Formato 18,5 x 28

[1] 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=0,0562).

Ictus recurrente: en el estudio de prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL), se evaluó el efecto sobre el ictus de 80 mg de atorvastatina al día o placebo en 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 133 mg/dL (3,4 mmol/L). La media de C-LDL fue de 73 mg/dL (1,9 mmol/L) durante el tratamiento con atorvastatina y 129 mg/dL (3,3 mmol/l) durante el tratamiento con placebo. La media de seguimiento fue 4,9 años. Atorvastatina 80 mg redujo en un 15% el riesgo de la variable primaria de ictus mortal o no mortal (RR 0,85; IC del 95%, 0,72-1,00; p=0,05 o 0,84; IC del 95%, 0,71-0,99; p=0,03 después del ajuste a factores basales) comparado con placebo. La mortalidad total fue del 9,1% (216/2.365) para atorvastatina frente a 8,9% (211/2366) para placebo.

En un análisis post-hoc, atorvastatina 80 mg redujo la incidencia de ictus isquémico (218/2.365, 9,2% vs. 274/2.366, 11,6%, p=0,011) e incrementó la incidencia de ictus hemorrágico (55/2.365, 2,3% vs. 33/2.366, 1,4%, p=0,02) en comparación a placebo.

-El riesgo de ictus hemorrágico fue mayor en pacientes que entraron en el estudio con ictus hemorrágico previo (7/45 para atorvastatina frente 2/48 para placebo; RR 4,06; IC del 95% 0,84- 19,57), y el riesgo de ictus isquémico fue similar entre grupos (3/45 para atorvastatina versus 2/48 para placebo; RR 1,64; IC del 95%, 0,27-9,82).

-El riesgo de ictus hemorrágico fue mayor en pacientes que entraron en el estudio con infarto lacunar previo (20/708 para atorvastatina frente a 4/701 para placebo; RR 4,99; IC del 95%, 1,71- 14,61), pero el riesgo de ictus isquémico también estaba disminuido en estos pacientes (79/708 para atorvastatina frente 102/701 para placebo; RR 0,76; IC del 95% 0,57-1,02). Es posible que el riesgo ictus es mayor en pacientes con infarto lacunar previo que reciben atorvastatina 80 mg / día.

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

Población pediátrica: hipercolesterolemia familar heterozigota en pacientes pediátricos de 6 a 17 años. Se llevó a cabo un estudio abierto, de 8 semanas, abierto para evaluar la farmacocinética, farmacodinamia y la seguridad y tolerabilidad de atorvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familar heterozigota confirmada 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 Estado 1 de la clasificación de Tanner. La cohorte B incluyó 24 niños, de 10 a 17 años que se encontraban en el Estado ≥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 comprimidos para la cohorte B. Se permitía doblar la dosis de atorvastatina si el sujeto no alcanzaba el objetivo de C-LDL <3,35 mmol/L en la semana 4 y si atorvastatina era bien tolerada. Los valores medios de C-LDL, CT, C-VLDL y Apo B se redujeron en la semana 2 en todos los sujetos. En aquellos sujetos en los que se dobló la dosis, se observaron reducciones adicionales tras el aumento de la dosis. Las reducciones porcentuales medias de los parámetros lipídicos fueron similares en ambas cohortes, independientemente de si los sujetos se mantenían con la dosis inicial o habían doblado la dosis inicial. En la semana 8, como media, el porcentaje de cambio desde la basal del C-LDL y CT fue aproximadamente del 40% y 30% respectivamente, en todo el rango de exposición.

En un segundo estudio abierto con un solo grupo, se incluyó a 271 niños y niñas con HFHe de 6 a 15 años de edad que fueron tratados con atorvastatina durante un máximo de tres años. La inclusión en el estudio requería confirmada y un nivel basal de C-LDL ≥4 mmol/L (aproximadamente 152 mg/dL). El estudio incluyó a 139 niños en estadio de desarrollo 1 de la clasificación de Tanner (generalmente entre 6 y 10 años de edad). La dosis de atorvastatina (una vez al día) se inició con 5 mg (comprimidos masticables) en niños menores de 10 años de edad. Los niños de 10 años o mayores empezaron con 10 mg de atorvastatina (una vez al día). Todos los niños pudieron recibir dosis más altas para lograr un objetivo de CLDL <3,35 mmol/L. La dosis media ponderada para niños de 6 a 9 años fue de 19,6 mg y la dosis media ponderada para los niños de 10 años o mayores fue de 23,9 mg. La media(+/-DE) del valor basal de C- LDL fue 6,12 (1,26) mmol/L, que es aproximadamente 233 (48) mg/dL. Ver resultados finales en la tabla 3 a continuación. Los datos concuerdan con la falta de efecto del medicamento en cualquiera de los parámetros de crecimiento y desarrollo (es decir, altura, peso, IMC, clasificación de Tanner y evaluación del investigador sobre la madurez y el desarrollo general) en niños y adolescentes con HFHe que recibieron tratamiento con atorvastatina durante los 3 años del estudio. No hubo ningún efecto del medicamento según la evaluación del investigador sobre la altura, peso o IMC independientemente de la edad o el sexo en ninguna visita.

Tabla 3: Efectos de atorvastatina en la reducción de lípidos en chicos y chicas adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterozigota (mmol/L)

Punto Temporal	N	CT (DE)	C-LDL (DE)	C- HDL (DE)	TG (DE)	Apo B (DE) *
Valor basal	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Mes 30	206	4,95 (0,777)**	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Mes 36/FT	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,23)***

CT = colesterol total; C-LDL = colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; C-HDL = colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; TG = triglicéridos; Apo B = apolipoproteína B;
*Mes 36/FT: incluye los datos de la última visita de los sujetos que dejaron de participar antes del punto temporal programado de 36 meses, así como
los datos completos de 36 meses de los sujetos que completaron la participación de 36 meses; ** = N para este parámetro en el mes 30 fue 207; *** = N para este parámetro en el valor basal fue 270; ***** = N para este parámetro en el mes 36/FT fue 243; *N* = g/L de Apo B.

Hipercolesterolemia familiar heterozigota en pacientes pediátricos de 10 a 17 años:

En un estudio doble ciego, controlado con placebo que fue seguido de una fase abierta, se aleatorizaron 187 chicos y chicas postmenarquicas de 10 a 17 años (edad media 14,1 años) con hipercolesterolemia familiar heterozigota (HF) o con hipercolesterolemia grave para recibir atorvastatina (n = 140) o placebo (n = 47) durante 26 semanas y posteriormente todos recibieron atorvastatina durante 26 semanas. La dosis de atorvastatina (una vez al día) era de 10 mg durante las 4 primeras semanas y se aumentaba a 20 mg si los niveles de C-LDL eran >3,36 mmol/L. Atorvastatina redujo de forma significativa los niveles plasmáticos de CT, C-LDL, triglicéridos y apolipoproteína B durante la fase doble ciego de 26 semanas. El valor medio de C-LDL alcanzado era de 3,38 mmol/L (rango: 1,81-6,26 mmol/L) en el grupo de atorvastatina comparados con los 5,91 mmol/L (rango: 3,93-9,96 mmol/L) en el grupo placebo durante la fase doble ciego de 26 semanas. Un estudio pediátrico adicional de atorvastatina versus colestipol en pacientes con hipercolesterolemia, de edades entre 10-18 años, demostró que atorvastatina (N = 25) produjo una reducción significativa del C-LDL en la semana 26 (p<0,05) comparado con colestipol (N =31). Un estudio de uso compasivo en pacientes con hipercolesterolemia grave (incluyendo hipercolesterolemia homozigota) incluyó 46 pacientes pediátricos tratados con atorvastatina a dosis ajustadas de acuerdo con la respuesta (algunos sujetos recibieron 80 mg de atorvastatina al día). El estudio duró 3 años: el colesterol-LDL se redujo en un 36%. No se ha establecido la eficacia del tratamiento a largo plazo con atorvastatina en la infancia para reducir la morbilidad y mortalidad en la edad adulta.

La Agencia Europea de los Medicamentos ha aplazado el cumplimiento de la obligación de presentar los resultados de estudios con el medicamento de referencia conteniendo atorvastatina en niños de 0 a menos de 6 años en el tratamiento de la hipercolesterolemia heterozigota, y en niños de 0 a menos de 18 años en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homozigota, hipercolesterolemia combinada (mixta), hipercolesterolemia primaria y en la prevención de acontecimientos cardiovasculares.

Propiedades farmacocinéticas

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 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad 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 ≥ 98%.

Metabolismo o Biotransformación: 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 inhibidora de la HMG-CoA reductasa circulante se atribuye a los metabolitos activos.

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 eflujo, la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina.

Poblaciones especiales

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

*Población pediátrica:*en un estudio abierto de 8 semanas, se trataron pacientes pediátricos (6-17 años) con hipercolesterolemia familiar heterozigota y con C-LDL basal ≥4 mmol/L, que se encontraban en el Estadio 1 de la clasificación de Tanner (N = 15) y en Estadio ≥2 de la clasificación de Tanner (N =24), con comprimidos masticables de 5 ó 10 mg o con comprimidos recubiertos con película de 10 ó 20 mg de atorvastatina una vez al día, respectivamente. El peso corporal era la única covariable significativa en el modelo farmacocinético poblacional de atorvastatina. El aclaramiento oral aparente de atorvastatina en los sujetos pediátricos parecía ser similar al de los adultos cuando se escalaba alométricamente por peso corporal. Se observaron reducciones concordantes en el C-LDL y CT en todo el rango de exposición a atorvastatina y chidrowatorvastatina. Sexo: las concentraciones de atorvastatina y sus metabolitos activos en mujeres difieren 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 sus 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).

Polimorfismo SLOC1B1

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

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 AUC0-24h alcanzado en humanos con la dosis más alta recomendada) mostró adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras. Existe evidencia a partir de los estudios experimentales en animales que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden afectar el desarrollo embrionario o fetal. En ratas, conejos y perros atorvastatina no tuvo efecto sobre la fertilidad, ni resultó teratogénica, no obstante, con dosis tóxicas para las madres se observó toxicidad fetal en ratas y conejos. El desarrollo de las camadas de ratas se retrasó y se redujo la supervivencia post-natal durante la exposición de las madres a dosis altas de atorvastatina. En ratas existe evidencia de transferencia placentaria. En ratas las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son similares a las de la leche. Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital mas cercano o comunicarse con el C.I.A.T. al teléfono 1722.

Presentaciones

Envases conteniendo 20 y 30 comprimidos recubiertos.

LIPONORM® 10 mg

ATORVASTATINA
Comprimidos recubiertos

LAZAR

Fórmula

Cada comprimido recubierto de LIPONORM 10 mg contiene: Atorvastatina cálcica trihidrato (equivalente a 10 mg de Atorvastatina): 10,85 mg. Excipientes c.s.

Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia: Liponorm está indicado como tratamiento adicional a la dieta en la reducción del colesterol total elevado, colesterol LDL, apoproteína 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 IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson) cuando la respuesta obtenida con la dieta u otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada. Liponorm también está indicado para reducir el colesterol total y colesterol LDL en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular: prevención de acontecimientos cardiovasculares en pacientes adultos considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

Posología y forma de administración

Posología

Antes de tomar Liponorm 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 Liponorm. La dosis debe individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. La dosis inicial habitual es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta): la mayoría de los pacientes se controlan con 10 mg de Liponorm administrados una vez al día.

La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

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

Hipercolesterolemia familiar homocigótica: solo 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 fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales.

Administración concomitante con otros medicamentos: en pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C efavavir/grazoprevir de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no debe superar los 20 mg/día.

Insuficiencia renal: no es necesario un ajuste de la dosis.

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

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

Población pediátrica

Hipercolesterolemia: el uso en pediatría solo se debe realizar por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser re-evaluados de forma periódica para verificar su progreso. En pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica a partir de los 10 años, la dosis inicial recomendada de atorvastatina es de 10 mg al día. La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo recomendado del tratamiento. Los ajustes de dosis se deben realizar a intervalos de 4 o más semanas. El ajuste de la dosis hasta 80 mg al día está respaldado por los datos de estudios en adultos y por los datos clínicos limitados en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de entre 6-10 años de edad procedentes de estudios abiertos. Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes menores de 10 años. Para esta población pueden ser más adecuados otras formas farmacéuticas/dosis.

Forma de administración

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

Contraindicaciones

Atorvastatina está contraindicada en pacientes:

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

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos hepáticos: se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad (ULN), se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de 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 habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento.

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

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o tras el tratamiento con algunas estatinas. La MNIM se caracteriza clinicamente por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina quinasa en el suero, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

Antes de comenzar el tratamiento: Atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiólisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones: Insuficiencia renal. Hipotiroidismo. Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias. Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato. Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol. Edad > 70 años. La necesidad de estas situaciones (mayores de 70 años) se valorará en cada caso dependiendo de la existencia de otros factores predispontes para el desarrollo de rabdomiólisis. Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas. En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente. Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

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

Durante el tratamiento:

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

Tratamiento concomitante con otros medicamentos: el riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, teltromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc). El riesgo de miopatía, también puede estar incrementado, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fíbrico, ambrisentan, ezetimiba, colchicina y tratamiento de la hepatitis C (HHC) (boceprevir, telaprevir, efavavir/grazoprevir), eritromicina, niacina o ezetimiba. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen), en lugar de estos medicamentos. En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes. No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico o transcurridos 7 días desde la suspensión del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes donde el uso del ácido fusídico se considere esencial, el tratamiento con estatina se debe interrumpir. Se ha observado rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que reciben ácido fusídico en combinación con estatinas.

Los pacientes deben informar al médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad muscular, dolor a la palpación o dolor. La terapia con estatina puede ser re-establecida siete días después de la última dosis con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesario prolongar la administración de ácido fusídico, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de administración concomitante de Atorvastatina y ácido fusídico debe considerarse caso y bajo estrecha supervisión médica.

Población pediátrica: no se ha observado ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso.

Diabetes mellitus: algunas evidencias sugieren que las estatinas elevan la glucosa en sangre y en determinados pacientes con alto riesgo de desarrollar futura diabetes, pueden provocar niveles altos de hiperglucemia, aun con un control adecuado de la diabetes. Este riesgo, sin embargo, se ve compensado por la reducción del riesgo vascular con estatinas, y por tanto no debe ser una razón para la suspensión del tratamiento con estatinas.

Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas 5,6 a 6,9 mmol/L, BMI>30kg/m2, triglicéridos elevados, hipertensión) deben ser controlados clínica y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de medicamentos administrados concomitantemente con atorvastatina: Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina.

La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fíbrico y ezetimiba.

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

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina.

Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

Inductores de la CYP3A4: la administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, no obstante, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes.

Inhibidores de los transportadores: los inhibidores de las proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre las concentraciones de atorvastatina en el hepatocito. Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia (ver Tabla 1).

Gemfibrozilo/derivados del ácido fíbrico: el uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fíbrico y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y debe monitorizarse adecuadamente al paciente.

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

Colestipol: las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (proporción de concentración de atorvastatina: 0,74) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los fármacos se administraron por separado.

Ácido fusídico: 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 notificado acontecimientos sobre rabdomiólisis (incluyendo algunas 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.

Colchicina: no se han realizado estudios de interacción de atorvastatina con colchicina, se han notificado casos de miopatía con la administración concomitante de atorvastatina con colchicina, por lo que se debe advertir cuando se prescribe atorvastatina con colchicina.

Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes.

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

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

Warfarina: en un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protr