

## COMPRIMIDOS RECUBIERTOS VÍA ORAL

# Maxetite® Atorvastatina

**COMPOSICIÓN:** Cada comprimido recubierto de Maxetite® 10 contiene: Atorvastatina (equiv. a 10 mg de atorvastatina) 10,0 mg; Excipientes c.a.  
Cada comprimido recubierto de Maxetite® 20 contiene: Atorvastatina (equiv. a 21,649 mg de Atorvastatina Cálcica) 20,00 mg; Excipientes c.a.

Cada comprimido recubierto de Maxetite® 40 contiene: Atorvastatina (equiv. a 43,298 mg de Atorvastatina Cálcica) 40,00 mg; Excipientes c.a.  
Cada comprimido recubierto de Maxetite® 80 contiene: Atorvastatina (equiv. a 86,596 mg de Atorvastatina Cálcica) 80,00 mg; Excipientes c.a.

**MECANISMO DE ACCIÓN:** Atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima implicada responsable de la conversión del 3-hidroxi-3-metil-glutaryl-coenzima A en mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol. Los triglicéridos y el colesterol se incorporan a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el hígado y se liberan al plasma para su distribución por los tejidos periféricos.

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se forman a partir de las VLDL y se catabolizan principalmente a través del receptor con elevada afinidad para la 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 potente y sostenido aumento en la actividad de los receptores para la LDL, junto con una modificación beneficiosa en la calidad de las LDL circulantes. Atorvastatina es eficaz en la reducción del colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homogocítica, 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 heterocítica, diversas formas de hipercolesterolemia no familiar y en la hiperlipidemia mixta, en los que los pacientes recibieron atorvastatina 20 mg o atorvastatina 40 mg.

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 homogocítica: Se incluyeron 335 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 homogocítica. 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.

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

El efecto medio de atorvastatina en el volumen total de aterosclerosis se ajustó a los valores basales (variable principal de evaluación) fue de -0,4% (p=0,38) 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 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 o 0,8 (78,9 mg/dL ± 30) desde el valor basal de 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 28) y en el grupo de pravastatina, el C-LDL se redujo hasta una media de 2,85 mmol/L ± 0,7 (110 mg/dL ± 28) desde el valor basal de 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 28) (p<0,0001). Atorvastatina también produjo un grado significativa de 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 rehospitalizaciones por angina, con evidencia de isquemia miocárdica (p=0,018). Las demás variables secundarias no alcanzaron significación estadística en sí mismas (globales: Placebo: 22,2%; Atorvastatina: 22,4%).

**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-LIP) un estudio aleatorizado, doble-cebo, controlado con placebo. Los resultados eran altamente significativos y comprendían entre otros: reducción del riesgo de eventos futuros de infarto ni de angina tratada y con niveles de C-Total 5,6 mmol/l (251 mg/dl). Todos los pacientes presentaban al menos 3 de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: predefinidos: sexo masculino, edad >55 años, tabaquismo, diabetes, antecedentes de cardiopatía coronaria (CC) en un familiar de primer grado, índice CTG-HDL, o 6, enfermedad vascular periférica, hipertensión ventricular izquierda, acontecimiento cardiovascular 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 amlodipina o en atenolol) y con 10 mg/día de atorvastatina (n=5.168) o con placebo (n=5.137).

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 4731 pacientes que habían padecido un ictus o un accidente isquémico transitorio en los 6 meses anteriores y sin evidencia de enfermedad coronaria (ECG). El 50% de pacientes eran hombres y el promedio de 21-92 años (edad media 63 años), y con un nivel basal medio de LDL de 133 mg/dl (3,4 mmol/L). El grupo 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 reduce un 15% el riesgo de la variable primaria de ictus mortal o no mortal (p=0,002) del 95%, 0,72-1,00, p<0,05 o 0,84; IC del 95%, 0,71-0,99; p<0,03 después del ajuste a factores basales) comparado con placebo. La mortalidad fue del 9,1% (216/2365) para atorvastatina frente a 8,9% (211/2366) para placebo.

En un análisis post-hoc, atorvastatina 80 mg reduce la incidencia de ictus isquémico (52/2625, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, p=0,01) e incrementó la incidencia de ictus hemorrágico (15/2625, 2,3% vs. 19/2366, 0,8%, p=0,02) comparado con placebo.

El riesgo de ictus hemorrágico fue mayor en pacientes que entraron en el estudio con ictus hemorrágico previo (7/45 para atorvastatina frente 2/48 para placebo; RR: 4,06; IC del 95%: 0,84-19,57), y el riesgo de ictus isquémico fue similar entre grupos (3/45 para atorvastatina versus 2/48 para placebo; RR: 1,64; IC del 95%: 0,27-9,82). El riesgo de ictus hemorrágico fue mayor en los pacientes que entraron al estudio con ictus isquémico previo (10/45 para atorvastatina frente 4/70 para placebo; RR: 4,09; IC del 95%: 1,71-14,61), pero el riesgo de ictus isquémico también estaba disminuido en estos pacientes (79/708 para atorvastatina frente 102/701 para placebo; RR: 0,76; IC del 95%: 0,57-1,02). Es posible que el riesgo neto de ictus esté aumentado en pacientes con infarto lacunar previo que reciben 80 mg de atorvastatina al día.

La mortalidad por ictus fue menor en atorvastatina (7/45 frente a 10/45 (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 al 9,1% (64/701) del placebo.

**Población pediátrica:** Hipercolesterolemia familiar heterocítica en pacientes pediátricos de 6 a 17 años: Se llevó a cabo un estudio abierto, de 8 semanas para evaluar la farmacodinámica, seguridad y tolerancia de atorvastatina y tolestatina en niños con hipercolesterolemia familiar heterocítica controlado genéticamente y unos niveles basales de C-LDL =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 Estadio <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 permitió 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 ambos cohortes, independientemente de los sujetos que mantenían con la dosis inicial o habían doblado la dosis. En la semana 2, el porcentaje de cambio desde la base del C-LDL y CT fue aproximadamente del 40% y 30% respectivamente, en todo el rango de exposición.

Hipercolesterolemia familiar heterocítica en pacientes pediátricos de 10 a 17 años: En un estudio doble-cebo, controlado con placebo que fue seguido de una fase abierta, se aleatorizaron 1487 niños y chicas postmenstruales de 10 a 17 años (edad media 14,1 años) con hipercolesterolemia familiar heterocítica (HF) o con hipercolesterolemia grave para recibir atorvastatina (147) 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 de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y lipoproteína B durante las 26 semanas. El valor medio de C-LDL alcanzado era de 3,38 mmol/l (rama: 1,81-6,26 mmol/l) en el grupo de atorvastatina comparado con los 5,51 mmol/l (rama: 3,93-9,96 mmol/l) en el grupo placebo durante la fase doble-cebo de 26 semanas.

Un estudio pediátrico adicional de atorvastatina versus coleseplip en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocítica 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 coleseplip (N=31).

Un estudio de uso compasivo en pacientes con hipercolesterolemia grave (incluyendo hipercolesterolemia homogocítica), incluyó 46 pacientes pediátricos tratados con atorvastatina a dosis de 10 mg/día o placebo (algunos de ellos con un diagnóstico de colesterol > 80 mg de atorvastatina al día). El estudio duró 3 años: el colesterol-LDL redujo 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 en niños con edades de 6 a 18 años en el tratamiento de la hipercolesterolemia heterocítica, y en niños de 0 a menos de 18 años en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homogocítica, hipercolesterolemia combinada (mixta), hipercolesterolemia primaria y en la prevención de acontecimientos cardiovasculares.

**FARMACOCINÉTICA:** Absorción: Atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) se alcanzan al cabo de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción con la dosis de atorvastatina. Tras su administración oral, los comprimidos recubiertos de atorvastatina tienen una biodisponibilidad del 95% al 99% comparados con la de las soluciones orales. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina es de aproximadamente un 80% y la disponibilidad sistémica de la forma inhibidora 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 un 98%.

**Metabolismo:** Atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4 a sus derivados orto- y parahidroxilados y a distintos productos de la beta-oxidación. A parte de utilizar otras rutas metabólicas, estos productos son 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 inhibidora de la HMG-CoA reductasa es ejercida por la HMG-CoA reductasa de atorvastatina.

**Eliminación:** 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 inhibidora 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 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de los transportadores de efluxo, la proteína de membrana de múltiples dominios 1 (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar y renal 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 24 mmol/L, que se encontraban en el Estadio 1 de la clasificación de Tanner (N = 15) y en el Estadio 2 de la clasificación de Tanner (N = 24), con comprimidos masticables de 5 o 10 mg o con comprimidos recubiertos con placebo (N = 20) durante un periodo de 8 semanas. No se observaron diferencias estadísticamente covariables significativas 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 alómicamente por peso corporal. Se observaron reducciones concordantes en el C-LDL y CT en todo el rango de exposición a atorvastatina y hidroxiatorvastatina.

Se observó un aumento de la actividad de los enzimas hepáticos en las mujeres diferentes de las de los hombres (aproximadamente la Cmax 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 los efectos sobre los lípidos.

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

**Policimorfismo SLOLC1B1:** La absorción hepática de todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa incluye atorvastatina. El riesgo de interacción con el transportador OATP1B1 (SLOLC1B1) con polimorfismo SLOLC1B1 existe el riesgo de un aumento en la exposición a atorvastatina, que puede llevar a un riesgo aumentado de rabdomiólisis. El polimorfismo en el gen que codifica el OATP1B1 (SLOLC1B1 c.521C/T) está asociado con una exposición a atorvastatina 2-4 veces superior (AUC) que en individuos sin esta variante genética (c.521T/T). También es posible una absorción genéticamente alterada de atorvastatina en estos pacientes. Se desconocen las posibles consecuencias.

**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) o 24h al día durante 18 meses en ratones, causó tumores hepáticos benignos, hiperplasia de los conductillos 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 los 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.

**INDICACIONES:** Hipercolesterolemia: Atorvastatina está indicada como tratamiento adicional a la dieta en la reducción del colesterol total elevado, colesterol LDL, apolipoproteína B y triglicéridos, en pacientes 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 IIIa y IIb de la clasificación de Fredrickson) cuando la respuesta obvia a la dieta y a las medidas de estilo de vida no es suficiente para reducir los niveles de colesterol total. Atorvastatina también está indicada para reducir el colesterol total y colesterol LDL en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigota, 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 pacientes adultos con riesgo de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

**POSOLÓGIA:** Antes de tomar atorvastatina el paciente debe haber llevado a cabo una dieta equilibrada para reducir los niveles de colesterol y los triglicéridos en la sangre 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.

**Precauciones:** Hipercolesterolemia: Atorvastatina está contraindicada en la mayoría de los pacientes se controlan con 10 mg de atorvastatina administrada una vez al día. La respuesta terapéutica se observó en el 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 secernante de ácidos biliares.

**Hipercolesterolemia familiar homocigótica:** Sólo se dispone de datos limitados. La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día. 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 en prevención primaria, la dosis de atorvastatina es de 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de los pacientes con riesgo de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular. **Insuficiencia renal:** No es necesario un ajuste de la dosis.

**Insuficiencia hepática:** Atorvastatina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Atorvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa.

**Uso en pacientes de edad avanzada:** La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, en dosis de 10 mg o 20 mg, se compararon con placebo en un estudio de prevención secundaria. **Uso en pediatría:** Hipercolesterolemia: El uso en pediatría sólo 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.

**Dosis en niños:** Los pacientes con hipercolesterolemia 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.

**Dosis en niños:** Los pacientes con hipercolesterolemia en niños entre 6-10 años. Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes menores de 10 años. Para esta población pueden ser más adecuadas otras formas farmacéuticas/dosis.

**MODO DE USO:** Este producto se debe administrar 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.

**CONTRAINDICACIONES:** Hiperensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la fórmula.

**Precauciones:** **Enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas:** Se debe suspender el triple del valor máximo de normalidad. **Durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen medidas anticonceptivas adecuadas.** **Tratamiento con antivirales contra la hepatitis C** glecaprevir/sofosbuvir.

**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 0,7% 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.

**Infecciones e infestaciones:** Frecuente: nasofaringitis. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Raro: trombocitopenia. **Trastornos del sistema inmune:** Frecuente: reacciones alérgicas. Muy raras: anafilaxia. **Trastornos del sistema digestivo:** Frecuente: diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia, hipoacuidad gástrica, ganancia de peso, anorexia. **Trastornos psiquiátricos:** Poco frecuente: pesadillas, insomnio. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuente: cefalea. Poco frecuente: mareos, parestesia, hipostesia, disgeusia, ansiedad. Raro: neuropatía periférica. **Trastornos oculares:** Poco frecuente: visión borrosa. Rara: alteración visual. **Trastornos del oído y del laberinto:** Poco frecuente: acúfenos. Muy raras: pérdida de audición. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Frecuente: dolor faringolaringeo, epistaxis. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea. Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis. **Trastornos hepatobiliares:** Poco frecuente: hepatitis, faras, coléstitas. Muy raras: insuficiencia hepática. **Trastornos de la piel:** Poco frecuente: eritema, prurito, erupción maculopapular, urticaria, eritema multiforme, 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: artritis, miositis, rabdomiólisis, rotura muscular, tendinitis a veces complicada con ruptura. Muy raras: síndrome tipo lupus. No conocida: miopata necrotizante inmunomediada. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** Muy raras: 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.

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 tratados con atorvastatina se requirieron elevaciones clínicamente importantes. Poco o 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 niños pediátricos con hipercolesterolemia familiar homocigota fue similar al observado en 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.

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 creatinina en suero 3 veces superiores al límite máximo de normalidad. En un 4,5% de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron incrementos en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad.

**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, los cuales fueron clínicamente importantes 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 niños pediátricos con hipercolesterolemia familiar homocigota fue similar al observado en 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.



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 atrovastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atrovastatina. Debido al mecanismo de interacción de la hierba de San Juan, la inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 (del hígado), se recomienda la administración simultánea de atrovastatina con rifampicina, ya que la administración de atrovastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atrovastatina. Sin embargo, se desconoce el efecto farmacodinámico de la combinación de atrovastatina con inductores del hígado, 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 atrovastatina. Se desconoce el efecto de los inhibidores de los transportadores sobre las concentraciones de atrovastatina en el hígado. Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia.

**Gemfibrozil/derivados del ácido fibrótico:** El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo estimo de los acontecimientos relacionados con el músculo cuando se administran conjuntamente atrovastatina 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.

**Ezetímibe:** El uso de ezetimibe en monoterapia, se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de estos acontecimientos puede ser tanto este aumento con el uso concomitante de ezetimibe 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 atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lipidos fueron muy similares cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los fármacos se administraron por separado.

**Ácido fusídico:** El riesgo de sufrir miopatía incluyendo rabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante del ácido fusídico con estatinas. Se desconoce el mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámico o farmacocinético o ambos). Se han observado acontecimientos sobre rabdomiólisis (incluyendo algunos muertes) en pacientes que han tomado esta combinación. Cuando el tratamiento con ácido fusídico es necesario, el tratamiento con atorvastatina debe interrumpirse durante el tratamiento con ácido fusídico.

**Coliclina:** No se han realizado estudios de interacción de atorvastatina con colicina. Se han notificado casos de miopatía con la administración concomitante de atorvastatina con colicina, por lo que se debe advertir cuando se prescribe atorvastatina con colicina.

**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 en los pacientes tratados con digoxina, pero no se observaron cambios 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 reciben anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya determinado el tiempo de protrombina, pueden 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.

**Efecto de los medicamentos administrados concomitantemente sobre la farmacocinética de atorvastatina.**

Medicamento administrado concomitantemente y régimen posológico	Atrovastatina (Dosis) (mg)	Cambio en el AUC	Recomendación clínica #
Ipravastatin 500 mg BID / Rivonax 200 mg BID, 8 días (días del 1 al 21)	10 mg el día 1, 10 mg el día 20	+ 9,4 veces	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se superará los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Ciclosporina 5,5 mg/kg/día, dosis estable	10 mg OD durante 28 días	8,7 veces	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se superará la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Efavirenz 400 mg BID / Rivonax 100 mg BID, 14 días	100 mg OD durante 4 días	5,9 veces	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se superará los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Clofazimina 500 mg BID, 9 días	80 mg OD durante 8 días	+ 4,4 veces	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se superará los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Saquinariv 400 mg BID / Rivonax 400 mg BID los días 5-7, aumentado a 300 mg BID el día 8), días 5-16, 30 mg/día durante 14 días 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 20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Darunavir 300 mg BID / Rivonax 100 mg BID, 9 días	100 mg OD durante 4 días	+ 3,3 veces	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se superará los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Triclorfuro 200 mg OD, 4 días	40 mg SD	+ 3,3 veces	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se superará los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Fosfogrepor 700 mg BID / Rivonax 100 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 4 días	2,5 veces	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se superará los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Fosfogrepor 1400 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 4 días	+ 2,3 veces	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se superará los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Neftiravir 1250 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 28 días	+ 1,7 veces*	Se recomienda especifica.

Zumo de pomelo, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37*	No se recomienda la administración concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina. Tras el inicio o después de un ajuste de dosis de atorvastatina, se recomienda la administración concomitante con un suplemento de calcio.
Diltiazem 240 mg OD, 28 días	40 mg, SD	1,51*	Se recomienda la administración concomitante con un suplemento de calcio.
Griseoprevir 400 mg OD / Fibrenavir 1200 mg OD, 7 días	10 mg OD durante 7 días	8,3	La administración concomitante con estos pacientes que continúan griseoprevir o fibrenavir está contraindicada.
Entoromina 500 mg QID, 7 días	10 mg, SD	+ 3,33**	Se recomienda la dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amiodipina 10 mg, dosis única	80 mg, SD	1,18*	Se recomienda especifica.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg OD durante 4 semanas	1,005**	Se recomienda especifica.
Suspensión antibiótica de hidróxido de magnesio y aluminio, 30 ml QID, 2 semanas	10 mg OD durante 4 semanas	+ 3,55**	Se recomienda especifica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 días	10 mg durante 3 días	4,11*	Se recomienda especifica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 días (administración concomitante)	40 mg SD	3,30*	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	8,0*	Se recomienda especifica.
Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40mg SD	1,35*	Se recomienda la dosis de inicio más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 días	40mg SD	1,3*	Se recomienda la dosis de inicio más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Ebavir 50 mg OD / Griseoprevir 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 abavir y griseoprevir.

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 entre atorvastatina sola (es decir, 0% = sin cambio). \*\* 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 orlistato. 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 "1", reducción como "1/2"  
OD = una vez al día; SD = dosis única; BID = dos veces al día; QID = cuatro veces al día.

**Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente.**

Atrovastatina y régimen posológico	Medicamento administrado concomitantemente (Medicamento/Dosis) (mg)	Cambio en AUC	Recomendación clínica
80 mg OD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg OD, 20 días	1,15%	Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.
40 mg OD durante 22 días	Anticonceptivos orales OD, 2 píldoras + noretindrona 1 mg + etinil estradiol 35 µg	1,28% y 1,19%	Se recomienda especifica.
80 mg OD durante 15 días	* Fenazona, 600 mg SD	1,3%	Se recomienda especifica

\* Representa la proporción de tratamientos (medicamento administrado concomitantemente con atorvastatina frente a atorvastatina sola).

La administración concomitante de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona mostró pocos efectos o efectos indetectables sobre el aclaramiento de fenazona. OD = una vez al día; SD = dosis única; BID = dos veces al día.

**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.

En caso de sobredosis recurrir al Centro Nacional de Toxicología, en Emergencias Médicas, sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción - Paraguay, Tel.: (595 21) 220 418.

**PRESENTACIÓN:** Cajas conteniendo 30 y 100 comprimidos recubiertos.

**Almacena a temperatura ambiente (inferior a 30°C). Mantener fuera del alcance de los niños.**



**Elab. por Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.**  
Atilio Galfre Nº 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay  
Tel.: (595-21) 521 390 (R.A.) - Fax: (595-21) 521 389  
www.eticos.com.py - www.eticos.com.ar  
D.T.: Q.F. Myriam Cabriza de Paredes - Reg. N° 2837  
Autorizado en Paraguay por la DINAVISA

