

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atorvastatina Tevagen 30 mg comprimidos recubiertos con película

Atorvastatina Tevagen 60 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Atorvastatina Tevagen 30 mg contiene 30 mg de atorvastatina como atorvastatina cálcica.

Cada comprimido recubierto de Atorvastatina Tevagen 60 mg contiene 60 mg de atorvastatina como atorvastatina cálcica.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Atorvastatina Tevagen 30 mg:

Comprimidos blancos o casi blancos, elípticos, biconvexos y marcados con “30” en uno de los lados, con unas dimensiones de 13,5 mm x 7 mm.

Atorvastatina Tevagen 60 mg:

Comprimidos blancos o casi blancos, elípticos, biconvexos y marcados con “60” en uno de los lados, con unas dimensiones de 16,5 mm x 8,5 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia

Atorvastatina está indicado como tratamiento adicional a la dieta en la reducción del colesterol total elevado, el colesterol LDL, la apoproteína B y los triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigótica o hiperlipidemia combinada (mixta) (Correspondiente a los tipos IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson) cuando no se obtienen resultados satisfactorios con una dieta especial u otras medidas no farmacológicas.

Atorvastatina está también indicada, para reducir el colesterol total y colesterol LDL en pacientes 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 eventos cardiovasculares en pacientes 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 oral.

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

La dosis inicial normal 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. La dosis diaria debe administrarse en una dosis única y se puede tomar en cualquier momento del día con o sin alimentos.

Se deben consultar las recomendaciones consensuadas actuales para establecer el objetivo del tratamiento en pacientes individuales.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

Para la mayoría de los pacientes la dosis adecuada es de 10 mg de Atorvastatina Tevagen 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

La dosis inicial es de 10 mg de Atorvastatina Tevagen al día. Las dosis deben determinarse 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

En un estudio de uso compasivo en 64 pacientes, de 46 se disponía de información confirmada sobre el receptor LDL. En estos 46 pacientes, el porcentaje medio de reducción del colesterol LDL fue de aproximadamente el 21%. Se administraron dosis de atorvastatina de hasta 80 mg/día.

La dosis en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día, 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 fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las recomendaciones actuales.

Pacientes con insuficiencia renal

La enfermedad renal no afecta a las concentraciones plasmáticas de atorvastatina ni a sus efectos sobre los lípidos sanguíneos; por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

El uso en niños debe ser supervisado por un especialista. La experiencia en niños se limita y restringe a un pequeño número de pacientes (de 4-17 años) con dislipidemias graves, como la hiperlipidemia familiar homocigótica (ver sección 5.1). No se han evaluado datos de seguridad en el desarrollo de la población pediátrica. La dosis inicial recomendada es de 10 mg de atorvastatina al día. Según la respuesta y la tolerancia, esta dosis puede aumentarse hasta 80 mg al día.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad.
- Miopatía.
- Embarazo, lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen las adecuadas medidas anticonceptivas (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos hepáticos

Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, a las 12 semanas tras iniciar el tratamiento o al aumentar la dosis y posteriormente de forma periódica (p. ej. seis meses). Se deberán 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 tres veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o interrupción del tratamiento con Atorvastatina (Ver sección 4.8)

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

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

En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que recientemente habían padecido un ictus o un accidente isquémico transitorio, se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, no se ha establecido el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg, y se habrá de considerar

cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento (ver sección 5.1).

Miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM)

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina kinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

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 creatinfosfokinasa (CPK) (más de diez veces el valor máximo de normalidad), mioglobulinemia y mioglobulinuria que pueden causar insuficiencia renal.

Interacción con ácido fusídico

Atorvastatina Tevagen no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de Atorvastatina Tevagen y ácido fusídico deber considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Previamente al tratamiento

La prescripción de atorvastatina en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiolisis, debe realizarse con precaución. Se deben determinar los niveles de creatinfosfokinasa (CPK) antes de comenzar el tratamiento con estatinas 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 pacientes de edad avanzada (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.

En estas situaciones, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente. Si inicialmente los niveles de CPK se encuentran significativamente elevados, excediendo en más de cinco el valor máximo de normalidad, no se debe iniciar el tratamiento.

Determinación de la creatinfosfokinasa(CPK)

Los niveles de CPK 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 CPK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CPK están significativamente elevados (más de cinco 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 la importancia de comunicar de forma inmediata la aparición de mialgia, calambres o fatiga, especialmente si viene acompañado de fiebre y malestar.
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que estén recibiendo tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CPK y en caso de niveles que excedan más de cinco veces el valor máximo de normalidad, el tratamiento se debe interrumpir.
- Si los síntomas musculares son graves o suponen molestias diarias para el paciente, debe valorarse la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CPK no se encuentren elevados más de cinco veces el valor máximo de normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CPK se normalizan, se puede considerar el tratamiento con atorvastatina o con otras estatinas, a dosis mínimas y bajo estrecha vigilancia.
- Debe interrumpirse el tratamiento con Atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CPK (más de diez veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha una rhabdomiolisis.

El riesgo de rhabdomiolisis aumenta cuando atorvastatina se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos que pueden incrementar la concentración plasmática de atorvastatina como: ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, niacina, gemfibrozilo, otros derivados del ácido fibrótico o inhibidores de la proteasa del VIH. El riesgo de miopatía, puede verse incrementado también, por el uso concomitante de ezetimiba. Se han de considerar cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen). En los casos en los que la administración conjunta de estos fármacos y atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Se recomienda una dosis de inicio de atorvastatina más baja para los pacientes durante el tratamiento concomitante con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Con el uso concomitante de ciclosporina, claritromicina e itraconazol, se recomienda la dosis más baja disponible de atorvastatina y estos pacientes deben llevar un seguimiento clínico cuando sea adecuado (ver sección 4.5).

Población pediátrica

En pacientes menores de 18 años no se ha evaluado la eficacia y seguridad para tratamientos de duración superior a 52 semanas y se desconocen los efectos sobre resultados cardiovasculares a largo plazo.

No se han evaluado los efectos de atorvastatina en niños menores de 10 años y en niñas que todavía no tienen la menstruación.

Se desconocen los efectos a largo plazo sobre el desarrollo cognitivo, el crecimiento y la maduración sexual.

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa el riesgo de miopatía aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, fibratos, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina, antifúngicos azólicos, inhibidores de la HIV proteasa o niacina y en raras ocasiones se ha producido rabdomiolisis con insuficiencia renal secundaria a mioglobinuria. Por tanto, se deben valorar cuidadosamente los posibles beneficios y el riesgo que conlleva el tratamiento conjunto. Cuando la administración concomitante de estas sustancias y atorvastatina sea necesaria, se debe considerar cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento. Se recomienda una dosis inicial de Atorvastatina más baja para los pacientes que están en tratamiento concomitante con productos que aumenten la concentración plasmática de atorvastatina. Durante la administración de ciclosporina, claritromicina e itraconazol, se recomienda utilizar la dosis más baja disponible estos pacientes deben llevar un seguimiento clínico cuando sea apropiado (ver sección 4.4).

Inhibidores del citocromo P450 3A4

Atorvastatina se metaboliza por la vía del citocromo P450 3A4. Puede producirse interacción cuando se administra atorvastatina con inhibidores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, ciclosporina, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina y claritromicina, nefazodona, antifúngicos azólicos incluyendo itraconazol e inhibidores de la proteasa del VIH). Por tanto, se debe tener especial precaución cuando se utiliza Atorvastatina junto con estos medicamentos porque puede llevar a elevaciones de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina (ver sección 4.4.).

Inhibidores de los transportadores

Atorvastatina y sus metabolitos son sustratos del transportador OATP1B1. La administración conjunta de 10 mg de atorvastatina y 5.2 mg/kg/día de ciclosporina, dio lugar a un aumento de 7,7 veces la exposición a atorvastatina. En los casos en los que la administración conjunta de Atorvastatina y ciclosporina sea necesaria, la dosis de atorvastatina no debe ser superior a 10 mg.

Eritromicina, claritromicina

Eritromicina y claritromicina son conocidos inhibidores del citocromo P450 3A4. La administración conjunta de 80 mg de atorvastatina una vez al día y claritromicina (500 mg dos veces al día) aumentó en un 33% la exposición de la actividad total de la Atorvastatina. La administración conjunta de 10 mg de atorvastatina una vez al día y claritromicina (500 mg dos veces al día) aumentó 3,4 veces la exposición a atorvastatina. En los casos en los que la administración conjunta de claritromicina y atorvastatina sea necesaria, se recomiendan las dosis de mantenimiento de atorvastatina más bajas. En dosis que excedan los 40 mg, se recomienda un adecuado seguimiento del paciente.

Itraconazol

La administración concomitante de 20 a 40 mg de atorvastatina y 200 mg de itraconazol diarios produjo un aumento de 1,5-2,3 veces en la exposición a atorvastatina. En los casos en los que la administración conjunta de itraconazol y atorvastatina sea necesaria, se recomiendan las dosis de mantenimiento de Atorvastatina más bajas. En dosis que excedan los 40 mg, se recomienda un adecuado seguimiento del paciente. Los pacientes que normalmente necesiten 80 mg de Atorvastatina deberían reducir su dosis durante el tratamiento concomitante de itraconazol, o alternativamente (para tratamientos de corta duración con este medicamento antifúngico), se puede considerar una suspensión temporal del tratamiento con Atorvastatina.

Inhibidores de la proteasa

La administración conjunta de atorvastatina y de inhibidores de proteasas, conocidos como inhibidores del citocromo P450 3A4, estuvo asociado con un aumento en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Hidrocloruro de diltiazem

La administración concomitante de 40 mg de atorvastatina con 240 mg de diltiazem aumentó en un 51% la exposición a atorvastatina. Tras el inicio de tratamiento con diltiazem o tras un ajuste de dosis, se recomienda un apropiado seguimiento del paciente.

Ezetimiba

La administración en monoterapia de ezetimiba se asocia con miopatía. El riesgo de miopatía por tanto, puede verse incrementado por la administración conjunta de ezetimiba y atorvastatina.

Zumo de pomelo

El zumo de pomelo contiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y puede elevar los niveles plasmáticos de los medicamentos metabolizados por el CYP3A4. El AUC de atorvastatina aumentó en un 37% y el AUC de su metabolito activo ortohidroxilado disminuyó en un 20,4% tras la ingesta de un vaso (240 ml) de zumo de pomelo. Sin embargo, cantidades elevadas de zumo de pomelo (más de 1,2 l diarios durante 5 días) aumentaron 2,5 veces el AUC de atorvastatina y 1,3 veces el AUC de las sustancias activas (atorvastatina y sus metabolitos). Por tanto, no se recomienda beber grandes cantidades de zumo de pomelo durante el tratamiento con atorvastatina.

Inductores del citocromo P450 3A4

La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A (por ejemplo efavirenz, rifampicina, fenitoína o hierba de San Juan) puede reducir las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya

que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Verapamilo y amiodarona

No se han realizado estudios de interacción con verapamilo y amiodarona. Tanto verapamilo como amiodarona son conocidos inhibidores del citocromo P450 3A y la administración conjunta con atorvastatina puede aumentar la exposición a atorvastatina. Se deben controlar los niveles de lípidos para asegurar que se utiliza la dosis necesaria más baja de atorvastatina.

Otros tratamientos concomitantes

Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco

La administración de fibratos en monoterapia se ha asociado con miopatía. El riesgo de miopatía inducida por atorvastatina puede aumentar con la administración conjunta de derivados del ácido fibríco (ver sección 4.4). La administración conjunta de 600 mg de gemfibrozilo dos veces al día aumentó la exposición a atorvastatina en un 24%.

Digoxina

La administración repetida de digoxina y 10 mg de atorvastatina al mismo tiempo, no tuvo ninguna influencia sobre las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio de digoxina. Sin embargo, las concentraciones de digoxina aumentaron aproximadamente un 20% tras la administración diaria de digoxina junto con 80 mg de Atorvastatina. Esta interacción puede explicarse por la inhibición de la proteína transportadora de membrana, P-glicoproteína. 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. Al seleccionar la dosis de un anticonceptivo oral, debe considerarse este aumento de las concentraciones.

Colestipol

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (aproximadamente un 25%) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los medicamentos se administraron por separado.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiolisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de Atorvastatina Tevagen se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. **Ver sección 4.4.**

Antiácidos

La administración conjunta de atorvastatina y formulaciones líquidas de antiácido orales que contienen hidróxidos de magnesio y de aluminio, redujo en aproximadamente un 35% las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos; sin embargo, no se alteró la reducción del colesterol-LDL.

Warfarina

La administración conjunta de atorvastatina y warfarina produjo una pequeña reducción del tiempo de protrombina durante los primeros días de tratamiento, que volvió a la normalidad a los 15 días de tratamiento con atorvastatina. No obstante, los pacientes que reciban warfarina deben ser monitorizados cuando se añada atorvastatina a su tratamiento.

Fenazona

El uso conjunto de dosis repetidas de atorvastatina y fenazona produjo un efecto pequeño o no apreciable sobre el aclaramiento de fenazona.

Cimetidina

Se realizó un estudio de interacción con cimetidina y atorvastatina, y no se observó ninguna interacción.

Amlodipino

En un estudio de interacción en sujetos voluntarios sanos, la administración concomitante de 80 mg de atorvastatina y 10 mg de amlodipino aumentó en un 18% la exposición a atorvastatina.

Otras interacciones

En aquellos estudios clínicos en los que se administró Atorvastatina junto con antihipertensivos o hipoglucemiantes, no se observaron interacciones clínicamente significativas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Atorvastatina está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben emplear las adecuadas medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento. No se ha demostrado la seguridad de atorvastatina durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.3).

En los estudios en animales se ha evidenciado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden influir en el desarrollo de los embriones o fetos. Durante la exposición de las madres a dosis de atorvastatina superiores a 20mg/kg/día (exposición clínica sistémica) se retrasó el desarrollo de las camadas y se redujo la supervivencia post-natal en ratas.

En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos eran similares a las encontradas en la leche. Se desconoce si este fármaco o sus metabolitos se excretan en la leche humana (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Atorvastatina sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comúnmente esperadas fueron principalmente gastrointestinales incluyendo estreñimiento, flatulencia, dispepsia, dolor abdominal que normalmente mejoraron al continuar el tratamiento. Menos de un 2% de los pacientes, abandonaron los ensayos clínicos a causa de los efectos secundarios atribuidos a atorvastatina.

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en los resultados de los estudios clínicos y de

los informes post-comercialización.

La frecuencia estimada para los acontecimientos es según el siguiente criterio: frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: trombocitopenia

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza, mareos, parestesias, hipoestesia.

Poco frecuentes: neuropatía periférica.

Muy raras: alteración del gusto

Trastornos oculares

Muy raras: alteración visual

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: tinnitus.

Muy raras: pérdida de audición

Trastornos gastrointestinales

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

Poco frecuentes: anorexia, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción cutánea, prurito.

Poco frecuentes: urticaria.

Muy raras: edema angioneurótico, erupción ampollosa (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgias, artralgias, dolor de espalda.

Poco frecuentes: miopatía

Raras: miositis, rabdomiolisis, calambres musculares

Muy raras: ruptura tendinosa

Frecuencia no conocida: miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4)

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: alopecia, hiperglucemia, hipoglucemia, pancreatitis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga.

Poco frecuentes: malestar, aumento de peso.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: reacciones alérgicas

Muy raras: anafilaxia.

Trastornos hepato-biliares

Raras: hepatitis, ictericia colestática.

Muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: impotencia.

Muy raros: ginecomastia

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: insomnio.

Poco frecuentes: amnesia.

Exploraciones complementarias

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

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

Otras reacciones adversas:

– 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, el IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la HMG-CoA reductasa, código ATC: C10A A05

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. En el hígado se incorporan los triglicéridos y el colesterol a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y se liberan al plasma para su distribución en 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 las lipoproteínas inhibiendo en el hígado la HMG-CoA reductasa y la subsiguiente biosíntesis hepática de colesterol. Atorvastatina también aumenta el número de receptores hepáticos para la LDL en la superficie celular del hígado, lo que da lugar a un incremento de la absorción y el catabolismo de las LDL.

Atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas LDL. Atorvastatina produce un profundo y sostenido aumento en la actividad de los receptores para 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 homocigótica, una población que no responde habitualmente a la medicación hipolipemiente.

Atorvastatina demostró reducir las concentraciones de colesterol total (30%- 46%), el colesterol-LDL (41 %-61 %), la apoproteína B (34%-50%) y los triglicéridos (14%-33%) y producir aumentos variables en el colesterol HDL y la apolipoproteína A1 en estudios de dosis respuesta. Estos resultados se aplican a pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, diversas formas de hipercolesterolemia no familiar y en la hiperlipidemia mixta, incluyendo pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente.

Las reducciones del colesterol total, colesterol-LDL y apoproteína B han demostrado reducir el riesgo de episodios cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular. Aún no han finalizado los estudios de mortalidad y morbilidad con atorvastatina.

Aterosclerosis

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

En este estudio aleatorizado, doble-ciego, 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 porcentaje medio de cambio en el volumen total de ateroma respecto a los valores basales (variable primaria de evaluación) fue de -0,4% (p=0,98) en el grupo de atorvastatina y de +2,7% (p=0,001) en el grupo de pravastatina (n=249). Estos efectos de atorvastatina fueron estadísticamente significativos (p=0,02) cuando se comparan con los de pravastatina. En este estudio no se investigó el efecto del tratamiento hipolipemiente intensivo sobre variables

cardiovasculares (por ejemplo, necesidad de revascularización, infarto de miocardio no mortal, muerte por causa coronaria).

En el grupo de atorvastatina, se redujo el c-LDL una media de 2,04 mmol/l \pm 0,8 (78,9 mg/dl \pm 30) desde el valor basal de 3,98 mmol/l \pm 0,7.

En el grupo de pravastatina, el colesterol LDL se redujo hasta una media de 2,85 mmol/l \pm 0,7 (110 mg/dl \pm 26) desde el valor basal de 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 26) ($p < 0,0001$). Atorvastatina también redujo de forma significativa la media de colesterol total un 34,1% (pravastatina: -18,4%, $p < 0,0001$), los niveles medios de TG un 20% (pravastatina: -6,8%, $p < 0,0009$), y la media de apolipoproteína B un 39,1 % (pravastatina: -22,0%, $p < 0,0001$). Atorvastatina aumentó la media de colesterol HDL un 2,9% (pravastatina: +5,6%, $p = NS$).

Hubo una reducción media del 36,4% de la proteína c reactiva (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 y por tanto, no pueden extrapolarse a las dosis menores.

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

El efecto de la reducción intensiva de lípidos con atorvastatina sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular no se ha investigado en este estudio. Por tanto, se desconoce la significancia clínica de estos resultados de imagen con respecto a la prevención primaria y secundaria de acontecimientos cardiovasculares.

Hipercolesterolemia heterocigótica familiar en pacientes pediátricos

En un estudio controlado con placebo a doble ciego, seguido de una fase abierta, 187 chicos y chicas en edad menstrual entre 10-17 años (media de edad 14,1 años) con hipercolesterolemia heterocigótica familiar (FH) o hipercolesterolemia grave, se aleatorizaron con atorvastatina (n=140) o placebo (n=47) durante 26 semanas y después todos recibieron atorvastatina durante 26 semanas. La inclusión en el estudio requirió 1) un nivel basal de colesterol-LDL $\geq 4,91$ mmol/l ó 2) un nivel basal de colesterol-LDL $\geq 4,14$ mmol/l y antecedente familiar positivo de FH o enfermedad cardiovascular prematura documentada en primer o segundo grado relativo. El valor basal medio de colesterol-LDL fue de 5,65 mmol/l (intervalo: 3,58-9,96 mmol) en el grupo de atorvastatina en comparación con 5,95 mmol/l (intervalo: 4,14-8,39 mmol/l) en el grupo placebo. La dosis de atorvastatina (una vez al día) fue de 10 mg para las primeras 4 semanas y se titula a 20 mg si el nivel de colesterol-LDL es $> 3,36$ mmol/l. El número de pacientes tratados con atorvastatina que necesitaron una titulación de 20 mg tras la semana 4 durante la fase a doble ciego fue de 80 (57,1%).

Atorvastatina disminuyó de forma significativa los niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol-LDL, triglicéridos, y apolipoproteína B durante las 26 semanas de la fase a doble ciego (ver tabla 1).

DOSIS	N	Colesterol total	Colesterol-LDL	Colesterol - HDL	TG	Apo B
Placebo	47	-1.5	-0.4	-1.9	1.0	0.7
Atorvastatina	140	-31.4	-39.6	2.8	-12.0	-34.0

El valor medio alcanzado de colesterol-LDL fue de 3,38 mmol/l (intervalo: 1,81-6,26 mmol/l) en el grupo de atorvastatina en comparación con 5,91 mmol/l (intervalo: 3,93-9,96 mmol/l) en el grupo placebo durante la semana 26 de la fase a doble ciego.

En este estudio controlado limitado, no hubo ningún efecto detectable sobre el crecimiento o maduración sexual en los chicos o en el ciclo menstrual en las chicas. Atorvastatina no se ha estudiado en ensayos clínicos controlados en pacientes en edad previa a la pubertad o en pacientes de menos de 10 años. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de dosis superiores de 20 mg en ensayos controlados en niños. No se ha establecido la eficacia a largo plazo de la terapia de Atorvastatina en niños para reducir la morbilidad y mortalidad en adultos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

Se evaluó el efecto de Atorvastatina sobre la enfermedad coronaria mortal y no mortal en la rama lipídica del Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-LLA) un estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo. Los pacientes eran hipertensos con edades comprendidas entre 40 y 79 años, sin antecedentes previos de infarto ni de angina tratada y con niveles de colesterol total $\leq 6,5$ 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, fumador, diabetes, antecedentes de cardiopatía coronaria

(CC) en un familiar de primer grado, índice CT:C-HDL > 6 , enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, acontecimiento cerebrovascular previo, anormalidad específica en el ECG, proteinuria/albuminuria. Se estimó que no todos los pacientes incluidos presentaban riesgo alto de sufrir un primer evento cardiovascular.

Los pacientes fueron tratados con terapia antihipertensiva (un régimen basado en amlodipino o en atenolol) y con 10 mg/día de Atorvastatina (n=5.168) o con placebo (n=5.137).

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

Acontecimiento	Reducción del riesgo relativo (%)	Nº acontecimientos (Atorvastatina vs placebo)	Reducción del riesgo absoluto (%)	Valor de p
CC mortal más IM no mortal	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Acontecimientos cardiovasculares totales y procedimientos de revascularización	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Acontecimientos coronarios totales	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

Basado en la diferencia entre las tasas brutas de acontecimientos sobre un periodo medio de seguimiento de 3,3 años CC = cardiopatía coronaria; IM = infarto de miocardio

La mortalidad total y cardiovascular no se redujeron de forma significativa (185 vs. 212 eventos, $p=0,17$ y 74 vs. 82 eventos, $p=0,51$). En el análisis por subgrupos de sexo (81% hombres, 19% mujeres), se confirmó el efecto beneficioso de Atorvastatina en los hombres pero no pudo establecerse en mujeres posiblemente debido a la baja incidencia de eventos en el subgrupo de mujeres. La mortalidad global y cardiovascular fue numéricamente superior en las

pacientes femeninas (38 vs. 30 y 17 vs. 12), pero sin alcanzar la significación estadística. Hubo una interacción significativa del tratamiento basal con antihipertensivos. Atorvastatina redujo de forma significativa la variable principal (CC mortal más IM no mortal) en los pacientes tratados con Amlodipino (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), pero no en los pacientes tratados con Atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), p= 0,287).

También se evaluó el efecto de Atorvastatina sobre la enfermedad cardiovascular mortal y no mortal en el estudio aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico, controlado con placebo, el Collaborative Atorvastatina Diabetes Study (CARDS) en pacientes con diabetes tipo 2 de edades comprendidas entre 40 y 75 años, sin antecedentes previos de enfermedad cardiovascular y con un C-LDL \leq 4,14 mmol/l (160 mg/dl) y TG \leq 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Todos los pacientes tenían al menos uno de los siguientes factores de riesgo: hipertensión, tabaquismo, retinopatía, microalbuminuria o macroalbuminuria.

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

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

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

Basado en la diferencia entre las tasas brutas de acontecimientos sobre un periodo medio de seguimiento de 3,9 años. IAM = infarto agudo de miocardio; CABG = injerto de derivación de arteria coronaria; CC = cardiopatía coronaria; IM = infarto de miocardio; PTCA = angioplastia coronaria transluminal percutánea

No se observaron diferencias en el efecto del tratamiento en base al sexo del paciente, edad o nivel de colesterol LDL inicial.

Se observó una tendencia favorable respecto a la tasa de mortalidad (82 muertes en el grupo placebo vs. 61 muertes en el grupo de Atorvastatina, p=0,0592).

Ictus recurrente

En el estudio de prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (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 antecedentes de enfermedad coronaria (EC). El 60% de los pacientes eran hombres de entre 21-92 años (edad media 63 años), y con una nivel basal medio de LDL de 3,4 mmol/l (133 mg/dl) al inicio del tratamiento. La media de colesterol - LDL fue

de 1,9 mmol/l (73 mg/dl) para el grupo de Atorvastatina y 3,3 mmol/l (129 mg/dl) para el grupo de placebo. La media de seguimiento fue 4,9 años.

Atorvastatina 80 mg redujo en un 15% el riesgo de la variable primaria de ictus mortal o no mortal (RR 0,85; IC del 95%, 0,72-1,00; p=0,05 ó 0,84; IC 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 redujo la incidencia de ictus isquémico (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, p=0,01) e incrementó la incidencia de ictus hemorrágico (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, p=0,02) en comparación a placebo.

- El riesgo de ictus hemorrágico fue mayor en pacientes que entraron en el estudio con ictus hemorrágico previo (7/45 para atorvastatina frente 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 comparado con 2/48 para placebo; RR 1,64; IC del 95%, 0,27-9,82).
- El riesgo de ictus hemorrágico era mayor en pacientes que entraron en el estudio con infarto lacunar previo (20/708 para atorvastatina frente a 4/701 para placebo; RR 4,99; IC del 95%, 1,71-14,61), pero el riesgo de ictus isquémico también estaba disminuido en estos pacientes (79/708 para atorvastatina frente 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 total (todas las causas) fue del 15,6% (7/45) para atorvastatina frente 10,4% (5/48) para placebo en el subgrupo de pacientes con ictus hemorrágico previo. En el subgrupo de pacientes con infarto lacunar previo, la mortalidad total fue del 10,9% (77/708) para atorvastatina frente al 9,1% (64/701) con placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Metabolismo

Atorvastatina se metaboliza 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 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, el fármaco no parece sufrir una significativa recirculación enterohepática. 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

- Pacientes de 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: No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 18 años.
- 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 el AUC un 10% inferior en mujeres). Estas diferencias entre hombres y mujeres no fueron clínicamente significativas, ni produjeron diferencias clínicamente significativas en los efectos sobre los lípidos.
- Insuficiencia renal: La enfermedad renal no afecta a las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos ni a sus efectos sobre los lípidos.
- Insuficiencia hepática: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos aumentan notablemente (aproximadamente 16 veces la C_{max} y aproximadamente 11 veces el AUC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Childs-Pugh B).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Atorvastatina no fue carcinogénica en ratas. La dosis máxima utilizada fue 63 veces más alta que la dosis máxima empleada en humanos (80 mg/día) en base a los mg/kg de peso corporal y de 8 a 16 veces más alta en base a los valores de AUC₍₀₋₂₄₎ determinados por la actividad inhibitoria total.

En un estudio de 2 años de duración en ratones, la incidencia de adenoma hepatocelular en los machos y de carcinomas hepatocelular en las hembras aumentó con la dosis máxima utilizada, siendo la dosis máxima utilizada 250 veces más alta que la dosis máxima empleada en humanos, en base a los mg/kg de peso corporal. La exposición sistémica fue de 6 a 11 veces mayor en base al AUC₍₀₋₂₄₎.

Atorvastatina no ha demostrado tener potencial mutagénico ni clastogénico en 4 estudios *in vitro* llevados a cabo con y sin activación metabólica y en un estudio *in vivo*.

En los estudios en animales atorvastatina no tuvo efecto sobre la fertilidad en machos y hembras a dosis de hasta 175 y 225 mg/kg/día, respectivamente, ni resultó teratogénica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina
Carbonato sódico anhidro
Maltosa
Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa (Pharmacoat Gr. 606)

Hidroxipropilcelulosa

Trietilcitrate

Polisorbato 80

Dióxido de titanio (E-171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se acondicionan en blísteres de Aluminio / Aluminio en envases conteniendo 28 comprimidos en envase calendario.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.

C/ Anabel Segura, 11 - Edificio Albatros B, 1ª planta.

28108 – Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Atorvastatina Tevagen 30 mg comprimidos recubiertos con película: 77.292

Atorvastatina Tevagen 60 mg comprimidos recubiertos con película: 77.291

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

Marzo 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2016