

**Modificaciones de la información de los medicamentos autorizados por
procedimiento nacional que contienen ATORVASTATINA (PSUSA)**

Fecha de publicación: 27-07-2018

Tipo de variación:

- **Procedimiento nacional/reconocimiento mutuo/descentralizado.-**
 - **PSUSA: C.I.3.a (IAin)**
 - **SEÑAL: C.I.z (IAin)**

En el caso en que los textos a modificar deban adaptarse y no sean de aplicación directa, la variación será tipo IB (C.I.3.z-PSUSA/C.I.z-SEÑALES)

En caso de duda, para más información, consultar CMDh/132/2009/Rev.49, o futuras actualizaciones.

Fecha de implementación: 10-10-2018

La variación deberá presentarse sobre la ficha técnica y prospecto actualmente autorizados y no podrán incluirse otras modificaciones de formato o contenido de la ficha técnica y prospecto que las indicadas a continuación.

Solo se admite adaptación a QRD en las variaciones tipo IB, en las variaciones IAin, no se admiten cambios por QRD salvo los indicados en la nota publicada por el CMDh REF: CMDh/345/2016 y sus futuras actualizaciones.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones correspondientes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

4.2 Posología y forma de administración

Posología

[...]

Administración concomitante con otros medicamentos

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

4.3 Contraindicaciones

Atorvastatina está contraindicada en pacientes:

[...]

- **tratados con los antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir**



4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El riesgo de rabdomiolisis 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 se puede incrementar, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibríco, **antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC)** (boceprevir, **telaprevir, elbasvir/grazoprevir**), eritromicina, niacina, **o** ezetimiba, ~~telaprevir o tipranavir y ritonavir combinados~~. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen), en lugar de estos medicamentos.

[...]

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de los medicamentos administrados de forma concomitante 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 esta 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). ~~Atorvastatina se metaboliza por la vía del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es sustrato de las proteínas transportadoras, como por ejemplo, el transportador hepático OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibríco 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).

[...]



Inhibidores de las proteínas transportadoras 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).

[...]

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

Medicamento administrado de forma concomitante y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción del ABC ^{&}	Recomendación clínica [#]

[...]

<u>Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 días</u>	<u>10 mg OD durante 7 días</u>	<u>8,3</u>	<u>La administración concomitante con medicamentos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver sección 4.3).</u>
---	---	-------------------	---

[...]

<u>Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 días</u>	<u>10 mg SD</u>	<u>1,95</u>	<u>La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir.</u>
---	------------------------	--------------------	---

[...]

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Eliminación

[...]



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.

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar atorvastatina

No tome Atorvastatina:

- **si usa la combinación de glecaprevir/pibrentasvir para el tratamiento de la hepatitis C.**

[...]

Uso de atorvastatina con otros medicamentos

- Algunos medicamentos empleados para el tratamiento de la hepatitis C, como telaprevir, **boceprevir y la combinación de elbasvir/grazoprevir.**
- Otros medicamentos que se sabe que interaccionan con { nombre (de fantasía) } incluyen: ezetimiba (que reduce el colesterol), warfarina (que reduce la coagulación sanguínea), anticonceptivos orales, estiripentol (anticonvulsivo para tratar la epilepsia), cimetidina (utilizada para el ardor de estómago y úlcera péptica), fenazona (un analgésico), colchicina (utilizada para el tratamiento de la gota); **y** antiácidos (productos para la indigestión que contienen aluminio o magnesio) ~~y boceprevir (utilizado para el tratamiento de enfermedades hepáticas como la hepatitis C).~~

La Información relativa a medicamentos centralizados se encuentra en el siguiente link:

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh_others.htm