

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atorvastatina OPKO 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato).

#### Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 150,75 mg de lactosa monohidrato y 4,29 mg de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película:

Comprimido recubierto con película, ovalado y de color blanco a blanquecino, con “40” grabado en un lado y “AT” en el otro lado.

Tamaño: 15,60 × 8,20 mm

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Hipercolesterolemia

Atorvastatina está indicada como tratamiento adicional a la dieta para la reducción de niveles elevados de colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL), apolipoproteína B y triglicéridos en adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años de edad con hipercolesterolemia primaria, incluyendo la hipercolesterolemia familiar (variante heterocigótica) o la hiperlipidemia combinada (mixta) (correspondiente a los Tipos IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson), cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada.

Atorvastatina también está indicada para reducir el C-total y el C-LDL en adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con 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 adultos considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular (ver sección 5.1), como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Antes de tomar atorvastatina, el paciente debe haber llevado a cabo una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con atorvastatina.

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

La dosis inicial habitual es de 10 mg una vez al día. El ajuste de dosis se debe hacer a intervalos de 4 semanas o más. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día.

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

La mayoría de los pacientes se controlan con atorvastatina 10 mg administrado una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas, y la respuesta terapéutica máxima se alcanza habitualmente a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

#### *Hipercolesterolemia familiar heterocigótica*

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de atorvastatina al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede incrementarse hasta un máximo de 80 mg al día o puede combinarse atorvastatina 40 mg una vez al día con un secuestrador de ácidos biliares .

#### *Hipercolesterolemia familiar homocigótica*

Solo se dispone de datos limitados (ver sección 5.1).

La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día (ver sección 5.1). Atorvastatina debe utilizarse como terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de LDL) en estos pacientes o si estos tratamientos no están disponibles.

#### *Prevención de la enfermedad cardiovascular*

En los estudios de prevención primaria, la dosis fue de 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis más altas para lograr niveles de colesterol (LDL) de acuerdo con las guías actuales.

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 4.4).

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Administración conjunta con otros medicamentos*

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

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

### **Población de edad avanzada**

La eficacia y la seguridad en pacientes mayores de 70 años que utilizan las dosis recomendadas son similares a las apreciadas en la población general.

### **Población pediátrica**

#### *Hipercolesterolemia*

El uso pediátrico solo se debe realizar por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y se debe volver a evaluar a los pacientes de forma periódica para evaluar el progreso.

La dosis inicial recomendada de atorvastatina, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 10 años o más, 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 debe realizar a intervalos de 4 semanas o más.

El ajuste progresivo de la dosis hasta 80 mg al día está respaldado por datos de estudios en adultos y por 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, procedentes de estudios en abierto. Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes de menos de 10 años. Los datos actuales se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede realizar una recomendación posológica.

Para esta población pueden ser más adecuadas otras formas farmacéuticas o concentraciones .

### **Forma de administración**

Atorvastatina se administra por vía oral. Cada dosis diaria de atorvastatina se administra en una única toma y puede administrarse a cualquier hora del día con o sin alimentos.

## **4.3. Contraindicaciones**

Atorvastatina está contraindicada en pacientes:

- con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- con enfermedad hepática activa o elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas, que superen 3 veces el valor máximo de normalidad
- durante el embarazo, en período de lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen medidas anticonceptivas adecuadas (ver sección 4.6)
- tratados con los antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir

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

##### Efectos en el hígado

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deben realizar pruebas de la función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma que sugiera lesión hepática.

Los pacientes que presenten un incremento de los niveles de las transaminasas se deben controlar hasta que la(s) anomalía(s) se resuelva(n). En el caso de un aumento persistente de las transaminasas de más de 3 veces el valor máximo de normalidad (VMN), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con atorvastatina (ver sección 4.8).

Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol o tengan antecedentes de hepatopatía.

##### Prevención de ictus mediante la reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL)

En un análisis *post-hoc* de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad cardíaca coronaria (ECC) que tuvieron un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT) reciente, se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. El incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes que habían padecido un ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. En el caso de los pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio-riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y el posible riesgo de ictus hemorrágico debería considerarse cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento (consulte la sección 5.1).

##### Efectos sobre el músculo esquelético

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, en raras ocasiones puede afectar al músculo esquelético y provocar mialgia, miositis y miopatía que pueden evolucionar a rabdomiólisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por niveles elevados de creatina quinasa (CK) (>10 veces el LSN), mioglobinemia y mioglobinuria, que puede generar insuficiencia renal.

Se han notificado, casos muy raros de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal persistente y niveles séricos elevados de creatina quinasa, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

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 OPKO 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 debe prescribirse con precaución en pacientes con factores que predisponen a la aparición de rabdomiólisis. Antes de iniciar el tratamiento con estatinas, se debe determinar el nivel 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 o cuando se consuman cantidades sustanciales de alcohol
- En población de edad avanzada (edad >70 años), la necesidad de esta medida debería considerarse de acuerdo con la presencia de otros factores de predisposición a la rabdomiólisis
- Situaciones en las que pueda producirse un incremento de los niveles plasmáticos, como interacciones (ver sección 4.5) y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas (ver sección 5.2)

En todas estas circunstancias enumeradas anteriormente,, el riesgo del tratamiento debe valorarse en relación al posible beneficio, y se recomienda una supervisión clínica.

Si inicialmente los niveles de CK están significativamente elevados (>5 veces el valor máximo de normalidad (VMN), no se debe iniciar el tratamiento.

#### Determinación de la creatina quinasa

Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben medir después de practicar ejercicio físico intenso o en presencia de cualquier causa alternativa que pueda explicar un aumento de la CK, dado que esto dificulta la interpretación de los valores. Si los niveles de CK están significativamente elevados al inicio (>5 veces el valor máximo de normalidad), los niveles deben volver a medirse de 5 a 7 días después para confirmar los resultados.

#### Durante el tratamiento

- Se debe indicar a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de malestar general o fiebre.
- Si dichos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con atorvastatina, deben medirse sus niveles de CK. Si estos niveles están significativamente elevados (>5 veces el valor máximo de normalidad), debe interrumpirse el tratamiento.
- Si los síntomas musculares son graves y provocan molestias diarias, incluso si los niveles de CK están elevados a  $\leq 5$  veces el valor máximo de normalidad, debe considerarse la interrupción del tratamiento.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, puede considerarse la reintroducción de atorvastatina o la introducción de otra estatina alternativa a la dosis más baja y bajo estrecha vigilancia.
- Debe interrumpirse el uso de atorvastatina si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (>10 veces el valor máximo de normalidad), o en caso de diagnóstico o sospecha de rabdomiólisis.

#### Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando atorvastatina se administra concomitantemente con determinados medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de atorvastatina, como inhibidores potentes del CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inhibidores de la proteasa del VIH, incluidos ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc). El riesgo de miopatía también puede verse aumentado con el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibrótico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir) eritromicina, niacina o ezetimiba. Si es posible, deben considerarse tratamientos alternativos (que no interactúen) en lugar de estos medicamentos.

En caso de que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, deben considerarse con cuidado el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante. Cuando los pacientes están tomando medicamentos que aumentan la concentración plasmática de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de inhibidores potentes del CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda la supervisión clínica adecuada de estos pacientes (ver sección 4.5).

Atorvastatina no se debe administrar conjuntamente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o en los 7 días siguientes a la interrupción de un tratamiento con ácido fusídico. En los pacientes donde el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe suspender durante el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico en combinación con estatinas (consulte la sección 4.5). Se debe aconsejar al paciente de que acuda inmediatamente a su médico si presentan cualquier síntomas de debilidad, dolor o dolor a la palpación.

El tratamiento con estatinas se puede reintroducir siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesario una administración prolongada de ácido fusídico sistémico, p. ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración conjunta de atorvastatina y ácido fusídico solo debe considerarse caso por caso y bajo una estrecha supervisión médica.

### 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, en la evaluación de la clasificación de Tanner, y la medición de la estatura y el peso (ver sección 4.8).

### Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamiento de larga duración (ver sección 4.8). Los síntomas pueden incluir disnea, tos improductiva y malestar general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con las estatinas.

### Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en la sangre y, en algunos pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes en el futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia donde el cuidado de la diabetes es necesario. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo vascular con estatinas y, por tanto, no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas.

Los pacientes en situación de riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, aumento de los triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados, tanto clínicamente como bioquímicamente, de acuerdo a las guías nacionales.

#### Excipientes

Este medicamento 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.

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 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 transportador 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Atorvastatina también se identifica 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 del CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede provocar un incremento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede aumentar por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos que tienen el potencial de inducir miopatía, como los derivados del ácido fibrótico y ezetimiba (ver sección 4.3 y 4.4).

#### Inhibidores del CYP3A4

Los inhibidores potentes del 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 del CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados en el tratamiento del VHC (p. ej., elbasvir/grazoprevir) e inhibidores de la proteasa del VIH, incluidos ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). En casos en que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina no se pueda evitar, deben considerarse dosis iniciales y máxima inferiores de atorvastatina y se recomienda una supervisión clínica adecuada del paciente (ver Tabla 1).

Los inhibidores moderados del CYP3A4 (p. ej., 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. Tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad del CYP3A4 y la administración conjunta con atorvastatina puede provocar un aumento de la exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima más baja de atorvastatina y se recomienda una supervisión clínica adecuada del paciente cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores moderados del CYP3A4. Se recomienda una supervisión clínica adecuada tras el inicio o tras el ajuste de dosis del inhibidor.

### Inductores del CYP3A4

La administración concomitante de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (p. ej., efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede provocar reducciones variables en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina (inducción del citocromo P450 3A e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, dado que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Sin embargo, se desconoce el efecto de la rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, y 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 (p. ej., ciclosporina, letermovir) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores de la captación hepática sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos. Si la administración concomitante no se puede evitar, se recomienda una 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 conjuntamente con ciclosporina (ver sección 4.4).

### Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco

El uso de fibratos en monoterapia se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con los músculos, incluyendo la rabdomiólisis. El riesgo de estos acontecimientos puede aumentar con el uso concomitante de derivados del ácido fibríco y atorvastatina. Si la administración concomitante no se puede evitar, se debe utilizar la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y se debe supervisar adecuadamente a los pacientes (ver sección 4.4).

### Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con los músculos, incluyendo la rabdomiólisis. El riesgo de estos acontecimientos puede aumentar, por tanto, con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una supervisión clínica adecuada de estos pacientes.

### Colestipol

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (proporción de concentración de atorvastatina: 0,74) cuando colestipol se administró conjuntamente con atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando atorvastatina y colestipol se administraron conjuntamente que cuando los medicamentos se administraron por separado.

### Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico y estatinas. El mecanismo de esta interacción (farmacodinámico o

farmacocinético, o ambos) todavía se desconoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con atorvastatina debe interrumpirse durante el tratamiento con ácido fusídico (ver sección 4.4).

### Colchicina

Aunque no se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina administrada conjuntamente con colchicina, y debe tenerse precaución al prescribir atorvastatina con colchicina.

### Efecto de la atorvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

#### Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y atorvastatina 10 mg, las concentraciones de digoxina en el estado estacionario aumentaron ligeramente. Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes tratados con digoxina.

#### Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo aumentos en las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinilestradiol.

#### Warfarina

En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con warfarina, la administración conjunta de 80 mg de atorvastatina al día con warfarina provocó una pequeña disminución de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los 4 primeros días de administración, que volvió a la normalidad en los 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han notificado casos muy raros de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, el tiempo de protrombina se debe determinar antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y con suficiente frecuencia al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya determinado un tiempo de protrombina estable, los tiempos de protrombina se pueden monitorizar a los intervalos recomendados habitualmente para pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Si la dosis de atorvastatina cambia o se interrumpe el tratamiento, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias ni cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

#### Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco en adultos. Se desconoce el grado de las interacciones en la población pediátrica. Para la población pediátrica se deben tener en cuenta las interacciones mencionadas anteriormente en adultos y las advertencias de la sección 4.4.

#### Interacciones farmacológicas

Tabla 1: Efecto de medicamentos administrados conjuntamente sobre la farmacocinética de atorvastatina

Medicamento administrado conjuntamente y regimen 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 durante 7 días	8,3	La administración concomitante con medicamentos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver sección 4.3).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días 14 a 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	9,4	En casos en que la administración conjunta con la atorvastatina sea necesaria, no superar 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la supervisión clínica de estos pacientes.
Telaprevir 750 mg c8h, 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 conjunta con la atorvastatina sea necesaria, se recomiendan dosis de mantenimiento más bajas de atorvastatina. 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 desde los días 5-7, aumento a 400 mg BID el día 8), días 4-18, 30 min después de la administración de atorvastatina	40 mg OD durante 4 días	3,9	En casos en que la administración conjunta con la atorvastatina sea necesaria, se recomiendan dosis de mantenimiento más bajas de atorvastatina. Con dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se recomienda una supervisión 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/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 días	10 mg SD	1,95	La dosis de atorvastatina no debería superar una dosis diaria de 20 mg durante la administración conjunta con productos que contengan elbasvir o grazoprevir.
Letemovir 480 mg OD, 10 días	20 mg SD	3,29	La dosis de atorvastatina no debería superar una dosis diaria de 20 mg durante la administración conjunta con productos 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 ingesta concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 mg OD, 28 días	40 mg, SD	1,51	Trás el inicio o después de un ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda una supervisión clínica adecuada de estos pacientes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	10 mg, SD	1,33	Se recomienda la dosis máxima más baja y la supervisión 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, 28 semanas	40 mg OD durante 28 semanas	0,74**	Sin recomendación específica

Suspensión de los antiácidos de magnesio y los hidróxidos de 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 (administrada conjuntamente)	40 mg SD	1,12	Si la administración conjunta no se puede evitar, se recomienda la administración conjunta simultánea de atorvastatina con rifampicina, con supervisión 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 una dosis inicial más baja y la supervisión clínica de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 días	40 mg SD	1,03	Se recomienda una dosis inicial más baja y la supervisión clínica de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg SD	2,3	Se recomienda una dosis inicial más baja y la supervisión clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe superar una dosis diaria de 20 mg durante la administración conjunta con boceprevir.

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

# Consulte las secciones 4.4 y 4.5 para conocer la significación clínica.

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

\*\* Proporción basada en una muestra individual obtenida 8-16 h después de 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 la atorvastatina sobre la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente**

Atorvastatina y régimen posológico	Medicamento administrado conjuntamente		
	Medicamento/Dosis (mg)	Cociente del AUC <sup>&amp;</sup>	Recomendación clínica
80 mg OD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg OD, 20 días	1,15	Se debe supervisar adecuadamente a los pacientes que toman digoxina.
40 mg OD durante 22 días	Anticonceptivo oral 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 conjuntamente con atorvastatina frente a atorvastatina en monoterapia).

\* La administración conjunta de múltiples dosis de atorvastatina y fenazona mostró poco efecto o ningún efecto detectable en el aclaramiento de la fenazona.

OD = una vez al día; SD = dosis única; BID = dos veces al día.

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

##### Mujeres en edad fértil

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

##### Embarazo

Atorvastatina está contraindicada durante el embarazo (ver sección 4.3). No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado ensayos clínicos controlados con atorvastatina en mujeres embarazadas. Raramente, se han recibido notificaciones de anomalías congénitas tras una exposición intrauterina a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3).

El tratamiento de la madre con atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, que es un precursor en la biosíntesis del colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico y habitualmente la interrupción del tratamiento hipolipemiente durante el embarazo debe tener poco impacto en el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria. Por estos motivos, no se debe utilizar atorvastatina en mujeres embarazadas, que intentan quedarse embarazadas o sospechen que pudieran estarlo. El tratamiento con atorvastatina debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada (ver sección 4.3).

### Lactancia

Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son similares a las de la leche (ver sección 5.3). Debido a su potencial para causar reacciones adversas graves, las mujeres que tomen atorvastatina no deben amamantar a sus hijos (ver sección 4.3). Atorvastatina está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

### Fertilidad

En estudios en animales, atorvastatina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras (ver sección 5.3).

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

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

## **4.8. Reacciones adversas**

En la base de datos de los ensayos clínicos de atorvastatina controlados con placebo, que incluyen 16.066 pacientes (8.755 con atorvastatina vs 7.311 con placebo) tratados durante un período medio de 53 semanas, el 5,2 % de los pacientes que recibían atorvastatina interrumpieron su administración debido a reacciones adversas, en comparación con el 4,0 % de los pacientes que recibían placebo.

En base a los datos de los estudios clínicos y la amplia experiencia post-comercialización, en la siguiente tabla se presenta el perfil de reacciones adversas de atorvastatina.

Las frecuencias estimadas de las reacciones se clasifican de acuerdo con la siguiente convención: frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muy raras ( $\leq 1/10\ 000$ ); frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

### Infecciones e infestaciones

Frecuentes: nasofaringitis.

### Trastornos hematológicos o del sistema linfático

Raras: trombocitopenia.

### Trastornos del sistema inmune

Frecuentes: reacciones alérgicas.

Muy raras: anafilaxia.

### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: hiperglucemia.

Poco frecuentes: hipoglucemia, aumento de peso, anorexia

### Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: pesadillas, insomnio.

### Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza.

Poco frecuentes: mareos, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia.

Raras: neuropatía periférica.

Frecuencia no conocida: Miastenia grave

### Trastornos oculares

Poco frecuentes: visión borrosa.

Raras: alteraciones visuales.

Frecuencia no conocida: Miastenia ocular

### Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: acúfenos

Muy raras: pérdida de audición

### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: dolor faringolaríngeo, epistaxis.

### Trastornos gastrointestinales

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

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

### Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: hepatitis.

Raras: colestasis.

Muy raras: insuficiencia hepática.

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

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

### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

Poco frecuentes: dolor cervical, fatiga muscular.

Raras: miopatía, miositis, rabdomiólisis, tendinopatía, a veces complicada con ruptura.

Muy raras: síndrome tipo lupus

No conocidas: miopatía necrosante inmunomediada (ver sección 4.4).

#### Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raras: ginecomastia.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: malestar general, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia.

#### Exploraciones complementarias

Frecuentes:

prueba de la función hepática anormal,

aumento de la creatina quinasa en sangre.

Poco frecuentes:

test de glóbulos blancos en orina positivo.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado niveles elevados de transaminasas séricas en pacientes que recibían atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron la interrupción del tratamiento. Se produjeron elevaciones clínicamente importantes (>3 veces por encima del valor máximo de la normalidad) de las transaminasas séricas en un 0,8 % de los pacientes que recibían atorvastatina. 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, en un 2,5 % de los pacientes que recibían atorvastatina se produjeron niveles elevados de creatina quinasa (CK) en suero 3 veces superiores al límite superior de la normalidad. En un 0,4 % de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron niveles por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad (consulte la sección 4.4).

#### Población pediátrica

Los pacientes pediátricos de entre 10 y 17 años tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de reacciones adversas generalmente similar al de los pacientes tratados con un placebo, y las infecciones fueron las reacciones adversas más frecuentes observadas en ambos grupos, con independencia de la evaluación de la causalidad.

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 estatura y el peso.

El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de 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 pacientes tenían < 6 años, 121 pacientes estaban incluidos dentro del intervalo de edades de 6 a 9 años, y 392 pacientes estaban incluidos dentro del intervalo de

edades 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 de los adultos

Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con un tratamiento prolongado (ver sección 4.4).
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/l, o  $\geq 100,8$  mg/dl, IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión).

Explicación:

Mol = g/PM (PM glucosa: 180,156 g/mol o 180,156 mg/mmol)/ 1 L = 10 dl

5,6 mmol/L  $\times$  180,156 mg/mmol = g

1008,8736 mg/L  $\times$  1/10 dl = 100,88 mg/dl

5,6 mmol/L = 100,8 mg/dl

**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 hay un tratamiento específico disponible para la sobredosis de atorvastatina. En caso de que se produzca una sobredosis, se debe tratar al paciente sintomáticamente y instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben realizarse pruebas de la función hepática y monitorizar los niveles séricos de CK. Debido a la elevada unión de la atorvastatina a las proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis mejore significativamente el aclaramiento de la atorvastatina.

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

Atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante responsable de la conversión de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol.

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

Atorvastatina reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol y de lipoproteínas inhibiendo en el hígado la HMG-CoA reductasa y la subsiguiente biosíntesis hepática del colesterol y aumentando el número de receptores hepáticos para la LDL en la superficie celular, lo que da lugar a un incremento de la absorción del catabolismo de las LDL.

Atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas LDL. Atorvastatina produce un aumento profundo y sostenido en la actividad de los receptores para la LDL combinado con un cambio beneficioso en la calidad de las LDL circulantes. Atorvastatina es eficaz en la reducción del colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una población que no ha respondido habitualmente a los medicamentos hipolipemiantes.

En un estudio de dosis-respuesta, atorvastatina ha demostrado reducir las concentraciones del colesterol total (30 % - 46 %), colesterol LDL (41 % - 61 %), apolipoproteína B (34 % - 50 %) y triglicéridos (14 % - 33 %) y producir al mismo tiempo incrementos variables en el colesterol HDL y la apolipoproteína A1. Estos resultados concuerdan con lo observado en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, formas de hipercolesterolemia no familiar en hiperlipidemia mixta, incluyendo pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente.

Se ha demostrado que las reducciones en el colesterol total, el colesterol LDL y la apolipoproteína B reduce el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular.

### Hipercolesterolemia familiar homocigótica

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

### Aterosclerosis

En el estudio Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering (REVERSAL), se evaluó el efecto sobre la aterosclerosis coronaria de una pauta hipolipemiente intensiva con 80 mg de atorvastatina y de una pauta estándar hipolipemiente con 40 mg de pravastatina en pacientes con enfermedad cardiaca coronaria, mediante ultrasonografía intravascular (IVUS) realizada durante una angiografía.

En este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado y multicéntrico, se realizó una IVUS en 502 pacientes al inicio del estudio y a los 18 meses. En el grupo de la atorvastatina (n=253), no hubo progresión de la aterosclerosis.

El porcentaje medio de cambio, en el volumen total de ateroma respecto al inicio del estudio (variable principal de estudio) fue del -0,4 % (p=0,98) en el grupo de atorvastatina y del +2,7 % (p=0,001) en el grupo de pravastatina (n=249).

En comparación con pravastatina, los efectos de atorvastatina fueron estadísticamente significativos (p=0,02).

En este estudio no se investigó el efecto del tratamiento hipolipemiente intensivo sobre las variables cardiovasculares (p. ej., necesidad de revascularización, infarto de miocardio no mortal y muerte por causa coronaria). En el grupo de atorvastatina, el colesterol LDL se redujo hasta una media de 2,04 mmol/L  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dL  $\pm$  30) con respecto a los valores basales de 3,89 mmol/L  $\pm$  0,7 (150 mg/dL  $\pm$  28) y en el grupo de pravastatina, el LDL-C se redujo hasta una media de 2,85 mmol/L  $\pm$  0,7 (110 mg/dL  $\pm$  26) con respecto a los valores basales de 3,89 mmol/L  $\pm$  0,7 (150 mg/dL  $\pm$  26) (p<0,0001).

Atorvastatina también redujo significativamente el colesterol total medio un 34,1 % (pravastatina: -18,4 %, p<0,0001), los niveles medios de TG un 20 % (pravastatina: -6,8 %, p<0,0009) y la apolipoproteína B media 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 % en la

proteína C-reactiva en el grupo de atorvastatina en comparación con una reducción del 5,2 % en el grupo de la pravastatina ( $p < 0,0001$ ). Los resultados del estudio se obtuvieron con la dosis de 80 mg. Por tanto, no se pueden extrapolar a las dosis menores.

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

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

### Síndrome coronario agudo

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

El perfil de seguridad de atorvastatina en el estudio MIRACL fue coherente con lo que se describe en la sección 4.8.

### Prevención de la enfermedad cardiovascular

El efecto de atorvastatina sobre la enfermedad coronaria mortal y no mortal se evaluó en el estudio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Los pacientes hipertensos con edades comprendidas entre, 40-79 años, sin antecedentes 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 factores de riesgo cardiovasculares predefinidos: sexo masculino, edad  $\geq 55$  años, tabaquismo, diabetes, antecedentes de cardiopatía coronaria (CC) en un familiar de primer grado, CT: C-HDL  $> 6$ , enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, acontecimiento cerebrovascular previo, anomalía específica en el ECG, y proteinuria/albuminuria. Se estimó que no todos los pacientes incluidos presentaban un alto riesgo de sufrir un primer acontecimiento cardiovascular. Los pacientes recibieron tratamiento con una terapia antihipertensiva (con un régimen a base de amlodipino o atenolol) y con 10 mg al día de atorvastatina ( $n=5168$ ) o placebo ( $n=5137$ ).

El efecto de atorvastatina sobre la reducción del riesgo absoluto y relativo fue el siguiente:

<b>Acontecimiento</b>	<b>Reducción del riesgo relativo (%)</b>	<b>N.º de eventos (Atorvastatina vs placebo)</b>	<b>Reducción del riesgo absoluto<sup>1</sup> (%)</b>	<b>Valor de p</b>

CC mortal más IM no mortal	36 %	100 vs 154	1,1 %	0,0005
Eventos 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 que se producen a lo largo de periodo medio de seguimiento de 3,3 años.

CC cardiopatía coronaria; IM = infarto de miocardio

La mortalidad total y la mortalidad cardiovascular no se redujeron significativamente (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 apreció un efecto beneficioso de atorvastatina en los hombres, pero no se pudo establecer en las mujeres, posiblemente debido a la baja incidencia de eventos en el subgrupo de mujeres. La mortalidad global y la mortalidad cardiovascular fueron numéricamente más elevadas en los pacientes de sexo femenino (38 vs 30 y 17 vs 12), pero sin alcanzar la significación estadística. Se produjo una interacción significativa del tratamiento inicial con antihipertensivos. La variable principal (CC mortal más IM no mortal) se redujo significativamente con atorvastatina en pacientes tratados con amlodipino (HR 0,47 (0,32-0,69),  $p=0,00008$ ), pero no en los pacientes tratados con atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17),  $p=0,287$ ).

El efecto de atorvastatina sobre la enfermedad cardiovascular mortal y no mortal también se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, el Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) en pacientes con diabetes tipo 2, de edad comprendidas entre 40 y 75 años, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, y con C-LDL  $\leq 4,14$  mmol/L (160 mg/dL) y TG  $\leq 6,78$  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 recibieron tratamiento con 10 mg al día de atorvastatina ( $n=1428$ ) o placebo ( $n=1410$ ) durante un seguimiento medio de 3,9 años.

El efecto de reducción del riesgo absoluto y relativo de atorvastatina fue el siguiente:

Acontecimiento	Reducción del riesgo relativo (%)	N.º de acontecimientos (atorvastatina vs placebo)	Reducción del riesgo absoluto (%)	Valor de p
----------------	-----------------------------------	---	-----------------------------------	------------

Acontecimientos cardiovasculares mayores (IAM mortal y no mortal, IM silente, muerte por CC aguda, angina inestable, CABG, PTCA revascularización, accidente cerebrovascular)	37 %	83 vs 127	3,2 %	0,0010
IM (IAM mortal y no mortal, IM silente)	42 %	38 vs 64	1,9 %	0,0070
Accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales)	48 %	21 vs 39	1,3 %	0,0163

<sup>1</sup>Basado en la diferencia en 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 función del sexo, la edad o el nivel de colesterol LDL inicial del paciente. 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 Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), se evaluó el efecto de 80 mg de atorvastatina al día o del placebo sobre el ictus en 4.731 pacientes que habían padecido un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses precedentes y sin antecedentes de cardiopatía coronaria (CC).

El 60 % de los pacientes eran hombres entre 21 a 92 años (edad media de 63 años) y con un nivel basal medio de LDL de 133 mg/dl (3,4 mmol/L). La media del C-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 el riesgo de la variable primaria de ictus mortal o no mortal en un 15 % (HR 0,85; IC del 95 %, 0,72-1,00;  $p=0,05$  o 0,84; IC del 95 %, 0,71-0,99;  $p=0,03$  después del ajuste de los factores basales) en comparación con placebo. La mortalidad por cualquier causa fue del 9,1 % (216/2365) para atorvastatina frente al 8,9 % (211/2366) para placebo.

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

- El riesgo de ictus hemorrágico aumentó en los pacientes que entraron en el estudio con un ictus

hemorrágico previo (7/45 para atorvastatina vs 2/48 para placebo; HR 4,06; IC del 95 %, 0,84-19,57), y el riesgo de ictus isquémico fue similar entre ambos grupos (3/45 para atorvastatina vs 2/48 para placebo; HR 1,64; IC del 95 %, 0,27-9,82).

- El riesgo de ictus hemorrágico aumentó en los pacientes que ingresaron al estudio con un infarto lacunar previo (20/708 para atorvastatina vs 4/701 para placebo; HR 4,99; IC del 95 %, 1,71-14,61), pero el riesgo de ictus isquémico también disminuyó en estos pacientes (79/708 para atorvastatina vs 102/701 para placebo; HR 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/día de atorvastatina.

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

### Población pediátrica

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

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

La dosis inicial de atorvastatina fue de 5 mg al día en comprimidos masticables para la cohorte A y de 10 mg al día en una formulación de comprimidos en la cohorte B. La dosis de atorvastatina se podía doblar si un sujeto no había alcanzado el objetivo de C-LDL  $< 3,35$  mmol/l en la semana 4 y si atorvastatina era bien tolerada.

Los valores medios de C-LDL, CT, C VLDL y apolipoproteína B disminuyeron en la semana 2 en todos los sujetos. En el caso de los sujetos cuya dosis se dobló, se observaron disminuciones adicionales en tan solo 2 semanas, en la primera evaluación, tras el aumento de dosis. Las disminuciones porcentuales medias en los parámetros lipídicos fueron similares en ambas cohortes, con independencia de si los sujetos mantenían su dosis inicial o habían doblado su dosis inicial. En la semana 8, como media, el porcentaje de cambio desde la basal del C-LDL y CT fue de aproximadamente un 40 % y un 30 %, respectivamente, en todo el rango de exposiciones.

En un segundo estudio abierto con un solo grupo, se incluyó a 271 niños de ambos sexos de 6-15 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) que recibieron tratamiento con atorvastatina durante un máximo de tres años. La inclusión en el estudio requería HFHe confirmada y un nivel de C-LDL basal  $\geq 4$  mmol/L (aproximadamente 152 mg/dl). El estudio incluyó a 139 niños en estadio de desarrollo 1 de la clasificación de Tanner (oscilando generalmente entre 6 y 10 años). La dosis de atorvastatina (una vez al día) se inició con 5 mg (comprimido masticable) en niños de menos de 10 años. Los niños de 10 años o más iniciaron el tratamiento con 10 mg de atorvastatina (una vez al día). Todos los niños pudieron aumentar progresivamente sus dosis hasta 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 niños de 10 años o mayores fue de 23,9 mg.

La media (+/-DE) del valor basal de C-LDL fue de 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 (p. ej., estatura, 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 estatura, el peso, el IMC por edad o por sexo en ninguna visita.

TABLA 3. <u>Efectos hipolipemiantes de atorvastatina en chicos y chicas adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (mmol/L)</u>						
Momento 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 de baja densidad; C-HDL = colesterol de alta densidad; TG = triglicéridos; Apo B = apolipoproteína B; "Mes 36/FT" incluye los datos de la última visita de los sujetos que finalizaron su participación antes del momento temporal programado de 36 meses, así como los datos completos de 36 meses de los sujetos que completaron la participación de 36 meses; "\*\*"= N del mes 30 para este parámetro fue 207; "\*\*\*"= N inicial para este parámetro fue 270; "\*\*\*\*" = N del mes 36/FT para este parámetro fue 243; "#"=g/l para Apo B.

### Hipercolesterolemia familiar heterocigótica en pacientes pediátricos de 10 a 17 años

En un estudio doble ciego, controlado con placebo seguido de una fase abierta, se aleatorizaron 187 chicos y chicas postmenárquicas de 10 a 17 años (edad media 14,1 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HF) o hipercolesterolemia grave para recibir atorvastatina (n=140) o placebo (n=47) durante 26 semanas y, posteriormente, todos recibieron atorvastatina durante 26 semanas. La dosis de atorvastatina (una vez al día) fue de 10 mg durante las primeras 4 semanas y se aumentaba progresivamente hasta 20 mg si el nivel de C-LDL era >3,36 mmol/L. Atorvastatina redujo significativamente los niveles plasmáticos de C total, C-LDL, triglicéridos y apolipoproteína B durante la fase doble ciego de 26 semanas. El valor medio alcanzado de C-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 fase doble ciego de 26 semanas.

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

Un estudio de uso compasivo en pacientes con hipercolesterolemia grave (incluyendo la hipercolesterolemia homocigótica) incluyó 46 pacientes pediátricos tratados con atorvastatina a dosis

ajustada de acuerdo con la respuesta (algunos sujetos recibieron 80 mg de atorvastatina al día). El estudio duró 3 años: el colesterol LDL se redujo en un 36 %.

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

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

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Atorvastatina se absorbe rápidamente después de la administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) se produjeron en un plazo de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción con la dosis de atorvastatina. Tras la administración oral, los comprimidos recubiertos con película de atorvastatina tienen una biodisponibilidad de entre un 95 % y un 99 % en comparación con la solución oral. 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 al aclaramiento pre-sistémico en la mucosa gastrointestinal y/o el metabolismo hepático de primer paso.

### Distribución

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

### Biotransformación

Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P4503A4 a derivados orto- y parahidroxilados y a diversos productos de beta-oxidación. Además de otras vías, estos productos se metabolizan posteriormente a través de glucuronidación. In vitro, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto- y parahidroxilados es equivalente a la de la atorvastatina. Aproximadamente, un 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 después del metabolismo hepático y/o extrahepático. Sin embargo, atorvastatina no parece sufrir una recirculación enterohepática importante. La semivida de eliminación plasmática media de atorvastatina en humanos es de aproximadamente 14 horas. La semivida de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 20-30 horas, debido a la contribución 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. Atorvastatina también se identifica como un sustrato de los transportadores de eflujo, la

proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y la proteína de resistencia del 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 superiores en sujetos de edad avanzada sanos que en adultos jóvenes, mientras que los efectos en los lípidos fueron comparables a los observados en poblaciones de pacientes más jóvenes.

#### *Población pediátrica*

En un estudio abierto de 8 semanas, se trataron pacientes pediátricos (6-17 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica y C-LDL inicial  $\geq 4$  mmol/L, que se encontraban en el Estadio 1 de la clasificación de Tanner (N=15) y en el Estadio  $\geq 2$  de la clasificación de Tanner (N=24), con comprimidos masticables de 5 o 10 mg de atorvastatina o con comprimidos recubiertos con película de atorvastatina de 10 o 20 mg una vez al día, respectivamente.

El peso corporal fue la única covariable importante en el modelo FC de la población que recibió atorvastatina. El aclaramiento oral aparente de atorvastatina en sujetos pediátricos pareció similar al de los adultos cuando se ajustó alométricamente por peso corporal. Se observaron disminuciones uniformes en el C-LDL y el CT en todo el rango de exposición a atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina.

#### *Sexo*

Las concentraciones de atorvastatina y sus metabolitos activos en las mujeres difieren de las presentes en los hombres (en mujeres: la  $C_{\text{máx}}$  es aprox. un 20 % superior y la AUC es aprox. un 10 % inferior). Estas diferencias no tuvieron significación clínica, lo que generó que no hubiera diferencias clínicamente significativas en los efectos sobre los lípidos entre hombres y mujeres.

#### *Insuficiencia renal*

La enfermedad renal no tuvo ninguna influencia sobre las concentraciones plasmática de atorvastatina y sus metabolitos activos, ni sobre sus efectos sobre los lípidos.

#### *Insuficiencia hepática*

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos aumentan notablemente (aprox. 16 veces la  $C_{\text{máx}}$  y aprox. 11 veces el AUC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Child-Pugh B).

#### *Polimorfismo SLC1B1*

La absorción hepática de todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo atorvastatina, involucra al transportador OATP1B1. En pacientes con polimorfismo SLC1B1, existe un riesgo de una mayor exposición a atorvastatina, que puede generar un mayor riesgo de rabdomiólisis (ver sección 4.4). El polimorfismo en el gen que codifica el OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC) se asocia con una exposición a

atorvastatina 2,4 veces mayor (ABC) que en los individuos sin esta variante genotípica (c.521TT). También es posible una absorción hepática alterada genéticamente de atorvastatina en estos pacientes.

Se desconocen las posibles consecuencias para la eficacia.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Atorvastatina fue negativa para el potencial mutágeno y clastogénico en una batería de 4 estudios in vitro y un estudio in vivo.

No se observó que atorvastatina fuese carcinogénica en ratas, pero dosis elevadas en ratones (que dieron lugar a 6-11 veces el AUC 0-24 h alcanzada en humanos con la dosis más alta recomendada) generaron adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras.

Existen evidencias a partir de los estudios experimentales con animales que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden afectar al desarrollo de los embriones o de los fetos. En ratas, conejos y perros, atorvastatina no tuvo ningún efecto en la fertilidad y no fue teratógena; sin embargo, en dosis tóxicas para la madre se observó toxicidad fetal en ratas y conejos. El desarrollo de las camadas de ratas se retrasó y la supervivencia post-natal se redujo durante la exposición de las madres a altas dosis de atorvastatina.

En ratas, existen evidencias de transferencia placentaria. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son similares a las de la leche.

Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido:

Carbonato de calcio, E170  
Lactosa monohidrato,  
Celulosa microcristalina, E460  
Croscarmelosa sódica  
Polisorbato 80  
Hidroxipropilcelulosa, E463  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento de película:

Hipromelosa, E464  
Macrogol, E1521  
Dióxido de titanio, E171  
Talco, E553b

### 6.2. Incompatibilidades

No procede

### **6.3. Periodo de validez**

3 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

#### Blísteres:

Los blísteres Alu/Alu contienen 28 comprimidos recubiertos con película.

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

Ninguna especial

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

OPKO Health Spain S.L.U  
Plaza Europa 13-15, 08908  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)  
España

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

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

Septiembre 2023

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

Noviembre 2023 La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)