

ATORVASTATINA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atorvastatina 10 mg Comprimidos (tabletas) Recubiertos

Atorvastatina 20 mg Comprimidos (tabletas) Recubiertos

Atorvastatina 40 mg Comprimidos (tabletas) Recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Atorvastatina 10 mg:

Cada comprimido (tableta) recubierto contiene

Atorvastatina cálcica equivalente a atorvastatina base 10 mg

Excipientes c.s.

Atorvastatina 20 mg:

Cada comprimido (tableta) recubierto contiene

Atorvastatina cálcica equivalente a atorvastatina base 20 mg

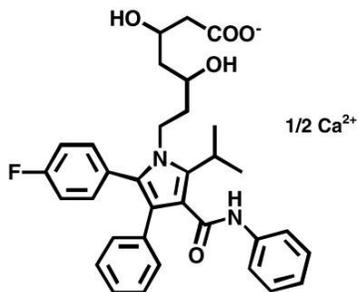
Excipientes c.s.

Atorvastatina 40 mg:

Cada comprimido (tableta) recubierto:

Atorvastatina cálcica equivalente a atorvastatina base 40 mg

Excipientes c.s.



Atorvastatin calcium

Ácido [R-(R*, R*)]-2-(4-fluorofenil)-beta, delta-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[[fenilamino) carbonil]-1H-porrol-1-heptanoico, sal de calcio

3. FORMA FARMACÉUTICA

Atorvastatina está disponible en forma de comprimidos (tabletas) recubiertos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia

Atorvastatina está indicada como tratamiento adicional a la dieta en la reducción de niveles elevados de colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL), apoproteína 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 Fredrickson), 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

Vía 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.

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

Hipercolesterolemia familiar 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

La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día. 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

La dosis recomendada es 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

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

Uso en 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.

Uso en pediatría

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 a partir de los 10 años, es de 10 mg al día, con ajuste de dosis hasta 20 mg al día. El ajuste de la dosis se debe realizar de acuerdo con la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos. Es limitada la información de seguridad para pacientes pediátricos tratados con dosis superiores a 20 mg, correspondiente a aproximadamente 0,5 mg/kg.

Se dispone de escasa experiencia en niños entre 6-10 años (ver sección [5.1](#)). Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes menores de 10 años.

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

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda sobre la administración.

4.3. Contraindicaciones

Atorvastatina está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los componentes.
- Enfermedad hepática o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de 3 veces el límite normal superior.)
- Embarazo
- Lactancia

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazada.

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](#)).

Utilícese con precaución en pacientes con historia de enfermedad hepática o de consumo importante de alcohol.

Efectos en el músculo esquelético

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

Antes de comenzar el tratamiento

Atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiolisis. 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 rabdomiolisis
- Situaciones en las que se puede producir un aumento en 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 creatinina

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

Durante el tratamiento

- Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar.
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir.
- En los casos en los que los síntomas sean severos y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados ≤ 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 rhabdomiolisis

Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rhabdomiolisis 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, etc). El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibrico, boceprevir, eritromicina, niacina y ezetimiba. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interactúen), en lugar de estos medicamentos.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o tras el tratamiento con estatinas, entre las que se incluye la atorvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y elevación de la creatinina en el suero, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

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](#)).

No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por tanto puede considerarse la interrupción temporal del tratamiento con atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico (ver sección [4.5](#)).

Uso en pediatría:

No se ha establecido la seguridad en el desarrollo en la población pediátrica (ver sección 4.8)

Enfermedad pulmonar intersticial

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

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Excipientes

Atorvastatina contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de medicamentos administrados concomitantemente con atorvastatina

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 fibrótico 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 e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de dosis inicial y máxima inferiores de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente (ver Tabla 1).

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

Inductores de la CYP3A4

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

Inhibidores de las proteínas transportadoras

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 estos acontecimientos puede aumentar con la

administración concomitante de derivados del ácido fíbrico 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 rabdomiolisis. El riesgo de esos acontecimientos puede por tanto estar aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes.

Colestipol

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (aproximadamente un 25%) cuando colestipol se administró junto con Atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente Atorvastatina y colestipol que cuando los fármacos se administraron por separado.

Ácido fusídico

No se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y el ácido fusídico. Como con otras estatinas, en la experiencia pos-comercialización cuando atorvastatina y ácido fusídico se han administrado concomitantemente, se han notificado acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiolisis. Se desconoce el mecanismo de esa interacción. Debe monitorizarse cuidadosamente a los pacientes y podría ser adecuada la interrupción del tratamiento con atorvastatina.

Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes

Digoxina

Cuando se administran conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentan 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

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:

No se conoce el grado de las interacciones en la población pediátrica. Para la población pediátrica se deben tener en cuenta las interacciones anteriormente mencionadas en adultos y las advertencias de la sección [4.4](#).

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

Medicamento administrado concomitantemente y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio en el AUC ^{&}	Recomendación clínica [#]
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días del 14 al 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	↑9,4 veces	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, no superar los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg OD durante 28 días	↑8,7 veces	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg OD durante 4 días	↑5,9 veces	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Claritromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg OD durante 8 días	↑4,4 veces	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID los días 5-7, aumentar a 400 mg BID el día 8), días 5-18, 30 min después de la dosis de atorvastatina	40 mg OD durante 4 días	↑3,9 veces	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg OD durante 4 días	↑3,3 veces	
Itraconazol 200 mg OD, 4 días	40 mg SD	↑3,3 veces	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 4 días	↑2,5 veces	Sin recomendación específica.
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 4 días	↑2,3 veces	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 28 días	↑1,7 Veces [^]	
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 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.

Medicamento administrado concomitantemente y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio en el AUC ^{&}	Recomendación clínica [#]
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	10 mg, SD	↑33% [^]	Se recomienda la dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, SD	↑18%	Sin recomendación específica.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg OD durante 4 semanas	↓menos del 1% [^]	Sin recomendación específica.
Suspensión antiácida de hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml QID, 2 semanas	10 mg OD durante 4 semanas	↓35% [^]	Sin recomendación específica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 días	10 mg durante 3	↓41%	Sin recomendación específica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 días (administración concomitante)	40 mg SD	↑30%	Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, con monitorización clínica.
Rifampicina 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 atorvastatina inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg SD	↑2,3 veces	Se recomienda una dosis de inicio inferior y la monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe superar una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con boceprevir.

[&]Los datos indicados como un cambio de x-veces representan la relación simple entre la administración concomitante y atorvastatina sola (es decir, 1-vez = sin cambio). Los datos dados como % representan el % de diferencia frente a atorvastatina sola (es decir, 0% = sin cambio).

[#]Ver la significación clínica en las secciones 4.4 y 4.5.

*Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos metabolizados por el CYP3A4. La ingesta de un vaso de 240 ml de zumo de pomelo también produjo una reducción del AUC del 20,4% del metabolito activo ortohidroxi. Grandes cantidades de zumo de pomelo (más de 1,2 l al día durante 5 días) aumentaron el AUC de atorvastatina 2,5 veces y el AUC de la fracción activa (atorvastatina y metabolitos).

[^]Actividad total equivalente de atorvastatina

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

OD = una vez al día; SD = dosis única; BID = dos veces al día; 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 ^{&}	Recomendación clínica

Atorvastatina y regimen posológico	Medicamentos administrados concomitantemente		
	Medicamento/Dosis (mg)	Cambio en AUC ^{&}	Recomendación clínica
80 mg OD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg OD, 20 días	↑ 15%	Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.
40 mg OD durante 22 días	Anticonceptivos orales OD, 2 meses - noretindrona 1 mg - etinil estradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Sin recomendación específica.
80 mg OD durante 15 días	* Fenazona, 600 mg SD	↑ 3%	Sin recomendación específica.

[&]Los datos dados como % representan el % de diferencia frente a atorvastatina sola (es decir, 0% = sin cambio).

*La administración concomitante de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona mostró pocos efectos o efectos indetectables sobre el aclaramiento de fenazona.

Aumento indicado como "↑", reducción como "↓" OD = una vez al día; SD = dosis única

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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 hipolipemiente 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 quedar en embarazo o que 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

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 frecuente: 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 frecuente: hepatitis.

Raras: colestasis.

Muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo

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

Rara: edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis 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, rabdomiolisis, tendinopatía a veces complicada con ruptura.

Frecuencia no conocida: miopatía necrosante inmunomediada

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 creatinina en sangre.

Poco frecuente: test de glóbulos blancos en orina positivo.

Población pediátrica

Trastornos en el sistema nervioso

Frecuente: Cefalea

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Dolor abdominal

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Alanina aminotransferasa elevada, creatinofosfoquinasa elevada en sangre.

En base a los datos disponibles, se espera que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños sea igual a la de los adultos. Actualmente, la experiencia sobre la seguridad a largo plazo en la población pediátrica es limitada.

Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamiento de uso prolongado (ver sección [4.4](#)).
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

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 limitante 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 elevada 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. También produce un profundo y sostenido aumento en la actividad de los receptores para la LDL, junto con una modificación beneficiosa en la calidad de las LDL circulantes. 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.

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

Población pediátrica:

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.

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, la atorvastatina tiene una biodisponibilidad del 95% al 99% comparado 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 a distintos productos de la beta-oxidación. Aparte 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.

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 son comparables a los observados en poblaciones de pacientes más jóvenes.

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

Atorvastatina 10 mg, 20 mg Comprimidos (tabletas) recubiertos:

Lactosa, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, agua purificada.

Atorvastatina 40 mg Comprimidos (tabletas) recubiertos:

Lactosa, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado

6.3. Periodo de Validez

Atorvastatina 10 mg: 24 meses

Atorvastatina 20 mg: 24 meses

Atorvastatina 40 mg: 24 meses

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura no mayor a 30°C, protegido de la humedad y la luz.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Atorvastatina 10, 20 y 40 mg comprimidos (tabletas) recubiertos se presenta en caja por 10 y 20 comprimidos en blíster Aluminio/PVC/PVDC por 10 comprimidos (tabletas) recubiertos cada uno.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. FABRICANTE

Sanofi-Aventis de Colombia

Carrera 9 N° 30 – 20, Cali, Valle del Cauca, Colombia.

8. TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO

Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Panamá: Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A. con domicilio en Bogotá, D.C., Colombia.

Rep. Dominicana: Sanofi-aventis de la Rep. Dominicana S.A.

9. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

26 de diciembre de 2014.

10. REFERENCIA

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.