeres.

*Insuficiencia renal:* las enfermedades renales no afectan ni a las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y de sus metabolitos activos ni a sus efectos sobre los lípidos.

*Insuficiencia hepática:* la concentración plasmática de atorvastatina y de sus metabolitos activos aumentan significativamente (aproximadamente, 16 veces la C<sub>max</sub> y 11 veces el AUC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Child-Pugh B).

*Polimorfismo SLCO1B1:* en la captación hepática de todos los inductores de la HMG-CoA reductasa, incluida la atorvastatina, interviene el transportador OATP1B1. En pacientes con polimorfismo SLCO1B1 hay un riesgo de aumento a la exposición de atorvastatina, que puede llevar a un riesgo aumentado de rabiomolisis (ver sección 4.4). El polimorfismo en la codificación genética de OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) se ha asociado a una exposición a la atorvastatina (AUC) 2,4 veces mayor que en un pacientes sin esta variante genotípica (c.521TT). También es posible que haya una captación hepática de atorvastatina limitada en estos pacientes. Se desconocen las posibles consecuencias sobre la eficacia.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Atorvastatina no demostró potencial mutagénico o clastogénico en cuatro estudios *in vitro* realizados con o sin activación metabólica, y en un estudio *in vivo*. Atorvastatina no fue carcinogénica en ratas, pero dosis elevadas en ratones (6-11 veces el AUC(0-24) alcanzado en humanos a la dosis máxima recomendada) mostró adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras.

Existe evidencia de estudios experimentales en animales que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede afectar el desarrollo de los embriones o fetos. En ratas, conejos y perros la atorvastatina no mostró efecto sobre la reproducción y no fue teratógeno, sin embargo a dosis maternalmente tóxicas se observó toxicidad fetal en ratas y conejos. El desarrollo de la descendencia se retrasó y la supervivencia post natal se redujo durante la exposición de las hembras a dosis elevadas de atorvastatina. En ratas existe evidencia de transferencia a través de la placenta. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son similares a las de la leche. Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos se excretan a través de la leche.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido:

Hidróxido de sodio  
Hidroxipropil celulosa (E463)  
Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina (E460)  
Croscarmelosa de sodio  
Crospovidona tipo A  
Polisorbato 80  
Estearato de magnesio (E470b )

#### Recubrimiento pelicular:

Polivinil alcohol  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 3000  
Talco (E553b)

### 6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

### 6.3. Periodo de validez

2 años.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.  
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres (OPA/Alu/PVC-lámina de aluminio): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

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

74685

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

Fecha de la primera autorización: Mayo 2012

Fecha de la última renovación: Junio 2017

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

01/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)

/