FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atorvastatina Davur 30 mg comprimidos recubiertos con película
Atorvastatina Davur 60 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Atorvastatina Davur 30 mg contiene 30 mg de atorvastatina como atorvastatina cálcica.
Cada comprimido recubierto de Atorvastatina Davur 60 mg contiene 60 mg de atorvastatina como atorvastatina cálcica.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Atorvastatina Davur 30 mg:
Comprimidos blancos o casi blancos, elípticos, biconvexos y marcados con "30" en uno de los lados, con unas dimensiones de 13,5 mm x 7 mm.

Atorvastatina Davur 60 mg:
Comprimidos blancos o casi blancos, elípticos, biconvexos y marcados con "60" en uno de los lados, con unas dimensiones de 16,5 mm x 8,5 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia

Atorvastatina está indicado como tratamiento adicional a la dieta en la reducción del colesterol total elevado, el colesterol LDL, la apoproteina B y los triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigótica o hiperlipidemia combinada (mixta) (Correspondiente a los tipos IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson) cuando no se obtienen resultados satisfactorios con una dieta especial u otras medidas no farmacológicas.

Atorvastatina está también indicada, para reducir el colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

Prevención de eventos cardiovasculares en pacientes 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.

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

4.2. Posología y forma de administración

Vía oral.

Antes de tomar Atorvastatina, el paciente debe haber llevado a cabo una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol y debe continuar con ella durante el tratamiento con Atorvastatina. Las dosis deben individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.
La dosis inicial normal 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. La dosis diaria debe administrarse en una dosis única y se puede tomar en cualquier momento del día con o sin alimentos.

Se deben consultar las recomendaciones consensuadas actuales para establecer el objetivo del tratamiento en pacientes individuales.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)
Para la mayoría de los pacientes la dosis adecuada es de 10 mg de Atorvastatina Davur 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 heterozigótica
La dosis inicial es de 10 mg de Atorvastatina Davur al día. Las dosis deben determinarse 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
En un estudio de uso compasivo en 64 pacientes, de 46 se disponía de información confirmada sobre el receptor LDL. En estos 46 pacientes, el porcentaje medio de reducción del colesterol LDL fue de aproximadamente el 21%. Se administraron dosis de atorvastatina de hasta 80 mg/día.

La dosis en pacientes con hipercolesterolemia familiar homozigótica es de 10 a 80 mg al día, 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 de atorvastatina fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las recomendaciones actuales.

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

Pacientes con insuficiencia hepática
Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4 y 5.2). Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

MEDICAMENTO ANULADO

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

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

El uso en niños debe ser supervisado por un especialista. La experiencia en niños se limita y restringe a un pequeño número de pacientes (de 4-17 años) con dislipidemias graves, como la hiperlipidemia familiar homocigótica (ver sección 5.1). No se han evaluado datos de seguridad en el desarrollo de la población pediátrica. La dosis inicial recomendada es de 10 mg de atorvastatina al día. Según la respuesta y la tolerancia, esta dosis puede aumentarse hasta 80 mg al día.

Administración concomitante con otros medicamentos

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad.
- Miopatía.
- Embarazo, lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen las adecuadas medidas anticonceptivas (ver sección 4.6).
- Pacientes tratados con los antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos hepáticos

Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, a las 12 semanas tras iniciar el tratamiento o al aumentar la dosis y posteriormente de forma periódica (p. ej. seis meses). Se deberán 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 tres veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o interrupción del tratamiento con 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 recientemente habían padecido un ictus o un accidente isquémico transitorio, 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, no se ha establecido el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento (ver sección 5.1).

Miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM)

MEDICAMENTO ANULADO

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

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.

Miastenia grave, miastenia ocular

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). Atorvastatina Davur 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.

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 rabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatinfosfokinasa (CPK) (más de diez veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria que pueden causar insuficiencia renal.

Interacción con ácido fusídico

Atorvastatina Davur 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 rabdomiolisis (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 Davur y ácido fusídico deber considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Previamente al tratamiento

La prescripción de atorvastatina en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiolisis, debe realizarse con precaución. Se deben determinar los niveles de creatinfosfokinasa (CPK) antes de comenzar el tratamiento con estatinas 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 pacientes de edad avanzada (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.

MEDICAMENTO ANULADO

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

En estas situaciones, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente. Si inicialmente los niveles de CPK se encuentran significativamente elevados, excediendo en más de cinco el valor máximo de normalidad, no se debe iniciar el tratamiento.

Determinación de la creatinfosfokinasa(CPK)

Los niveles de CPK 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 CPK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CPK están significativamente elevados (más de cinco 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 la importancia de comunicar de forma inmediata la aparición de mialgia, calambres o fatiga, especialmente si viene acompañado de fiebre y malestar.
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que estén recibiendo tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CPK y en caso de niveles que excedan más de cinco veces el valor máximo de normalidad, el tratamiento se debe interrumpir.
- Si los síntomas musculares son graves o suponen molestias diarias para el paciente, debe valorarse la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CPK no se encuentren elevados más de cinco veces el valor máximo de normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CPK se normalizan, se puede considerar el tratamiento con atorvastatina o con otras estatinas, a dosis mínimas y bajo estrecha vigilancia.
- Debe interrumpirse el tratamiento con Atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CPK (más de diez veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha una rabdomiolisis.

El riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando atorvastatina se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportatoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconzaol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir,etc). El riesgo de miopatía, puede verse incrementado también, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fíbrico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicina, niacina o ezetimiba. Se han de considerar cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen). En los casos en los que la administración conjunta de estos fármacos y atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Se recomienda una dosis de inicio de atorvastatina más baja para los pacientes durante el tratamiento concomitante con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Con el uso concomitante de ciclosporina, claritromicina e itraconazol, se recomienda la dosis más baja disponible de atorvastatina y estos pacientes deben llevar un seguimiento clínico cuando sea adecuado (ver sección 4.5).

El riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis 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 Teva-ratiopharm 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)

MEDICAMENTO ANULADO

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

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

En pacientes menores de 18 años no se ha evaluado la eficacia y seguridad para tratamientos de duración superior a 52 semanas y se desconocen los efectos sobre resultados cardiovasculares a largo plazo.
No se han evaluado los efectos de atorvastatina en niños menores de 10 años y en niñas que todavía no tienen la menstruación.
Se desconocen los efectos a largo plazo sobre el desarrollo cognitivo, el crecimiento y la maduración sexual.

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, 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>30 kg/m^2, aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Excipientes

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de medicamentos administrados de forma concomitantemente con atorvastatina

Atorvastatina se metaboliza por la vía del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de las 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 la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) 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 fíbrico y ezetimiba (ver sección 4.4).

MEDICAMENTO ANULADO

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

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/grazopravir) 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 los transportadores

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. Sisu 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

MEDICAMENTO ANULADO

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

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 tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámico como farmacocinético, o ambos) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de Atorvastatina Davur se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. **Ver 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.

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

MEDICAMENTO ANULADO

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

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.

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 de forma concomitante y régimen posológico	Atorvastatina		
	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.
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	
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7	10 mg OD durante 7 días	8,3	La adminsistración concomitante con

MEDICAMENTO ANULADO

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

días			medicamentos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver sección 4.3).
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 días	10 mg SD	1,95	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir.
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID los días 5-7, aumentar a 400 mg BID el día 8), días 5-18, 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.
Diltiazem 240 mg 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 4 semanas	↓ menos del 1%^	Sin recomendación específica.

MEDICAMENTO ANULADO

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

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.
Rifampina 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 rifampina, con monitorización clínica.
Rifampina 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.

& 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 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 la fracción activa (atorvastatina y metabolitos).

^ Actividad total equivalente de atorvastatina

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

OD = una vez al día; SD = dosis única; BID = dos 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	↑ 28% ↑ 19%	Sin recomendación específica.

MEDICAMENTO ANULADO

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

	- noretindrona 1 mg - etinil estradiol 35 µg		
80 mg OD durante 15 días	* Fenazona, 600 mg SD	↑ 3%	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

Atorvastatina está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben emplear las adecuadas medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento. No se ha demostrado la seguridad de atorvastatina durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.3).

En los estudios en animales se ha evidenciado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden influir en el desarrollo de los embriones o fetos. Durante la exposición de las madres a dosis de atorvastatina superiores a 20mg/kg/día (exposición clínica sistémica) se retrasó el desarrollo de las camadas y se redujo la supervivencia post-natal en ratas.

En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos eran similares a las encontradas en la leche. Se desconoce si este fármaco o sus metabolitos se excretan en la leche humana (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Atorvastatina sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comúnmente esperadas fueron principalmente gastrointestinales incluyendo estreñimiento, flatulencia, dispepsia, dolor abdominal que normalmente mejoraron al continuar el tratamiento. Menos de un 2% de los pacientes, abandonaron los ensayos clínicos a causa de los efectos secundarios atribuidos a atorvastatina.

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en los resultados de los estudios clínicos y de los informes post-comercialización.

La frecuencia estimada para los acontecimientos es según el siguiente criterio: frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Poco frecuentes: trombocitopenia

MEDICAMENTO ANULADO

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

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: dolor de cabeza, mareos, parestesias, hipoestesia.
Poco frecuentes: neuropatía periférica.
Muy raras: alteración del gusto
No conocida: miastenia grave

Trastornos oculares
Muy raras: alteración visual
No conocida: miastenia ocular

Trastornos del oído y del laberinto
Poco frecuentes: tinnitus.
Muy raras: pérdida de audición

Trastornos vasculares
Rara: vasculitis

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, dispepsia, nauseas, diarrea.
Poco frecuentes: anorexia, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: erupción cutánea, prurito.
Poco frecuentes: urticaria.
Raras: reacción liquenoide al fármaco
Muy raras: edema angioneurótico, erupción ampollosa (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuentes: mialgias, artralgias, dolor de espalda.
Poco frecuentes: miopatía
Raras: miositis, rabdomiolisis, rotura muscular, calambres musculares
Muy raras: Síndrome tipo lupus, ruptura tendinosa
Frecuencia no conocida: miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4)

Trastornos endocrinos
Poco frecuentes: alopecia, hiperglucemia, hipoglucemia, pancreatitis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga.
Poco frecuentes: malestar, aumento de peso.

Trastornos del sistema inmunológico
Frecuentes: reacciones alérgicas
Muy raras: anafilaxia.

Trastornos hepato-biliares
Raras: hepatitis, ictericia colestática.

Muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Poco frecuentes: impotencia.
Muy raros: ginecomastia

MEDICAMENTO ANULADO

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

Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: insomnio.
Poco frecuentes: amnesia.

Exploraciones complementarias
Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han comunicado 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 (que exceden más de 3 veces el 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 de CPK 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron elevaciones en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad (ver sección 4.4).

Otras reacciones adversas:
- 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, el IMC > 30 kg/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 instituir medidas de soporte, según sea necesario. Deben realizarse pruebas de función hepática y monitorizar los niveles séricos de CPK. Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de atorvastatina no se espera que la hemodiálisis aumente de forma significativa el aclaramiento de atorvastatina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la HMG-CoA reductasa, código ATC: C10A A05

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. En el hígado se incorporan los triglicéridos y el colesterol a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y se liberan al plasma para su distribución en los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se forman a partir de las VLDL y se catabolizan principalmente a través del receptor con elevada afinidad para las LDL (receptor LDL).

Atorvastatina reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol y de las lipoproteínas inhibiendo en el hígado la HMG-CoA reductasa y la subsiguiente biosíntesis hepática de colesterol. Atorvastatina también aumenta el número de receptores hepáticos para la LDL en la superficie celular del hígado, lo

MEDICAMENTO ANULADO

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

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 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 homozigótica, una población que no responde habitualmente a la medicación hipolipemiante.

Atorvastatina demostró 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 colesterol HDL y la apolipoproteína A1 en estudios de dosis respuesta. Estos resultados se aplican a pacientes con hipercolesterolemia familiar heterozigótica, diversas formas de hipercolesterolemia no familiar y en la hiperlipidemia mixta, incluyendo pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente.

Las reducciones del colesterol total, colesterol-LDL y apoproteína B han demostrado reducir el riesgo de episodios cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular. Aún no han finalizado los estudios de mortalidad y morbilidad con atorvastatina.

Aterosclerosis

En el estudio REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering) 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 ultrasonografia intravascular (IVUS) realizada durante la angiografía.

En este estudio aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico y controlado se realizó una lVUS 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 primaria 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 3,98 mmol/l ± 0,7.

En el grupo de pravastatina, el colesterol 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 colesterol HDL un 2,9% (pravastatina: +5,6%, p=NS).

Hubo una reducción media del 36,4% de la proteína c reactiva (PCR) en el grupo de atorvastatina frente al 5,2% en el grupo de pravastatina (p<0,0001).

MEDICAMENTO ANULADO

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 y por tanto, no pueden extrapolarse a las dosis menores.

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

El efecto de la reducción intensiva de lípidos con atorvastatina sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular no se ha investigado en este estudio. Por tanto, se desconoce la significancia clínica de estos resultados de imagen con respecto a la prevención primaria y secundaria de acontecimientos cardiovasculares.

Hipercolesterolemia heterocigótica familiar en pacientes pediátricos
En un estudio controlado con placebo a doble ciego, seguido de una fase abierta, 187 chicos y chicas en edad menstrual entre 10-17 años (media de edad 14,1 años) con hipercolesterolemia heterocigótica familiar (FH) o hipercolesterolemia grave, se aleatorizaron con atorvastatina (n=140) o placebo (n=47) durante 26 semanas y después todos recibieron atorvastatina durante 26 semanas. La inclusión en el estudio requirió 1) un nivel basal de colesterol-LDL ≥4,91 mmol/l ó 2) un nivel basal de colesterol-LDL ≥4,14 mmol/l y antecedente familiar positivo de FH o enfermedad cardiovascular prematura documentada en primer o segundo grado relativo. El valor basal medio de colesterol-LDL fue de 5,65 mmol/l (intervalo: 3,58-9,96 mmol) en el grupo de atorvastatina en comparación con 5,95 mmol/l (intervalo: 4,14-8,39 mmol/l) en el grupo placebo. La dosis de atorvastatina (una vez al día) fue de 10 mg para las primeras 4 semanas y se titula a 20 mg si el nivel de colesterol-LDL es > 3,36 mmol/l. El número de pacientes tratados con atorvastatina que necesitaron una titulación de 20 mg tras la semana 4 durante la fase a doble ciego fue de 80 (57,1%).

Atorvastatina disminuyó de forma significativa los niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol-LDL, triglicéridos, y apolipoproteína B durante las 26 semanas de la fase a doble ciego (ver tabla 1).

TABLA 1. Efectos de reducción de lípidos de Atorvastatina en chicos y chicas adolescentes con hipercolesterolemia heterocigótica familiar o hipercolesterolemia grave (cambio de porcentaje medio del valor basal en el punto final en intención para tratar a la población

DOSIS	N	Colesterol total	Colesterol-LDL	Colesterol - HDL	TG	Apo B
Placebo	47	-1.5	-0.4	-1.9	1.0	0.7
Atorvastatina	140	-31.4	-39.6	2.8	-12.0	-34.0

El valor medio alcanzado de colesterol-LDL fue de 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 semana 26 de la fase a doble ciego.

En este estudio controlado limitado, no hubo ningún efecto detectable sobre el crecimiento o maduración sexual en los chicos o en el ciclo menstrual en las chicas. Atorvastatina no se ha estudiado en ensayos clínicos controlados en pacientes en edad previa a la pubertad o en pacientes de menos de 10 años. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de dosis superiores de 20 mg en ensayos controlados en niños. No se ha establecido la eficacia a largo plazo de la terapia de Atorvastatina en niños para reducir la morbilidad y mortalidad en adultos.

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 colesterol total ≤ 6,5

MEDICAMENTO ANULADO

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

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, fumador, 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:

Acontecimiento	Reducción del riesgo relativo (%)	Nº acontecimientos (Atorvastatina vs placebo)	Reducción del riesgo absoluto1 (%)	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 más 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 Atorvastatina 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 (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 absoluto1 (%)	Valor de p

MEDICAMENTO ANULADO

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

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

[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 (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 3,4 mmol/l (133 mg/dl) al inicio del tratamiento. La media de colesterol - LDL fue de 1,9 mmol/l (73 mg/dl) para el grupo de Atorvastatina y 3,3 mmol/l (129 mg/dl) para el grupo de 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 ó 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 comparado con 2/48 para placebo; RR 1,64; IC del 95%, 0,27-9,82).

- El riesgo de ictus hemorrágico era 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 (todas las causas) fue del 15,6% (7/45) para atorvastatina frente 10,4% (5/48) para placebo en el subgrupo de pacientes con ictus hemorrágico previo. En el subgrupo de pacientes con infarto

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

lacunar previo, la mortalidad total fue del 10,9% (77/708) para atorvastatina frente al 9,1% (64/701) con placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) 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 con película 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.

Distribución

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

Metabolismo

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 posteriomente 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.

Eliminación

Atorvastatina se elimina principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, el fármaco no parece sufrir una significativa recirculación enterohepática. 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.

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 esta identificada como un sustrato de los transportadores de eflujo, la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) 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: 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: No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 18 años.
- 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 el 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.
- Insuficiencia renal: La enfermedad renal no afecta a las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos ni a sus efectos sobre los lípidos.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Insuficiencia hepática: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos aumentan notablemente (aproximadamente 16 veces la C_{max} y aproximadamente 11 veces el AUC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Childs-Pugh B).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Atorvastatina no fue carcinogénica en ratas. La dosis máxima utilizada fue 63 veces más alta que la dosis máxima empleada en humanos (80 mg/día) en base a los mg/kg de peso corporal y de 8 a 16 veces más alta en base a los valores de AUC $_{(0-24)}$) determinados por la actividad inhibitoria total.

En un estudio de 2 años de duración en ratones, la incidencia de adenoma hepatocelular en los machos y de carcinomas hepatocelular en las hembras aumentó con la dosis máxima utilizada, siendo la dosis máxima utilizada 250 veces más alta que la dosis máxima empleada en humanos, en base a los mg/kg de peso corporal. La exposición sistémica fue de 6 a 11 veces mayor en base al AUC $_{(0-24)}$.
Atorvastatina no ha demostrado tener potencial mutagénico ni clastogénico en 4 estudios in vitro llevados a cabo con y sin activación metabólica y en un estudio *in vivo*.
En los estudios en animales atorvastatina no tuvo efecto sobre la fertilidad en machos y hembras a dosis de hasta 175 y 225 mg/kg/día, respectivamente, ni resultó teratogénica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Celulosa microcristalina
Carbonato sódico anhidro
Maltosa
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Recubrimiento:
Hipromelosa (Pharmacoat Gr. 606)
Hidroxipropilcelulosa
Trietilcitrato
Polisorbato 80
Dióxido de titanio (E-171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se acondicionan en blisters de Aluminio / Aluminio en envases conteniendo 28 comprimidos en envase calendario.

MEDICAMENTO ANULADO

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

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

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura, 11 - Edificio Albatros B, 1ª planta.
28108 – Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Atorvastatina Davur 30 mg comprimidos recubiertos con película:

Atorvastatina Davur 60 mg comprimidos recubiertos con película:

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

Marzo 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2024

MEDICAMENTO ANULADO

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