

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atorvastatina Apotex 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Atorvastatina Apotex 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Atorvastatina Apotex 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Atorvastatina Apotex 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

*Atorvastatina Apotex 10 mg comprimidos recubiertos con película:* Cada comprimido recubierto con película contiene una cantidad de atorvastatina cálcica (solvato de propilenglicol) equivalente a 10 mg de atorvastatina.

*Atorvastatina Apotex 20 mg comprimidos recubiertos con película:* Cada comprimido recubierto con película contiene una cantidad de atorvastatina cálcica (solvato del propilenglicol) equivalente a 20 mg de atorvastatina.

*Atorvastatina Apotex 40 mg comprimidos recubiertos con película:* Cada comprimido recubierto con película contiene una cantidad de atorvastatina cálcica (solvato del propilenglicol) equivalente a 40 mg de atorvastatina.

*Atorvastatina Apotex 80 mg comprimidos recubiertos con película:* Cada comprimido recubierto con película contiene una cantidad de atorvastatina cálcica (solvato del propilenglicol) equivalente a 80 mg de atorvastatina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

*Atorvastatina Apotex 10 mg comprimidos recubiertos con película:* comprimidos recubiertos con película de color blanco a blanquecino y forma ovalada biconvexa, con "APO" grabado en una cara y "A10" en la otra.

*Atorvastatina Apotex 20 mg comprimidos recubiertos con película:* comprimidos recubiertos con película de color blanco a blanquecino y forma ovalada biconvexa, con "APO" grabado en una cara y "ATV20" en la otra.

*Atorvastatina Apotex 40 mg comprimidos recubiertos con película:* comprimidos recubiertos con película de color blanco a blanquecino y forma ovalada biconvexa, con "APO" grabado en una cara y "ATV40" en la otra.

*Atorvastatina Apotex 80 mg comprimidos recubiertos con película:* comprimidos recubiertos con película de color blanco a blanquecino y forma ovalada biconvexa, con "APO" grabado en una cara y "ATV80" en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Hipercolesterolemia

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

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

#### Prevención de la enfermedad cardiovascular

Prevención de acontecimientos cardiovasculares en adultos considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular (ver sección 5.1), como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

### **4.2. Posología y forma de administración**

#### 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 ella durante el tratamiento con atorvastatina.

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

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

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

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

#### Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

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

#### Hipercolesterolemia familiar homocigótica

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

La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día (ver sección 5.1). A atorvastatina debe utilizarse en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) en estos pacientes o si no se dispone de estos tratamientos.

#### Prevención de la enfermedad cardiovascular

En los estudios de prevención primaria la dosis fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales.

#### Pacientes con insuficiencia renal

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

#### Pacientes con insuficiencia hepática

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

### Pacientes de edad avanzada

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

### Población pediátrica

#### *Hipercolesterolemia:*

El uso en pediatría solo se debe realizar por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser re-evaluados de forma periódica para verificar su progreso.

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

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

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

#### *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).

### Forma de administración

Atorvastatina se administra por vía oral. La dosis diaria de atorvastatina se toma en una única toma y se puede administrar a cualquier hora con o sin comida.

### **4.3. Contraindicaciones**

Atorvastatina está contraindicada:

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

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

##### Efectos hepáticos

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de atorvastatina (ver sección 4.8).

Atorvastatina debe utilizarse con precaución a pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

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

En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento (ver sección 5.1).

##### Efectos en el músculo esquelético

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

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 quinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

##### Antes de comenzar el tratamiento

Atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiólisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias
- Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol
- En ancianos (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiólisis
- Situaciones en las que se puede producir un aumento de los niveles plasmáticos, como interacciones (ver sección 4.5) y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas (ver sección 5.2).

En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente.

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

### Determinación de la creatina quinasa

Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

### Durante el tratamiento

- Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompañan de fiebre y malestar
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir
- En los casos en que los síntomas sean severos y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados  $\leq$  5 veces el valor máximo de normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente.
- Debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha rabdomiólisis.

### Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir etc.). El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado, 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 deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen), en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes (ver sección 4.5).

Atorvastatina no debe co-administrarse con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días después de la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que se considere esencial el uso de ácido fusídico sistémico, se debe suspender el tratamiento con la estatina mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Ha habido informes de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que estaban recibiendo esta combinación (ver sección 4.5).

El paciente debe ser informado de que debe acudir inmediatamente al médico si experimentan algún síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular.

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

En circunstancias excepcionales, cuando se necesite una administración sistémica prolongada de ácido fusídico, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de que la administración conjunta de atorvastatina y ácido fusídico sólo debe considerarse caso por caso y bajo 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, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso (ver sección 4.8).

#### Enfermedad pulmonar intersticial

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

#### Diabetes Mellitus

Existen evidencias de que las estatinas aumentan la concentración de glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de padecer diabetes en el futuro, pueden producir hiperglucemia por lo que sería apropiado un tratamiento de prevención de la diabetes.

Este riesgo, sin embargo, se ve compensado por la reducción del riesgo vascular con estatinas y por lo tanto no debe ser una razón para suspender el tratamiento con las estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC >30 Kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión arterial) deben ser monitorizados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo a las directrices nacionales.

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

#### Efecto de medicamentos administrados concomitantemente con atorvastatina

Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de 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).

#### Inhibidores de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina (ver Tabla 1 y la información específica a continuación). Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC (por ejemplo, elbasvir/grazoprevir) e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de dosis inicial y máxima inferiores de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente (ver Tabla 1).



Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver Tabla 1). Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

#### Inductores de la CYP3A4

La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, no obstante, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes.

#### Inhibidores de 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. Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia (ver Tabla 1).

#### Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco

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

#### Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiolísis. El riesgo de esos acontecimientos puede por tanto estar aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes.

#### Colestipol

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (proporción de concentración de atorvastatina: 0,74) cuando colestipol se administró junto con Prevencor. No obstante, los

efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente Prevencor y colestipol que cuando los fármacos se administraron por separado.

### Ácido fusídico

El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede verse aumentado por la administración concomitante de ácido fusídico con estatinas.

El mecanismo de esta interacción (si se trata de un mecanismo farmacodinámico, farmacocinético o ambos) no se conoce aún. Se han comunicado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que reciben esta combinación.

En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con simvastatina debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico (ver también sección 4.4).

### Colchicina

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

### Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes

#### Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentaron ligeramente. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

#### Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol.

#### Warfarina

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

#### 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.

### Interacciones farmacológicas

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

Medicamento administrado concomitantemente y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio en el AUC <sup>&amp;</sup>	Recomendación clínica <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días del 14 al 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	↑ 9,4 veces	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, no superar los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Telaprevir 750 mg c8h, 10 días	20 mg, SD	↑ 7,9 veces	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg OD durante 28 días	↑ 8,7 veces	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg OD durante 4 días	↑ 5,9 veces	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Claritromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg OD durante 8 días	↑ 4,4 veces	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID los días 5-7, aumentar a 400 mg BID el día 8), días 4-18, 30 min después de la dosis de atorvastatina	40 mg OD durante 4 días	↑ 3,9 veces	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg OD durante 4 días	↑ 3,4 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	10 mg OD durante	↑ 2,3 veces	

BID, 14 días	4 días		
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 28 días	↑ 1,74 veces <sup>^</sup>	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% <sup>^</sup>	Se recomienda la dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, SD	↑ 18%	Sin recomendación específica.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg OD durante 2 semanas	↓ menos del 0% <sup>^</sup>	Sin recomendación específica.
Colestipol 10 g BID durante 28 semanas	40 g OD durante 28 semanas	↓ 26% <sup>**</sup>	Sin recomendación específica.
Suspensión antiácida de hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml QID, 17 días	10 mg OD durante 15 días	↓ 34% <sup>^</sup>	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	↑ 12%	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.
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40mg SD	↑ 2,3 veces	Se recomienda la dosis inicial más baja y la monitorización de estos pacientes. La dosis de

			atorvastatina no debe exceder la dosis diaria de 20 mg durante la coadministración con boceprevir
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)
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.

& 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). HMG-CoA reductasa 1,3 veces.

^ Actividad total equivalente de atorvastatina

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

Aumento indicado como “↑”, reducción como “↓”

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

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

Atorvastatina y régimen posológico	Medicamentos administrados concomitantemente		
	Medicamento/Dosis (mg)	Cambio en AUC <sup>&amp;</sup>	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 - noretindrona 1 mg - etinil estradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Sin recomendación específica.
80 mg OD	* Fenazona, 600 mg SD	↑ 3%	Sin recomendación específica.

durante 15 días			
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 días	↑ 8%	Sin recomendación específica.
10 mg, OD durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	↓ 27%	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, durante 14 días	↓ 1	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, BID = dos veces al día.

### Población pediátrica

Sólo 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

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

### Mujeres en edad fértil

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

### Embarazo

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

El tratamiento de la madre con atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato que es un precursor en la biosíntesis del colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico y normalmente la interrupción del tratamiento hipolipemiante durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria.

Por esta razón, no se debe utilizar atorvastatina en mujeres embarazadas, que intentan quedarse embarazadas o sospechan que pudieran estarlo. El tratamiento con atorvastatina debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada (ver sección 4.3).

### Lactancia

Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos se excretan a través de la leche humana. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos eran similares a las encontradas en la leche (ver sección 5.3). Debido a su potencial para causar graves reacciones adversas, las mujeres que

reciban atorvastatina no deben amamantar a sus hijos (ver sección 4.3). Atorvastatina está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

### Fertilidad

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

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

Atorvastatina tiene un efecto insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

En la base de datos de los ensayos clínicos de atorvastatina controlados con placebo, que incluyen 16.066 pacientes (8.755 con atorvastatina vs. 7.311 con placebo), tratados durante un periodo medio de 53 semanas, un 5,2% de los pacientes tratados con atorvastatina abandonaron el tratamiento a causa de los efectos secundarios en comparación con un 4,0% de los pacientes tratados con placebo.

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

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $\leq 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### Infecciones e infestaciones

Frecuente: nasofaringitis.

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raro: trombocitopenia.

#### Trastornos del sistema inmune

Frecuente: reacciones alérgicas.

Muy raro: anafilaxia.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: hiperglucemia.

Poco frecuente: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia.

#### Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: pesadillas, insomnio.

#### Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: cefalea.

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

Raro: neuropatía periférica.

#### Trastornos oculares

Poco frecuente: visión borrosa.

Rara: alteración visual.

#### Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: acúfenos.

Muy raros: pérdida de audición.

### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: dolor faringolaríngeo, epistaxis.

### Trastornos gastrointestinales

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

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

### Trastornos hepato-biliares

Poco frecuentes: hepatitis.

Raras: colestasis.

Muy raras: insuficiencia hepática.

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Rara: edema angioneurótico, dermatitis bullosa (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica)

### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

Poco frecuente: dolor de cuello, fatiga muscular.

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

Muy raras: síndrome tipo lupus

Frecuencia no conocida: miopatía necrotizante mediada por el sistema inmune (ver sección 4).

### Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: ginecomastia.

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

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

### Exploraciones complementarias

Frecuente: test de función hepática anormal, niveles elevados de creatina quinasa en sangre.

Poco frecuente: test de glóbulos blancos en orina positivo.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes que recibían atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes que recibían atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (> 3 veces por encima del valor máximo de normalidad) de las transaminasas séricas. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

En ensayos clínicos, al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, un 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina presentaron niveles elevados de creatina quinasa en suero 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron incrementos en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad (ver sección 4.4).

### Población pediátrica

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



desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de la atorvastatina en pacientes adultos.

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

Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Excepcionalmente casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento a largo plazo (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, IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, 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, [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

### **4.9. Sobredosis**

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben realizarse pruebas de función hepática y monitorizar los niveles séricos de CK. Debido a la elevada unión de atorvastatina a las proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis aumente de forma significativa el aclaramiento de atorvastatina.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

Código ATC: C10AA05

Atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima responsable de la conversión del 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A a 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 de colesterol y aumentando el número de receptores hepáticos para la LDL en la superficie celular, lo que da lugar a un incremento de la absorción y el catabolismo de las LDL.

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

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

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

### Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Se incluyeron 355 pacientes en un estudio de uso compasivo, abierto, multicéntrico de 8 semanas con una fase de extensión abierta de longitud variable, de ellos 89 fueron identificados como pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica. De esos 89 pacientes, el porcentaje medio de reducción del colesterol LDL fue de aproximadamente un 20%. Atorvastatina se administró a dosis de hasta 80 mg/día.

### Arteriosclerosis

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 hipolipemiente estándar con 40 mg de pravastatina en pacientes con enfermedad coronaria, mediante ultrasonografía intravascular (IVUS) realizada durante la angiografía. En este estudio aleatorizado, dobleciego, multicéntrico y controlado se realizó una IVUS a 502 pacientes antes de iniciar el tratamiento y otra a los 18 meses. En el grupo de atorvastatina (n = 253) no hubo progresión de la arteriosclerosis.

El porcentaje medio de cambio en volumen total de ateroma respecto a los valores basales (variable principal de evaluación) fue de -0,4% (p = 0,98) en el grupo de atorvastatina y de +2,7% (p = 0,001) en el grupo de pravastatina (n = 249). Estos efectos de atorvastatina fueron estadísticamente significativos (p = 0,02) cuando se comparan con los de pravastatina. En este estudio no se investigó el efecto del tratamiento hipolipemiente 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  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$  30), desde el valor basal de 3,89 mmol/L  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  28), y en el grupo de pravastatina, el C-LDL se redujo hasta una media de 2,85 mmol/L  $\pm$  0,7 (110 mg/dl  $\pm$  26), desde el valor basal de 3,89 mmol/L  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  26) (p < 0,0001). Atorvastatina también redujo de forma significativa la media de colesterol total 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 apolipoproteína B un 39,1% (pravastatina: -22,0 %, p < 0,0001). Atorvastatina aumentó la media de c-HDL un 2,9% (pravastatina: +5,6%, p = NS). Hubo una reducción media del 36,4% de la PCR en el grupo de atorvastatina frente al 5,2 % en el grupo de pravastatina (p < 0,0001).

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

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

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

### Síndrome coronario agudo

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

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

### Prevención de la enfermedad cardiovascular

Se evaluó el efecto de atorvastatina sobre la enfermedad coronaria mortal y no mortal en la rama lipídica del Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-LLA) un estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo. Los pacientes eran hipertensos con edades comprendidas entre 40 y 79 años, sin antecedentes previos de infarto ni de angina tratada y con niveles de C-total  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Todos los pacientes presentaban al menos 3 de los siguientes factores de riesgo cardiovasculares predefinidos: sexo masculino, edad  $\geq 55$  años, tabaquismo, diabetes, antecedentes de cardiopatía (CC) coronaria en un familiar de primer grado, índice CT:C-HDL  $> 6$ , enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, acontecimiento cerebrovascular previo, anomalía 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 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 absoluto <sup>1</sup> (%)	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

<sup>1</sup> Basada 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 en los pacientes tratados con atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17),  $p = 0,287$ ).

También se evaluó el efecto de atorvastatina sobre la enfermedad cardiovascular mortal y no mortal en el estudio aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico, controlado con placebo, el Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) en pacientes con diabetes tipo 2 de edades comprendidas entre 40 y 75 años, sin antecedentes previos de enfermedad cardiovascular y con un C-LDL  $\leq 4,14$  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 actual, retinopatía, microalbuminuria o macroalbuminuria.

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

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

Acontecimiento	Reducción del riesgo relativo (%)	Nº Acontecimientos (Atorvastatina vs placebo)	Reducción del riesgo absoluto <sup>1</sup> (%)	Valor de p
Acontecimientos cardiovasculares mayores (IAM mortal y no mortal, IAM silente, muerte por CC aguda, angina inestable, CABG, PTCA, revascularización, ictus)	37%	83 vs 127	3,2%	0,0010
IM (IM mortal y no mortal, IM silente)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
Ictus (mortal y no mortal)	48%	21 vs 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup> Basada en la diferencia entre las tasas brutas de acontecimientos sobre un periodo medio de seguimiento medio de 3,9 años.

IMA = infarto agudo de miocardio; CABG = injerto de derivación de arteria coronaria; CC = cardiopatía coronaria; IM = infarto de miocardio; PTCA = angioplastia coronaria transluminal percutánea

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

### Ictus recurrente

En el estudio de prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL), se evaluó el efecto sobre el ictus de 80 mg de atorvastatina al día o placebo en 4.731 pacientes 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 un nivel basal medio de LDL de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). La media de C-LDL fue de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) durante el tratamiento con atorvastatina y 129 mg/dl (3,3 mmol/l) durante el tratamiento con placebo. La media de seguimiento fue 4,9 años.

Atorvastatina 80 mg redujo en un 15% el riesgo de la variable primaria de ictus mortal o no mortal (RR 0,85; IC del 95%, 0,72-1,00;  $p = 0,05$  ó 0,84; IC de 95%, 0,71 - 0,99;  $p = 0,03$  después del ajuste a factores

basales), comparado con placebo. La mortalidad fue del 9,1% (216/2.365) para atorvastatina frente a 8,9% (211/2.366) para placebo.

En un análisis post-hoc, atorvastatina 80 mg redujo la incidencia de ictus isquémico (218/2.365, 9,2% vs 274/2.366, 11,6%,  $p = 0,01$ ) e incrementó la incidencia de ictus hemorrágico (55/2.365, 2,3% vs 33/2.366, 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 a 2/48 para placebo; RR 4,06; IC del 95% 0,84-19,57) y el riesgo de ictus isquémico fue similar entre grupos (3/45 para atorvastatina versus 2/48 para placebo; RR 1,64; IC del 95%, 0,27-9,82).
- El riesgo de ictus hemorrágico fue mayor en pacientes que entraron en el estudio con infarto lacunar previo (20/708 para atorvastatina frente a 4/701 para placebo; RR 4,99; IC del 95%, 1,71-14,61), pero el riesgo de ictus isquémico también estaba disminuido en estos pacientes (79/708 para atorvastatina frente a 102/701 para placebo; RR 0,76; IC del 95%, 0,57-1,02). Es posible que el riesgo neto de ictus hemorrágico esté aumentado en pacientes con infarto lacunar previo tratados con atorvastatina 80 mg/día.

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

## Población pediátrica

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

Se llevó a cabo un estudio abierto, de 8 semanas, abierto para evaluar la farmacocinética, farmacodinamia y la seguridad y tolerabilidad de atorvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota confirmada genéticamente y unos niveles basales de C-LDL  $\geq 4$  mmol/L. Se incluyeron un total de 39 niños y adolescentes, de 6 a 17 años. La cohorte A incluyó 15 niños, de 6 a 12 años que se encontraban en Estadio 1 de la clasificación de Tanner. La cohorte B incluyó 24 niños, de 10 a 17 años que se encontraban en 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 para la Cohorte B. Se permitía doblar la dosis de atorvastatina si el sujeto no alcanzaba el objetivo de C-LDL  $< 3,35$  mmol/L en la Semana 4 y si atorvastatina era bien tolerada.

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

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



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

Los datos concuerdan con la falta de efecto del medicamento en cualquiera de los parámetros de crecimiento y desarrollo (es decir, altura, peso, IMC, clasificación de Tanner y evaluación del investigador sobre la madurez y el desarrollo general) en niños y adolescentes con HFHe que recibieron tratamiento con 21 de 25 atorvastatina durante los 3 años del estudio. No hubo ningún efecto del medicamento según la evaluación del investigador sobre la altura, peso o IMC independientemente de la edad o el sexo en ninguna visita

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

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

CT = colesterol total; C-LDL = colesterol 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 dejaron de participar antes del punto temporal programado de 36 meses, así como los datos completos de 36 meses de los sujetos que completaron la participación de 36 meses; “\*” = N para este parámetro en el mes 30 fue 207; “\*\*” = N para este parámetro en el valor basal fue 270; “\*\*\*” = N para este parámetro en el mes 36/FT fue 243; “#” = g/l de Apo B..

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

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

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

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



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

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

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) se alcanzan al cabo de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción con la dosis de atorvastatina. Tras su administración oral, los comprimidos recubiertos de atorvastatina tienen una biodisponibilidad relativa 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. Atorvastatina se une a las proteínas plasmáticas en  $\geq 98$  %.

### Biotransformación

Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 a sus derivados orto-y parahidroxilados y distintos productos de la beta-oxidación. A parte de utilizar otras rutas metabólicas, estos productos son posteriormente metabolizados mediante glucuronidación. In vitro, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto-y parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa circulante se atribuye a los metabolitos activos.

### Excreción

Atorvastatina se elimina principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, atorvastatina no parece sufrir una recirculación enterohepática significativa. La semivida de eliminación plasmática de atorvastatina en el hombre es de aproximadamente 14 horas. La semivida de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 20 a 30 horas debido al efecto de los metabolitos activos.

Atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de los transportadores de eflujo, la 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

**Edad avanzada:** Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son mayores en los ancianos sanos que en los adultos jóvenes, mientras que los efectos sobre los lípidos fueron comparables a los observados en poblaciones de pacientes más jóvenes.

**Población pediátrica:** En un estudio abierto de 8 semanas, se trataron pacientes pediátricos (6-17 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota y con un C-LDL basal  $\geq 4$  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 ó 10 mg o con comprimidos recubiertos con película de 10 ó 20 mg de atorvastatina una vez al día, respectivamente. El peso corporal era la única covariable significativa en el modelo farmacocinético poblacional de atorvastatina. El aclaramiento oral aparente de atorvastatina en los sujetos pediátricos parecía ser similar al de los adultos cuando se escalaba alométricamente por peso corporal. Se observaron reducciones concordantes en el C-LDL y CT en todo el rango de exposición a atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina

**Sexo:** Las concentraciones de atorvastatina y sus metabolitos activos en mujeres difieren de las observadas en hombres (aproximadamente la  $C_{max}$  es un 20% mayor y la AUC un 10% inferior, en mujeres). Estas diferencias entre hombres y mujeres no fueron clínicamente significativas, ni produjeron diferencias clínicamente significativas en los efectos sobre los lípidos.

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

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

**Polimorfismo SLOC1B1:** La absorción hepática de todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa incluyendo atorvastatina, implica al transportador OATP1B1. En pacientes con polimorfismo SLOC1B1 existe el riesgo de un aumento en la exposición a atorvastatina, que puede llevar a un riesgo aumentado de rabiomilosis (ver sección 4.4). El polimorfismo en el gen que codifica el OATP1B1 (SLOC1B1 c.521CC) está asociado con una exposición a atorvastatina 2,4-veces superior (AUC) que en individuos sin esta variante genotípica (c.521TT). También es posible una absorción genéticamente alterada de atorvastatina en estos pacientes. Se desconocen las posibles consecuencias.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Atorvastatina fue negativa en el potencial mutagénico y clastogénico en una batería de 4 estudios in vitro y en un estudio in vivo. Atorvastatina no fue carcinogénica en ratas, pero dosis elevadas en ratones (resultante en 6-11 veces el AUC 0-24h alcanzado en humanos con la dosis más alta recomendada) mostró adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras. Existe evidencia a partir de los estudios experimentales en animales que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden afectar el desarrollo embrionario o fetal. En ratas, conejos y perros atorvastatina no tuvo efecto sobre la fertilidad, ni resultó teratogénica, no obstante, con dosis tóxicas para las madres se observó toxicidad fetal en ratas y conejos. El desarrollo de las camadas de ratas se retrasó y se redujo la supervivencia post-natal durante la exposición de las madres a dosis altas de atorvastatina. En ratas existe evidencia de transferencia placentaria. En ratas las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son similares a las de la leche. Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

**Núcleo del comprimido:**

Acetato de calcio

Celulosa microcristalina (E460)

Dióxido de silicio coloidal  
Croscarmelosa de sodio  
Estearato de magnesio (E-572)  
Carbonato de sodio anhidro

Cubierta del comprimido:  
Hidroxipropilcelulosa (E-463)  
Hipromelosa (E-464)  
Polietilenglicol 8000 (Macrogol 8000)  
Dióxido de titanio (E171)

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

Blister: 24 meses.  
Frasco con 30 comprimidos (todas las dosis): 24 meses  
Frasco con 90 ó 100 comprimidos (solo para la dosis de 80 mg): 18 meses

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura para su conservación.

Blíster: Conservar el medicamento en el embalaje original para protegerlo de la humedad.  
Frascos: Mantener el frasco de plástico herméticamente cerrado para protegerlo de la humedad.

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

Blíster de aluminio-poliamida orientada (OPA)-PVC/aluminio de 7, 10, 28, 30, 60, 98 y 500 comprimidos.  
Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) de 30, 90 y 100 comprimidos, con tapón de polipropileno y recubrimiento de polietileno de baja densidad (LDPE).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

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

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2,  
2333 CN Leiden Países Bajos

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

Atorvastatina Apotex 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71.904  
Atorvastatina Apotex 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71.905  
Atorvastatina Apotex 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71.906  
Atorvastatina Apotex 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71.907

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

Mayo 2010

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