

ANEXO I

**LISTA DE LOS NOMBRES, FORMAS FARMACÉUTICAS, DOSIS DEL MEDICAMENTO,
VÍAS DE ADMINISTRACIÓN, TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

| Estado miembro | Titular de la autorización de comercialización | Marca de fantasía | Dosis | Forma farmacéutica | Vía de administración |
|-----------------------|---|--------------------------|--------------|------------------------------------|------------------------------|
| Austria | Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. | Sortis | 10mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Austria | Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. | Sortis | 20mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Austria | Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. | Sortis | 40mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Austria | Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. | Sortis | 80mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Bélgica | Pfizer S.A. | Lipitor | 10mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Bélgica | Pfizer S.A. | Lipitor | 20mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Bélgica | Pfizer S.A. | Lipitor | 40mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Bélgica | Pfizer S.A. | Lipitor | 80mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Dinamarca | Pfizer ApS | Zarator | 10mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Dinamarca | Pfizer ApS | Zarator | 20mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Dinamarca | Pfizer ApS | Zarator | 40mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Dinamarca | Pfizer ApS | Zarator | 80mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Finlandia | Pfizer Oy | Lipitor | 10mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Finlandia | Pfizer Oy | Lipitor | 20mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Finlandia | Pfizer Oy | Lipitor | 40mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Finlandia | Pfizer Oy | Lipitor | 80mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Alemania | PARKE-DAVIS GmbH | Sortis | 10mg | Comprimido recubierto con | Vía oral |

| Estado miembro | Titular de la autorización de comercialización | Marca de fantasía | Dosis | Forma farmacéutica | Vía de administración |
|-------------------|--|-------------------|-------|------------------------------------|-----------------------|
| | | | | película | |
| Alemania | PARKE-DAVIS GmbH | Sortis | 20mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Alemania | PARKE-DAVIS GmbH | Sortis | 40mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Alemania | PARKE-DAVIS GmbH | Sortis | 80mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Grecia | Pfizer Hellas AE | Lipitor | 10mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Grecia | Pfizer Hellas AE | Lipitor | 20mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Grecia | Pfizer Hellas AE | Lipitor | 40mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Grecia | Pfizer Hellas AE | Lipitor | 80mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Italia | PARKE-DAVIS SpA | Xarator | 10mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Italia | PARKE-DAVIS SpA | Xarator | 20mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Italia | PARKE-DAVIS SpA | Xarator | 40mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Italia | PARKE-DAVIS SpA | Xarator | 80mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Luxemburgo | Pfizer S.A. | Lipitor | 10mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Luxemburgo | Pfizer S.A. | Lipitor | 20mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Luxemburgo | Pfizer S.A. | Lipitor | 40mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Luxemburgo | Pfizer S.A. | Lipitor | 80mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Holanda | Pfizer bv | Lipitor | 10mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |

| Estado miembro | Titular de la autorización de comercialización | Marca de fantasía | Dosis | Forma farmacéutica | Vía de administración |
|-----------------------|---|--------------------------|--------------|------------------------------------|------------------------------|
| Holanda | Pfizer bv | Lipitor | 20mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Holanda | Pfizer bv | Lipitor | 40mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Holanda | Pfizer bv | Lipitor | 80mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Portugal | Laboratórios Pfizer, Lda | Zarator | 10mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Portugal | Laboratórios Pfizer, Lda | Zarator | 20mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Portugal | Laboratórios Pfizer, Lda | Zarator | 40mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Portugal | Laboratórios Pfizer, Lda | Zarator | 80mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| España | PARKE-DAVIS, S.L. | Zarator | 10mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| España | PARKE-DAVIS, S.L. | Zarator | 20mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| España | PARKE-DAVIS, S.L. | Zarator | 40mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| España | PARKE-DAVIS, S.L. | Zarator | 80mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Suecia | Pfizer AB | Lipitor | 10mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Suecia | Pfizer AB | Lipitor | 20mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Suecia | Pfizer AB | Lipitor | 40mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |
| Suecia | Pfizer AB | Lipitor | 80mg | Comprimido recubierto con película | Vía oral |

ANEXO II

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN
DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADOS POR LA EMEA**

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE ATORVASTATINA

(Sortis y nombres asociados - ver Anexo I)

Sortis y nombres asociados contiene atorvastatina, un conocido inhibidor de la HMG-CoA-reductasa (estatina), registrado en la UE desde 1996 por el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo y por procedimientos nacionales. Las indicaciones actualmente aprobadas de atorvastatina son:

- como adyuvante de la dieta para reducir las elevaciones del colesterol total, el colesterol-LDL, la apolipoproteína B y los triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluida la hipercolesterolemia familiar (variante heterocigótica), o hiperlipidemia combinada (mixta) (correspondiente a los tipos IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson) cuando la respuesta a la dieta y las demás medidas no farmacológicas es insuficiente.
- para reducir el C-total y el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica como adyuvante de otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de LDL) o cuando no se disponga de tales tratamientos.

Información de base sobre la variación de tipo II remitida por el PRM

En el expediente inicial de variación de tipo II remitido por el PRM, el solicitante reclamó la siguiente indicación:

«Prevención de episodios cardiovasculares en pacientes con múltiples factores de riesgo (p. ej., diabéticos de tipo 2 con un solo factor de riesgo y pacientes hipertensos con 3 factores de riesgo), con niveles normales o elevados de colesterol pero sin cardiopatía coronaria (CC) clínicamente evidente».

Esta redacción se basaba en los resultados de 2 ensayos aleatorizados y controlados realizados con atorvastatina en dosis de 10 mg como prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV). El estudio ASCOT-LLA se realizó en 10.000 pacientes (40-79 años de edad) con niveles de colesterol normales a levemente elevados, sin IM ni tratamiento previo por angina pero con hipertensión y al menos otros 3 factores de riesgo CV, con el fin de valorar el efecto de atorvastatina sobre la CC mortal y no mortal. Atorvastatina redujo significativamente la frecuencia de episodios coronarios y CV, ictus e intervenciones de revascularización en toda la cohorte del estudio. Sin embargo, en los análisis de subgrupos por sexos (81 % varones, 19 % mujeres) se observó un efecto beneficioso de atorvastatina en los varones que no pudo determinarse en las mujeres, y tanto la mortalidad general como la mortalidad CV fueron numéricamente mayores (sin significación) en las mujeres. El estudio CARDS se realizó en 2.838 pacientes (40-75 años de edad) con niveles de colesterol normales a levemente elevados, con diabetes tipo 2 y un factor más de riesgo CV, sin CC clínicamente evidente. Atorvastatina redujo significativamente la frecuencia de episodios CV mayores, la frecuencia de IAM mortales y no mortales y de IM silentes, y la frecuencia de ictus.

En el Informe de Evaluación Final (1 de noviembre de 2005), el Estado Miembro de Referencia propuso la siguiente indicación, con la que estuvo de acuerdo el TAC:

«Prevención de episodios cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 y un solo factor adicional de riesgo CV, con niveles de colesterol normales o levemente elevados y sin cardiopatía coronaria clínicamente evidente».

restringiendo así la indicación a la población incluida en el ensayo CARDS y relegando los resultados del ensayo ASCOT-LLA a una descripción en la sección 5.1. del RCP ante la falta de eficacia demostrada en el subgrupo de mujeres.

Al final del PRM hubo una discrepancia entre los Estados miembros acerca de la redacción de la indicación propuesta, que refleja suficientemente los datos de los estudios ASCOT-LLA y CARDS, excluyendo efectivamente el tratamiento de los no diabéticos, y España notificó una remisión oficial para arbitraje al CHMP el 1 de diciembre de 2005. En la reunión plenaria de diciembre, el CHMP adoptó una LoQ centrada en los siguientes puntos:

1. Cómo reflejar suficientemente en el RCP la falta de efecto significativo a favor de atorvastatina en relación con el criterio de valoración principal compuesto y con los criterios de valoración secundarios en el subgrupo de mujeres.
2. Si excluir o no la población diana del estudio ASCOT-LLA de la indicación propuesta, impidiendo así el tratamiento de pacientes no diabéticos con alto riesgo cardiovascular.
3. Si el efecto cardioprotector de la atorvastatina es o no mayor cuando se utiliza en combinación con algún tratamiento antihipertensivo concreto y si ello debería reflejarse o no en el RCP.
4. Hasta qué punto podría aplicarse la indicación terapéutica reclamada a atorvastatina administrada en dosis distintas de las comprobadas en los ensayos CARDS y ASCOT-LLA.
5. Una visión general de las indicaciones aprobadas para atorvastatina sobre la base de los estudios ASCOT-LLA y CARDS en toda la UE.

Evaluación de la eficacia clínica

El tema principal que debatió el CHMP fueron los resultados del ensayo ASCOT-LLA, en primer lugar la falta de efectos beneficiosos demostrados y las tendencias adversas de la mortalidad en el subgrupo de mujeres y, en segundo lugar, las consecuencias de la interacción observada entre el antihipertensivo amlodipino y atorvastatina sobre los criterios de valoración principales del ensayo en ciertos subgrupos. Atorvastatina redujo significativamente la frecuencia de episodios coronarios y CV, ictus e intervenciones de revascularización en toda la cohorte del estudio, pero no pudo determinarse ningún efecto beneficioso en el subgrupo de mujeres y tanto la mortalidad global como la mortalidad CV fueron numéricamente mayores (sin significación) en ese subgrupo. Para situar los resultados del ensayo ASCOT-LLA en una perspectiva más amplia y seguir respaldando la seguridad y el efecto beneficioso de atorvastatina en la prevención primaria de los episodios CV, independientemente del sexo, el Solicitante había aportado: i) una breve revisión de los datos de otros ensayos clínicos con estatinas en relación con el sexo, ii) la posición actual de las sociedades científicas sobre el tratamiento recomendado de la ECV en la mujer, iii) los resultados claves de los ensayos ASCOT-LLA y CARDS por sexos, resaltando las similitudes entre los dos estudios, y iv) referencias de las directrices en vigor y de las limitaciones científicas existentes en la interpretación de los resultados de los análisis de subgrupos.

El Solicitante había presentado argumentos a favor del punto de vista de que los resultados en mujeres del ensayo ASCOT-LLA, sobre la base de los análisis de subgrupos, son con toda probabilidad hallazgos casuales y no se consideran suficientemente sólidos desde el punto de vista científico para servir de base a la adopción de medidas reglamentarias. Además, el Solicitante había aportado una justificación suficiente y objetiva en contra de la restricción consistente en la exclusión de las mujeres de la indicación propuesta, dados los conocimientos actuales sobre los efectos beneficiosos del tratamiento con estatinas en general y también en mujeres, incluyendo resultados de ensayos, guías y recomendaciones internacionales.

La principal preocupación era la relativa al «riesgo de ECV». Es obvio que el beneficio absoluto ajustado por la edad de la prevención primaria de la ECV es mucho menor en mujeres que en varones, ya que aquéllas tienen un menor riesgo de ECV a igual edad. Para conseguir la misma eficacia absoluta de atorvastatina en los dos sexos es necesario, por tanto, tratar a mujeres que tengan el mismo riesgo absoluto que los varones, es decir, mujeres con más factores de riesgo adicionales, como una mayor edad, la menopausia, etc. El médico debe tener en cuenta que la decisión de tratar a las mujeres ha de basarse no sólo en las guías de práctica clínica, sino también en la determinación del riesgo CV absoluto tomando en consideración el sexo, la edad, el tabaquismo, la presión arterial, el colesterol, etc. (p. ej., mediante el Score y el Framingham). En consecuencia, el CHMP coincidió en que excluir a las mujeres de la indicación privaría a un importante subgrupo de la población del tratamiento con atorvastatina en caso de que su riesgo CV justificase dicho tratamiento, y estimó que los citados resultados del subgrupo de mujeres del ensayo ASCOT-LLA deberían reflejarse en la sección 5.1 del RCP.

Respecto a la interacción observada entre atorvastatina y amlodipino, el conjunto de datos valorado indica que esta interacción es de importancia clínica cuestionable, si es que existe, y no justifica la adopción de medidas reglamentarias que orienten la prescripción del producto. No obstante, el CHMP creyó relevante reflejar este resultado e incluir la declaración fáctica que se indica seguidamente en el párrafo que resume los resultados del ensayo ASCOT-LLA en la sección 5.1 del RCP.

Un punto de discusión menor fue el relativo a la aplicabilidad de los resultados del ensayo a las demás dosis de atorvastatina. El CHMP coincidió en que no hay motivo para creer que dosis mayores vayan a tener menos efecto que la dosis de 10 mg para la indicación aprobada, independientemente de los niveles objetivo de colesterol de cada individuo y del perfil de seguridad potencialmente diferente de las posologías más elevadas. El lugar apropiado para las recomendaciones de dosis es la sección 4.2 del RCP, no la sección 4.1, y ya se han añadido las recomendaciones posológicas adecuadas.

Finalmente, hubo un intenso debate sobre la redacción de la indicación que mejor refleje los resultados de los ensayos evaluados. A pesar de coincidir con la petición del Solicitante de no se excluyera de la indicación a las mujeres y los no diabéticos, el CHMP consideró que la indicación reivindicada, que es un reflejo de las poblaciones de pacientes de los ensayos ASCOT-LLA y CARDS, era demasiado amplia. En efecto, muchos de los pacientes eran de bajo riesgo, sobre todo las mujeres del ASCOT-LLA. Los resultados del ensayo muestran que, en algunos de los subgrupos de bajo riesgo incluidos en los estudios, correspondientes a poblaciones grandes, probablemente el tratamiento no está justificado con los conocimientos actuales, y aprobar la indicación daría lugar al tratamiento de muchos pacientes que no se beneficiarían en absoluto del tratamiento hipolipemiante. En consecuencia, el CHMP se mostró a favor de limitar la indicación a los pacientes que tengan un riesgo elevado de sufrir un primer episodio cardiovascular, obligando así al prescriptor a hacer una valoración individual del riesgo en lugar de ceñirse a un algoritmo de decisión sobre el tratamiento.

En vista de lo anterior, el CHMP concluyó que la indicación de atorvastatina «*Prevención de episodios cardiovasculares en pacientes que se estime que tienen un riesgo elevado de sufrir un primer episodio cardiovascular, como adyuvante de la corrección de otros factores de riesgo*» refleja adecuadamente los datos disponibles.

Conclusión general sobre beneficios/riesgos

En su reunión de los días 20-23 de marzo de 2006, el CHMP consideró los datos de eficacia presentados por los TAC y concluyó que se había demostrado que atorvastatina, como adyuvante de la corrección de otros factores de riesgo, es eficaz en la prevención de los episodios CV en pacientes que se estime que tienen un riesgo elevado de sufrir un primer episodio CV.

El CHMP recomendó conceder la variación de tipo II para ampliar la indicación.

MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Considerando,

- que el CHMP examinó la remisión hecha en virtud del apartado 12 del artículo 6 del Reglamento de la Comisión (CE) nº 1084/2003 en relación con atorvastatina (Sortis y nombres asociados: ver Anexo I),
- que el TAC ha incluido en el RCP el texto propuesto por el CHMP:
 - Se propone añadir la siguiente indicación en la sección 4.1:
Prevención de episodios cardiovasculares en pacientes que se estime que tienen un riesgo elevado de sufrir un primer episodio cardiovascular (ver sección 5.1), como adyuvante de la corrección de otros factores de riesgo.

- La posología de la sección 4.2 se ha revisado como sigue:
En los ensayos de prevención primaria, la dosis fue de 10 mg/día. Podrían necesitarse dosis más elevadas para alcanzar niveles de colesterol(-LDL) acordes con las directrices actuales.
- La sección 5.1 se ha actualizado para incluir los resultados de los ensayos ASCOT-LLA y CARDS de la siguiente manera:

Prevención de la enfermedad cardiovascular

El efecto de atorvastatina sobre la cardiopatía coronaria mortal y no mortal se valoró en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, el Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Los pacientes eran hipertensos de 40-79 años de edad, sin infarto de miocardio ni tratamiento antianginoso previo, y con niveles de CT \leq 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Todos tenían al menos 3 de los factores de riesgo cardiovascular predefinidos: sexo masculino, edad \geq 55 años, tabaquismo, diabetes, antecedentes de CC en un pariente de primer grado, CT:C-HDL $>$ 6, vasculopatía periférica, hipertrofia ventricular izquierda, episodio cerebrovascular previo, anomalía específica en el ECG, proteinuria/albuminuria. No todos los pacientes incluidos se estimaba que tenían un riesgo elevado de sufrir un primer episodio cardiovascular. Los pacientes recibieron un tratamiento antihipertensivo (amlodipino o un régimen basado en atenolol) y bien atorvastatina en dosis de 10 mg diarios (n = 5168) o bien placebo (n = 5137).

El efecto reductor del riesgo absoluto y relativo de atorvastatina fue como sigue:

| Episodio | Reducción del riesgo relativo (%) | N.º de episodios (Sortis frente a placebo) | Reducción del riesgo absoluto¹ (%) | valor de p |
|---|--|---|--|-------------------|
| CC mortal más IM no mortal | 36 % | 100 frente a 154 | 1,1 % | 0,0005 |
| Total de episodios cardiovasculares e intervenciones de revascularización | 20 % | 389 frente a 483 | 1,9 % | 0,0008 |
| Total de episodios coronarios | 29 % | 178 frente a 247 | 1,4 % | 0,0006 |

¹Basado en la diferencia de tasas brutas de episodios a lo largo de una mediana de seguimiento de 3,3 años.

CC = cardiopatía coronaria; IM = infarto de miocardio.

La mortalidad total y la mortalidad cardiovascular no se redujeron significativamente (185 frente a 212 episodios, p = 0,17 y 74 frente a 82 episodios, p = 0,51). En los análisis de subgrupos por sexos (81 % varones, 19 % mujeres) se observó un efecto beneficioso de atorvastatina en los varones que no pudo determinarse en las mujeres, posiblemente debido a la baja tasa de episodios en el subgrupo de mujeres. La mortalidad general y la cardiovascular fueron numéricamente mayores en las pacientes femeninas (38 frente a 30 y 17 frente a 12), pero sin llegar a la significación estadística. Hubo una significativa interacción entre tratamientos en virtud del tratamiento antihipertensivo basal. El criterio de valoración principal (CC mortal más IM no mortal) se redujo significativamente con atorvastatina en los pacientes tratados con amlodipino (CR 0,47 (0,32-0,69), p = 0,00008), pero no en los tratados con atenolol (CR 0,83 (0,59-1,17), p = 0,287).

El efecto de atorvastatina sobre la enfermedad cardiovascular mortal y no mortal se valoró también en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, el Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), en pacientes con diabetes tipo 2 de 40-75 años de edad, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y con 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 1 de los siguientes factores de riesgo: hipertensión, tabaquismo activo, retinopatía, microalbuminuria o macroalbuminuria. Se les trató con atorvastatina en dosis de 10 mg diarios (n = 1428) o con placebo (n = 1410), con una mediana de seguimiento de 3,9 años.

El efecto reductor del riesgo absoluto y relativo de la atorvastatina fue como sigue:

| Episodio | Reducción del riesgo relativo (%) | N.º de episodios (Sortis frente a placebo) | Reducción del riesgo absoluto ¹ (%) | valor de p |
|--|-----------------------------------|--|--|------------|
| Episodios cardiovasculares mayores (IAM mortal y no mortal, IM silente, muerte por CC aguda, angina inestable, IDAC, ACTP, revascularización, ictus) | 37 % | 83 frente a 127 | 3,2 % | 0,0010 |
| IM (IAM mortal y no mortal, IM silente) | 42 % | 38 frente a 64 | 1,9 % | 0,0070 |
| Ictus (mortal y no mortal) | 48 % | 21 frente a 39 | 1,3 % | 0,0163 |

¹Basado en la diferencia de tasas brutas de episodios a lo largo de una mediana de seguimiento de 3,9 años.

IAM = infarto agudo de miocardio; IDAC = injerto de derivación de arteria coronaria; CC = cardiopatía coronaria;

IM = infarto de miocardio; ACTP = angioplastia coronaria transluminal percutánea.

No hubo evidencia de que hubiera diferencias en cuanto a efecto del tratamiento según el sexo, la edad o el nivel basal de C-LDL de los pacientes. Se observó una tendencia favorable en la tasa de mortalidad (82 muertes en el grupo placebo, frente a 61 muertes en el grupo de atorvastatina, p = 0,0592).

Se observó una reducción del riesgo relativo de muerte del 27 % (82 muertes en el grupo placebo, frente a 61 muertes en el grupo de atorvastatina), al límite de la significación estadística (p = 0,0592).

- que no se han identificado resultados de seguridad adversos en relación con la ampliación de la indicación.
- que el CHMP, en consecuencia, consideró que el cociente beneficios/riesgos de la mencionada ampliación de la indicación era favorable,

el CHMP ha recomendado conceder la variación de las Autorizaciones de Comercialización de atorvastatina (Sortis y nombres asociados: ver Anexo I), cuyo Resumen de las Características del Producto, etiquetado y Prospecto se incluyen en el Anexo III.

ANEXO III
RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]> [For referral procedures]
{NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica (trihidrato)).

Excipientes:

Cada comprimido recubierto con película de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg contiene 32,80 mg de lactosa monohidratada.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película blancos, elípticos, con un “10” marcado en una cara y “PD 155” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 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 (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.

{NOMBRE DEL PRODUCTO} está también indicado, para reducir el colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aferesis 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

Antes de tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO}, 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 {NOMBRE DEL PRODUCTO} .

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 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.

Atorvastatina se administra en una dosis única diaria y puede administrarse en cualquier momento del día con o sin alimentos.

En pacientes con cardiopatía coronaria establecida o otros pacientes con mayor riesgo de acontecimientos isquémicos, el objetivo del tratamiento es alcanzar unos niveles de LDL-C <3 mmol/l (6 <115 mg/dl) y de colesterol total <5 mmol/l (6 <190 mg/dl).

Adaptado de "Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" en *Atherosclerosis* 140 (1998) 199-270.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

La mayoría de los pacientes se controlan con {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg administrado una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 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 una resina de intercambio iónico.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

En un estudio de uso compasivo en 64 pacientes, para 46 pacientes 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 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.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal

La enfermedad renal no afecta a las concentraciones plasmáticas de {NOMBRE DEL PRODUCTO} ni a sus efectos sobre los lípidos; por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis.

Uso en geriatría

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, es similar a la observada en la población general.

Uso en pediatría

Solo debe ser utilizado en pediatría por especialistas. La experiencia en pediatría se reduce a un pequeño número de pacientes (de 4-17 años) con dislipidemias graves, como la hiperlipidemia familiar homocigótica. En esta población 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. No se han evaluado datos de seguridad en el desarrollo de la población pediátrica.

4.3 Contraindicaciones

{NOMBRE DEL PRODUCTO} está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de este medicamento
- con enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad
- con miopatía
- durante el embarazo
- durante la lactancia
- en mujeres en edad fértil que no empleen las adecuadas medidas anticonceptivas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos hepáticos

Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. 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 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de {NOMBRE DEL PRODUCTO} (ver sección 4.8).

{NOMBRE DEL PRODUCTO} debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

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 rhabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobulinemia y mioglobulinuria que pueden desembocar en insuficiencia renal.

Previamente al tratamiento

La prescripción de atorvastatina en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rhabdomiolisis, debe realizarse con precaución. Se deben determinar los niveles de CPK antes de comenzar el tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Historia personal o familiar de enfermedades musculares hereditarias
- Historia de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol
- En ancianos (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rhabdomiolisis.

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 CPK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no deberá instaurarse.

Determinación de la creatinfosfokinasa

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 (> 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 o debilidad muscular, 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. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir
- En los casos en los que los síntomas sean severos y supongan molestias diarias para el paciente, debe valorarse la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CPK se encuentren elevados ≤ 5 veces el valor máximo de normalidad
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CPK 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 CPK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha una rabdomiolisis

El riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando atorvastatina se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos como: ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, niacina, gemfibrozilo, otros derivados del ácido fibrico o inhibidores de la proteasa del VIH (ver sección 4.5 y sección 4.8).

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

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, derivados del ácido fibrico, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina, antifúngicos azólicos o niacina y en raras ocasiones se ha producido rabdomiolisis con disfunción renal secundaria a mioglobinuria. Por tanto, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante (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 {NOMBRE DEL PRODUCTO} con inhibidores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, ciclosporina, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina y claritromicina, nefazodona, antifúngicos azólicos incluyendo el itraconazol e inhibidores de la proteasa del VIH). La administración concomitante puede llevar a elevaciones de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Por tanto, debe tenerse especial precaución cuando se utiliza atorvastatina junto con estos medicamentos (ver sección 4.4).

Inhibidores de la glicoproteína-P

Atorvastatina y sus metabolitos son sustratos de la glicoproteína-P. Los inhibidores de la glicoproteína-P (por ejemplo, ciclosporina) pueden aumentar la biodisponibilidad de atorvastatina.

Eritromicina, claritromicina

La administración conjunta de 10 mg una vez al día de atorvastatina y eritromicina (500 mg cuatro veces al día), o 10 mg una vez al día de atorvastatina y claritromicina (500 mg dos veces al día), conocidos como inhibidores del citocromo P450 3A4, se asociaron con concentraciones plasmáticas de atorvastatina más elevadas. Claritromicina aumentó la C_{max} y el ABC de atorvastatina en un 56% y 80%, respectivamente.

Itraconazol

La administración concomitante de 40 mg de atorvastatina y 200 mg de itraconazol diarios produjo un aumento de tres veces el ABC de 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.

Zumo de pomelo

Contiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y puede elevar los niveles plasmáticos de los fármacos metabolizados por el CYP3A4. La ingesta de un vaso con 240 ml de zumo de pomelo incrementó en un 37% el ABC de atorvastatina y redujo en un 20,4% el ABC de su metabolito activo ortohidroxilado. Sin embargo, cantidades elevadas de zumo de pomelo (más de 1,2 l diarios durante 5 días) aumentaron 2,5 veces el ABC de atorvastatina y 1,3 veces el ABC de los inhibidores activos de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina y sus metabolitos). Por tanto, no se recomienda la ingestión conjunta de atorvastatina y de grandes cantidades de zumo de pomelo.

Inductores del citocromo P450 3A4

No se conoce el efecto de los inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, rifampicina o fenitoína) sobre {NOMBRE DEL PRODUCTO}. Se desconoce la posible interacción con otros sustratos de esta isoenzima, pero debe considerarse para otros fármacos de estrecho margen terapéutico, como por ejemplo los fármacos antiarrítmicos de Clase III incluyendo la amiodarona.

Otros tratamientos concomitantes:

Gemfibrozilo/derivados de ácido fibríco

El riesgo de miopatía inducida por atorvastatina puede aumentar con la administración conjunta de derivados del ácido fibríco. De acuerdo con los resultados de los estudios in vitro, la ruta metabólica de atorvastatina mediante glucuronidación es inhibida por gemfibrozilo. Posiblemente esto pueda llevar a elevaciones en los niveles plasmáticos de atorvastatina (ver sección 4.4).

Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el equilibrio de digoxina no resultaron afectadas. 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, glicoproteína-P. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 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 {NOMBRE DEL PRODUCTO}. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente {NOMBRE DEL PRODUCTO} y colestipol que cuando los fármacos se administraron por separado.

Antiácidos

La administración conjunta de {NOMBRE DEL PRODUCTO} con una suspensión oral antiácida que contenía 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 {NOMBRE DEL PRODUCTO} 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 {NOMBRE DEL PRODUCTO}. No obstante, los pacientes que reciban warfarina deben ser monitorizados cuando se añada {NOMBRE DEL PRODUCTO} a su tratamiento.

Fenazona

La administración conjunta de dosis múltiples de {NOMBRE DEL PRODUCTO} y fenazona evidenció poco o ningún efecto apreciable en el aclaramiento de fenazona.

Cimetidina

Se realizó un estudio de interacción con cimetidina y {NOMBRE DEL PRODUCTO}, y no se observó ninguna interacción.

Amlodipino

La farmacocinética de Atorvastatina no resultó alterada por la administración conjunta durante el estado de equilibrio de 80 mg de Atorvastatina y 10 mg de Amlodipino.

Otros

En aquellos estudios clínicos en los que se administró {NOMBRE DEL PRODUCTO} junto con antihipertensivos o hipoglucemiantes no se observaron interacciones clínicamente significativas.

4.6 Embarazo y lactancia

{NOMBRE DEL PRODUCTO} está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben emplear las adecuadas medidas anticonceptivas. No se ha demostrado la seguridad de atorvastatina durante el embarazo y la lactancia.

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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

{NOMBRE DEL PRODUCTO} tiene una influencia inapreciable sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

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 {NOMBRE DEL PRODUCTO}.

En base a los datos de los estudios clínicos y de la amplia experiencia post-comercialización, se presenta a continuación el perfil de acontecimientos adversos de {NOMBRE DEL PRODUCTO}.

Se ordenan las frecuencias estimadas para los acontecimientos de acuerdo con el siguiente criterio: frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($\leq 1/10.000$).

Trastornos gastrointestinales

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

Poco frecuentes: anorexia, vómitos.

Trastornos hemáticos y linfáticos

Poco frecuente: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune

Frecuente: reacciones alérgicas.

Muy rara: anafilaxia.

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: alopecia, hiperglucemia, hipoglucemia, pancreatitis.

Psiquiátricos

Frecuente: insomnio.

Poco frecuente: amnesia.

Trastornos del sistema nervioso

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

Poco frecuente: neuropatía periférica.

Trastornos hepato-biliares

Raras: hepatitis, ictericia colestática.

Piel/anejos

Frecuentes: erupción cutánea, prurito.

Poco frecuente: urticaria.

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

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: tinnitus.

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: mialgias, artralgias.

Poco frecuente: miopatía.

Raras: miositis, rabdomiolisis.

Trastornos del sistema reproductor

Poco frecuente: impotencia.

Trastornos generales

Frecuentes: astenia, dolor torácico, dolor de espalda, edema periférico.

Poco frecuentes: malestar, aumento de peso.

Investigaciones

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 {NOMBRE DEL PRODUCTO}. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes que recibían {NOMBRE DEL PRODUCTO} se produjeron elevaciones clínicamente importantes (>3 veces por encima del 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 {NOMBRE DEL PRODUCTO} presentaron niveles de CPK 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con {NOMBRE DEL PRODUCTO} se observaron elevaciones en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de {NOMBRE DEL PRODUCTO}. 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: C10AA05

Atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante responsable de la conversión del 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol. 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 lipoproteínas inhibiendo en el hígado la HMG-CoA reductasa y la subsiguiente biosíntesis hepática de colesterol y aumentando en la superficie celular el número de receptores hepáticos para la LDL, 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.

En un estudio de dosis respuesta, Atorvastatina ha demostrado 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 HDL-C y la apolipoproteína A1. Estos resultados concuerdan con lo observado en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, diversas formas de hipercolesterolemia no familiar y en la hiperlipidemia mixta, incluyendo pacientes con diabetes melítus 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 Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering (REVERSAL) 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 (150 mg/dl \pm 28) y en el grupo de pravastatina, el c-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 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.

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 primaria 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 debió fundamentalmente a una reducción del 26% en las re-hospitalizaciones por angina, con evidencia de isquemia miocárdica (p=0,018). Las demás variables secundarias no alcanzaron significación estadística en sí mismas (global: Placebo: 22,2%, Atorvastatina: 22,4%).

El perfil de seguridad de atorvastatina fue consistente con el descrito en la Sección 4.8.

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 C-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, tabaquismo, 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:

| | Reducción del riesgo relativo (%) | Nº Acontecimientos (Atorvastatina vs placebo) | Reducción del riesgo absoluto ¹ (%) | Valor de p |
|--|-----------------------------------|---|--|------------|
| Acontecimiento | | | | |
| 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 |

¹Basado 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 Atorvastatin 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 cálcica (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 ¹ (%) | 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 |

¹Basado 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).

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 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. 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

- Geriátrica: 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.
- Pediátrica: No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.
- 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 ABC 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 ABC) 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 $ABC_{(0-24)}$ 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 $ABC_{(0-24)}$. 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

Carbonato cálcico
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidratada
Croscarmelosa sódica
Polisorbato 80
Hidroxipropil celulosa

Estearato magnésico

Recubrimiento

Hipromelosa
Polietilenglicol
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Simeticona
Estearatos emulgentes
Ácido sórbico
Cera candelilla

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Envases con blisters conteniendo 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 y 100 comprimidos recubiertos.

Envases clínicos conteniendo 200 (10 x 20) ó 500 comprimidos recubiertos.

Blisters formados por una parte delantera de poliamida/lámina de aluminio/cloruro de polivinilo y una parte posterior de papel/poliéster/lámina de aluminio/recubierto de vinilo termosellante o lámina de aluminio/recubrimiento de vinilo termosellante.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]> *[For referral procedures]*

{Nombre y dirección}

<teléfono>

<fax>

<e-mail>

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>

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

1996.11.21./2001.10.31.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]> [For referral procedures]
{NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica (trihidrato)).

Excipientes:

Cada comprimido recubierto con película de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg contiene 65,61 mg de lactosa monohidratada.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película blancos, elípticos, con un “20” marcado en una cara y “PD 156” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 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 (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.

{NOMBRE DEL PRODUCTO} está también indicado, para reducir el colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aferesis 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

Antes de tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO}, 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 {NOMBRE DEL PRODUCTO}.

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 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.

Atorvastatina se administra en una dosis única diaria y puede administrarse en cualquier momento del día con o sin alimentos.

En pacientes con cardiopatía coronaria establecida o otros pacientes con mayor riesgo de acontecimientos isquémicos, el objetivo del tratamiento es alcanzar unos niveles de LDL-C <3 mmol/l (6 <115 mg/dl) y de colesterol total <5 mmol/l (6 <190 mg/dl).

Adaptado de "Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" en *Atherosclerosis* 140 (1998) 199-270.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

La mayoría de los pacientes se controlan con {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg administrado una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 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 una resina de intercambio iónico.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

En un estudio de uso compasivo en 64 pacientes, para 46 pacientes 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 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.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal

La enfermedad renal no afecta a las concentraciones plasmáticas de {NOMBRE DEL PRODUCTO} ni a sus efectos sobre los lípidos; por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis

Uso en geriatría

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, es similar a la observada en la población general.

Uso en pediatría

Solo debe ser utilizado en pediatría por especialistas. La experiencia en pediatría se reduce a un pequeño número de pacientes (de 4-17 años) con dislipidemias graves, como la hiperlipidemia familiar homocigótica. En esta población 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. No se han evaluado datos de seguridad en el desarrollo de la población pediátrica.

4.3 Contraindicaciones

{NOMBRE DEL PRODUCTO} está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de este medicamento
- con enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad
- con miopatía
- durante el embarazo
- durante la lactancia
- en mujeres en edad fértil que no empleen las adecuadas medidas anticonceptivas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos hepáticos

Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. 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 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de {NOMBRE DEL PRODUCTO} (ver sección 4.8).

{NOMBRE DEL PRODUCTO} debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

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 rhabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobulinemia y mioglobulinuria que pueden desembocar en insuficiencia renal.

Previamente al tratamiento

La prescripción de atorvastatina en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rhabdomiolisis, debe realizarse con precaución. Se deben determinar los niveles de CPK antes de comenzar el tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Historia personal o familiar de enfermedades musculares hereditarias
- Historia de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol
- En ancianos (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rhabdomiolisis.

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 CPK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no deberá instaurarse.

Determinación de la creatinfosfokinasa

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 (> 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 o debilidad muscular, 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. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir.
- En los casos en los que los síntomas sean severos y supongan molestias diarias para el paciente, debe valorarse la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CPK se encuentren elevados ≤ 5 veces el valor máximo de normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CPK 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 CPK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha una rabdomiolisis.

El riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando atorvastatina se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos como: ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, niacina, gemfibrozilo, otros derivados del ácido fibrico o inhibidores de la proteasa del VIH (ver sección 4.5 y sección 4.8).

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

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, derivados del ácido fibrico, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina, antifúngicos azólicos o niacina y en raras ocasiones se ha producido rabdomiolisis con disfunción renal secundaria a mioglobinuria. Por tanto, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante (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 {NOMBRE DEL PRODUCTO} con inhibidores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, ciclosporina, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina y claritromicina, nefazodona, antifúngicos azólicos incluyendo el itraconazol e inhibidores de la proteasa del VIH). La administración concomitante puede llevar a elevaciones de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Por tanto, debe tenerse especial precaución cuando se utiliza atorvastatina junto con estos medicamentos (ver sección 4.4).

Inhibidores de la glicoproteína-P

Atorvastatina y sus metabolitos son sustratos de la glicoproteína-P. Los inhibidores de la glicoproteína-P (por ejemplo, ciclosporina) pueden aumentar la biodisponibilidad de atorvastatina.

Eritromicina, claritromicina

La administración conjunta de 10 mg una vez al día de atorvastatina y eritromicina (500 mg cuatro veces al día), o 10 mg una vez al día de atorvastatina y claritromicina (500 mg dos veces al día), conocidos como inhibidores del citocromo P450 3A4, se asociaron con concentraciones plasmáticas de atorvastatina más elevadas. Claritromicina aumentó la C_{max} y el ABC de atorvastatina en un 56% y 80%, respectivamente.

Itraconazol

La administración concomitante de 40 mg de atorvastatina y 200 mg de itraconazol diarios produjo un aumento de tres veces el ABC de 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.

Zumo de pomelo

Contiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y puede elevar los niveles plasmáticos de los fármacos metabolizados por el CYP3A4. La ingesta de un vaso con 240 ml de zumo de pomelo incrementó en un 37% el ABC de atorvastatina y redujo en un 20,4% el ABC de su metabolito activo ortohidroxilado. Sin embargo, cantidades elevadas de zumo de pomelo (más de 1,2 l diarios durante 5 días) aumentaron 2,5 veces el ABC de atorvastatina y 1,3 veces el ABC de los inhibidores activos de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina y sus metabolitos). Por tanto, no se recomienda la ingestión conjunta de atorvastatina y de grandes cantidades de zumo de pomelo.

Inductores del citocromo P450 3A4

No se conoce el efecto de los inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, rifampicina o fenitoína) sobre {NOMBRE DEL PRODUCTO}. Se desconoce la posible interacción con otros sustratos de esta isoenzima, pero debe considerarse para otros fármacos de estrecho margen terapéutico, como por ejemplo los fármacos antiarrítmicos de Clase III incluyendo la amiodarona.

Otros tratamientos concomitantes:

Gemfibrozilo/derivados de ácido fibríco

El riesgo de miopatía inducida por atorvastatina puede aumentar con la administración conjunta de derivados del ácido fibríco. De acuerdo con los resultados de los estudios *in vitro*, la ruta metabólica de atorvastatina mediante glucuronidación es inhibida por gemfibrozilo. Posiblemente esto pueda llevar a elevaciones en los niveles plasmáticos de atorvastatina (ver sección 4.4).

Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el equilibrio de digoxina no resultaron afectadas. 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, glicoproteína-P. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 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 {NOMBRE DEL PRODUCTO}. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente {NOMBRE DEL PRODUCTO} y colestipol que cuando los fármacos se administraron por separado.

Antiácidos

La administración conjunta de {NOMBRE DEL PRODUCTO} con una suspensión oral antiácida que contenía 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 {NOMBRE DEL PRODUCTO} 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 {NOMBRE DEL PRODUCTO}. No obstante, los pacientes que reciban warfarina deben ser monitorizados cuando se añada {NOMBRE DEL PRODUCTO} a su tratamiento.

Fenazona

La administración conjunta de dosis múltiples de {NOMBRE DEL PRODUCTO} y fenazona evidenció poco o ningún efecto apreciable en el aclaramiento de fenazona.

Cimetidina

Se realizó un estudio de interacción con cimetidina y {NOMBRE DEL PRODUCTO}, y no se observó ninguna interacción.

Amlodipino

La farmacocinética de Atorvastatina no resultó alterada por la administración conjunta durante el estado de equilibrio de 80 mg de Atorvastatina y 10 mg de Amlodipino.

Otros

En aquellos estudios clínicos en los que se administró {NOMBRE DEL PRODUCTO} junto con antihipertensivos o hipoglucemiantes no se observaron interacciones clínicamente significativas.

4.6 Embarazo y lactancia

{NOMBRE DEL PRODUCTO} está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben emplear las adecuadas medidas anticonceptivas. No se ha demostrado la seguridad de atorvastatina durante el embarazo y la lactancia.

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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

{NOMBRE DEL PRODUCTO} tiene una influencia inapreciable sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

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 {NOMBRE DEL PRODUCTO}.

En base a los datos de los estudios clínicos y de la amplia experiencia post-comercialización, se presenta a continuación el perfil de acontecimientos adversos de {NOMBRE DEL PRODUCTO}.

Se ordenan las frecuencias estimadas para los acontecimientos de acuerdo con el siguiente criterio: frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($\leq 1/10.000$).

Trastornos gastrointestinales

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

Poco frecuentes: anorexia, vómitos.

Trastornos hemáticos y linfáticos

Poco frecuente: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune

Frecuente: reacciones alérgicas.

Muy rara: anafilaxia.

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: alopecia, hiperglucemia, hipoglucemia, pancreatitis.

Psiquiátricos

Frecuente: insomnio.

Poco frecuente: amnesia.

Trastornos del sistema nervioso

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

Poco frecuente: neuropatía periférica.

Trastornos hepato-biliares

Raras: hepatitis, ictericia colestática.

Piel/anejos

Frecuentes: erupción cutánea, prurito.

Poco frecuente: urticaria.

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

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: tinnitus.

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: mialgias, artralgias.

Poco frecuente: miopatía.

Raras: miositis, rabdomiolisis.

Trastornos del sistema reproductor

Poco frecuente: impotencia.

Trastornos generales

Frecuentes: astenia, dolor torácico, dolor de espalda, edema periférico.

Poco frecuentes: malestar, aumento de peso.

Investigaciones

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 {NOMBRE DEL PRODUCTO}. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes que recibían {NOMBRE DEL PRODUCTO} se produjeron elevaciones clínicamente importantes (>3 veces por encima del 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 {NOMBRE DEL PRODUCTO} presentaron niveles de CPK 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con {NOMBRE DEL PRODUCTO} se observaron elevaciones en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de {NOMBRE DEL PRODUCTO}. 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: C10AA05

Atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante responsable de la conversión del 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol. 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 lipoproteínas inhibiendo en el hígado la HMG-CoA reductasa y la subsiguiente biosíntesis hepática de colesterol y aumentando en la superficie celular el número de receptores hepáticos para la LDL, 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.

En un estudio de dosis respuesta, Atorvastatina ha demostrado 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 HDL-C y la apolipoproteína A1. Estos resultados concuerdan con lo observado en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, diversas formas de hipercolesterolemia no familiar y en la hiperlipidemia mixta, incluyendo pacientes con diabetes melítus 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 Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering (REVERSAL) 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 (150 mg/dl \pm 28) y en el grupo de pravastatina, el c-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 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.

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 primaria 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 debió fundamentalmente a una reducción del 26% en las re-hospitalizaciones por angina, con evidencia de isquemia miocárdica (p=0,018). Las demás variables secundarias no alcanzaron significación estadística en sí mismas (global: Placebo: 22,2%, Atorvastatina: 22,4%).

El perfil de seguridad de atorvastatina fue consistente con el descrito en la Sección 4.8.

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 C-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 \geq 55 años, tabaquismo, 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:

| | Reducción del riesgo relativo (%) | Nº Acontecimientos (Atorvastatina vs placebo) | Reducción del riesgo absoluto ¹ (%) | Valor de p |
|--|-----------------------------------|---|--|------------|
| Acontecimiento | | | | |
| 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 |

¹Basado 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 Atorvastatin 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 cálcica (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 ¹ (%) | 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 |

¹Basado 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).

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 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. 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

- Geriátrica: 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.
- Pediátrica: No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.
- 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 ABC 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 ABC) 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 $ABC_{(0-24)}$ 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 $ABC_{(0-24)}$. 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

Carbonato cálcico
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidratada
Croscarmelosa sódica
Polisorbato 80
Hidroxipropil celulosa

Estearato magnésico

Recubrimiento

Hipromelosa
Polietilenglicol
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Simeticona
Estearatos emulgentes
Ácido sórbico
Cera candelilla

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Envases con blisters conteniendo 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 y 100 comprimidos recubiertos.

Envases clínicos conteniendo 200 (10 x 20) ó 500 comprimidos recubiertos.

Blisters formados por una parte delantera de poliamida/lámina de aluminio/cloruro de polivinilo y una parte posterior de papel/poliéster/lámina de aluminio/recubierto de vinilo termosellante o lámina de aluminio/recubrimiento de vinilo termosellante.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]> *[For referral procedures]*

{Nombre y dirección}

<teléfono>

<fax>

<e-mail>

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>

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

1996.11.21./2001.10.31.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]> [For referral procedures]
{NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica (trihidrato)).

Excipientes:

Cada comprimido recubierto con película de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg contiene 131,22 mg de lactosa monohidratada.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película blancos, elípticos, con un “40” marcado en una cara y “PD 157” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 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 (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.

{NOMBRE DEL PRODUCTO} está también indicado, para reducir el colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aferesis 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

Antes de tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO}, 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 {NOMBRE DEL PRODUCTO}.

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 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.

Atorvastatina se administra en una dosis única diaria y puede administrarse en cualquier momento del día con o sin alimentos.

En pacientes con cardiopatía coronaria establecida o otros pacientes con mayor riesgo de acontecimientos isquémicos, el objetivo del tratamiento es alcanzar unos niveles de LDL-C <3 mmol/l ($6 <115$ mg/dl) y de colesterol total <5 mmol/l ($6 <190$ mg/dl).

Adaptado de "Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" en *Atherosclerosis* 140 (1998) 199-270.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

La mayoría de los pacientes se controlan con {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg administrado una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 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 una resina de intercambio iónico.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

En un estudio de uso compasivo en 64 pacientes, para 46 pacientes 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 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.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal

La enfermedad renal no afecta a las concentraciones plasmáticas de {NOMBRE DEL PRODUCTO} ni a sus efectos sobre los lípidos; por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis

Uso en geriatría

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, es similar a la observada en la población general.

Uso en pediatría

Solo debe ser utilizado en pediatría por especialistas. La experiencia en pediatría se reduce a un pequeño número de pacientes (de 4-17 años) con dislipidemias graves, como la hiperlipidemia familiar homocigótica. En esta población 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. No se han evaluado datos de seguridad en el desarrollo de la población pediátrica.

4.3 Contraindicaciones

{NOMBRE DEL PRODUCTO} está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de este medicamento
- con enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad
- con miopatía
- durante el embarazo
- durante la lactancia
- en mujeres en edad fértil que no empleen las adecuadas medidas anticonceptivas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos hepáticos

Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. 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 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de {NOMBRE DEL PRODUCTO} (ver sección 4.8).

{NOMBRE DEL PRODUCTO} debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

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 rhabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobulinemia y mioglobulinuria que pueden desembocar en insuficiencia renal.

Previamente al tratamiento

La prescripción de atorvastatina en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rhabdomiolisis, debe realizarse con precaución. Se deben determinar los niveles de CPK antes de comenzar el tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Historia personal o familiar de enfermedades musculares hereditarias
- Historia de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol
- En ancianos (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rhabdomiolisis.

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 CPK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no deberá instaurarse.

Determinación de la creatinfosfokinasa

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 (> 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 o debilidad muscular, 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. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir.
- En los casos en los que los síntomas sean severos y supongan molestias diarias para el paciente, debe valorarse la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CPK se encuentren elevados ≤ 5 veces el valor máximo de normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CPK 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 CPK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha una rabdomiolisis.

El riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando atorvastatina se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos como: ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, niacina, gemfibrozilo, otros derivados del ácido fibrico o inhibidores de la proteasa del VIH (ver sección 4.5 y sección 4.8)

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

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, derivados del ácido fibrico, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina, antifúngicos azólicos o niacina y en raras ocasiones se ha producido rabdomiolisis con disfunción renal secundaria a mioglobinuria. Por tanto, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante (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 {NOMBRE DEL PRODUCTO} con inhibidores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, ciclosporina, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina y claritromicina, nefazodona, antifúngicos azólicos incluyendo el itraconazol e inhibidores de la proteasa del VIH). La administración concomitante puede llevar a elevaciones de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Por tanto, debe tenerse especial precaución cuando se utiliza atorvastatina junto con estos medicamentos (ver sección 4.4).

Inhibidores de la glicoproteína-P

Atorvastatina y sus metabolitos son sustratos de la glicoproteína-P. Los inhibidores de la glicoproteína-P (por ejemplo, ciclosporina) pueden aumentar la biodisponibilidad de atorvastatina.

Eritromicina, claritromicina

La administración conjunta de 10 mg una vez al día de atorvastatina y eritromicina (500 mg cuatro veces al día), o 10 mg una vez al día de atorvastatina y claritromicina (500 mg dos veces al día), conocidos como inhibidores del citocromo P450 3A4, se asociaron con concentraciones plasmáticas de atorvastatina más elevadas. Claritromicina aumentó la C_{max} y el ABC de atorvastatina en un 56% y 80%, respectivamente.

Itraconazol

La administración concomitante de 40 mg de atorvastatina y 200 mg de itraconazol diarios produjo un aumento de tres veces el ABC de 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.

Zumo de pomelo

Contiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y puede elevar los niveles plasmáticos de los fármacos metabolizados por el CYP3A4. La ingesta de un vaso con 240 ml de zumo de pomelo incrementó en un 37% el ABC de atorvastatina y redujo en un 20,4% el ABC de su metabolito activo ortohidroxilado. Sin embargo, cantidades elevadas de zumo de pomelo (más de 1,2 l diarios durante 5 días) aumentaron 2,5 veces el ABC de atorvastatina y 1,3 veces el ABC de los inhibidores activos de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina y sus metabolitos). Por tanto, no se recomienda la ingestión conjunta de atorvastatina y de grandes cantidades de zumo de pomelo.

Inductores del citocromo P450 3A4

No se conoce el efecto de los inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, rifampicina o fenitoína) sobre {NOMBRE DEL PRODUCTO}. Se desconoce la posible interacción con otros sustratos de esta isoenzima, pero debe considerarse para otros fármacos de estrecho margen terapéutico, como por ejemplo los fármacos antiarrítmicos de Clase III incluyendo la amiodarona.

Otros tratamientos concomitantes:

Gemfibrozilo/derivados de ácido fibríco

El riesgo de miopatía inducida por atorvastatina puede aumentar con la administración conjunta de derivados del ácido fibríco. De acuerdo con los resultados de los estudios in vitro, la ruta metabólica de atorvastatina mediante glucuronidación es inhibida por gemfibrozilo. Posiblemente esto pueda llevar a elevaciones en los niveles plasmáticos de atorvastatina (ver sección 4.4).

Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el equilibrio de digoxina no resultaron afectadas. 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, glicoproteína-P. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 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 {NOMBRE DEL PRODUCTO}. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente {NOMBRE DEL PRODUCTO} y colestipol que cuando los fármacos se administraron por separado.

Antiácidos

La administración conjunta de {NOMBRE DEL PRODUCTO} con una suspensión oral antiácida que contenía 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 {NOMBRE DEL PRODUCTO} 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 {NOMBRE DEL PRODUCTO}. No obstante, los pacientes que reciban warfarina deben ser monitorizados cuando se añada {NOMBRE DEL PRODUCTO} a su tratamiento.

Fenazona

La administración conjunta de dosis múltiples de {NOMBRE DEL PRODUCTO} y fenazona evidenció poco o ningún efecto apreciable en el aclaramiento de fenazona.

Cimetidina

Se realizó un estudio de interacción con cimetidina y {NOMBRE DEL PRODUCTO}, y no se observó ninguna interacción.

Amlodipino

La farmacocinética de Atorvastatina no resultó alterada por la administración conjunta durante el estado de equilibrio de 80 mg de Atorvastatina y 10 mg de Amlodipino.

Otros

En aquellos estudios clínicos en los que se administró {NOMBRE DEL PRODUCTO} junto con antihipertensivos o hipoglucemiantes no se observaron interacciones clínicamente significativas.

4.6 Embarazo y lactancia

{NOMBRE DEL PRODUCTO} está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben emplear las adecuadas medidas anticonceptivas. No se ha demostrado la seguridad de atorvastatina durante el embarazo y la lactancia.

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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

{NOMBRE DEL PRODUCTO} tiene una influencia inapreciable sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

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 {NOMBRE DEL PRODUCTO}.

En base a los datos de los estudios clínicos y de la amplia experiencia post-comercialización, se presenta a continuación el perfil de acontecimientos adversos de {NOMBRE DEL PRODUCTO}.

Se ordenan las frecuencias estimadas para los acontecimientos de acuerdo con el siguiente criterio: frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($\leq 1/10.000$).

Trastornos gastrointestinales

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

Poco frecuentes: anorexia, vómitos.

Trastornos hemáticos y linfáticos

Poco frecuente: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune

Frecuente: reacciones alérgicas.

Muy rara: anafilaxia.

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: alopecia, hiperglucemia, hipoglucemia, pancreatitis.

Psiquiátricos

Frecuente: insomnio.

Poco frecuente: amnesia.

Trastornos del sistema nervioso

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

Poco frecuente: neuropatía periférica.

Trastornos hepato-biliares

Raras: hepatitis, ictericia colestática.

Piel/anejos

Frecuentes: erupción cutánea, prurito.

Poco frecuente: urticaria.

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

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: tinnitus.

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: mialgias, artralgias.

Poco frecuente: miopatía.

Raras: miositis, rabdomiolisis.

Trastornos del sistema reproductor

Poco frecuente: impotencia.

Trastornos generales

Frecuentes: astenia, dolor torácico, dolor de espalda, edema periférico.

Poco frecuentes: malestar, aumento de peso.

Investigaciones

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 {NOMBRE DEL PRODUCTO}. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0.8% de los pacientes que recibían {NOMBRE DEL PRODUCTO} se produjeron elevaciones clínicamente importantes (>3 veces por encima del 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 {NOMBRE DEL PRODUCTO} presentaron niveles de CPK 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con {NOMBRE DEL PRODUCTO} se observaron elevaciones en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de {NOMBRE DEL PRODUCTO}. 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: C10AA05

Atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante responsable de la conversión del 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol. 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 lipoproteínas inhibiendo en el hígado la HMG-CoA reductasa y la subsiguiente biosíntesis hepática de colesterol y aumentando en la superficie celular el número de receptores hepáticos para la LDL, 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.

En un estudio de dosis respuesta, Atorvastatina ha demostrado 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 HDL-C y la apolipoproteína A1. Estos resultados concuerdan con lo observado en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, diversas formas de hipercolesterolemia no familiar y en la hiperlipidemia mixta, incluyendo pacientes con diabetes melítus 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 Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering (REVERSAL) 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 (150 mg/dl \pm 28) y en el grupo de pravastatina, el c-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 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.

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 primaria 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 debió fundamentalmente a una reducción del 26% en las re-hospitalizaciones por angina, con evidencia de isquemia miocárdica (p=0,018). Las demás variables secundarias no alcanzaron significación estadística en sí mismas (global: Placebo: 22,2%, Atorvastatina: 22,4%).

El perfil de seguridad de atorvastatina fue consistente con el descrito en la Sección 4.8.

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 C-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, tabaquismo, 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:

| | Reducción del riesgo relativo (%) | Nº Acontecimientos (Atorvastatina vs placebo) | Reducción del riesgo absoluto ¹ (%) | Valor de p |
|--|-----------------------------------|---|--|------------|
| Acontecimiento | | | | |
| 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 |

¹Basado 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 Atorvastatin 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 cálcica (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 ¹ (%) | 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 |

¹Basado 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).

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 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. 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

- Geriátrica: 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.
- Pediátrica: No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.
- 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 ABC 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 ABC) 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 $ABC_{(0-24)}$ 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 $ABC_{(0-24)}$. 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

Carbonato cálcico
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidratada
Croscarmelosa sódica
Polisorbato 80
Hidroxipropil celulosa

Estearato magnésico

Recubrimiento

Hipromelosa
Polietilenglicol
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Simeticona
Estearatos emulgentes
Ácido sórbico
Cera candelilla

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Envases con blisters conteniendo 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 y 100 comprimidos recubiertos.

Envases clínicos conteniendo 200 (10 x 20) ó 500 comprimidos recubiertos.

Blisters formados por una parte delantera de poliamida/lámina de aluminio/cloruro de polivinilo y una parte posterior de papel/poliéster/lámina de aluminio/recubierto de vinilo termosellante o lámina de aluminio/recubrimiento de vinilo termosellante.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]> *[For referral procedures]*

{Nombre y dirección}
<teléfono>
<fax>
<e-mail>

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>

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

1996.11.21./2001.10.31.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]> [For referral procedures]
{NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica (trihidrato)).

Excipientes:

Cada comprimido recubierto con película de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg contiene 262,44 mg de lactosa monohidratada.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película blancos, elípticos, con un “80” marcado en una cara y “PD 158” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 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 (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.

{NOMBRE DEL PRODUCTO} está también indicado, para reducir el colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aferesis 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

Antes de tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO}, 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 {NOMBRE DEL PRODUCTO}.

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 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.

Atorvastatina se administra en una dosis única diaria y puede administrarse en cualquier momento del día con o sin alimentos.

En pacientes con cardiopatía coronaria establecida o otros pacientes con mayor riesgo de acontecimientos isquémicos, el objetivo del tratamiento es alcanzar unos niveles de LDL-C <3 mmol/l (6 <115 mg/dl) y de colesterol total <5 mmol/l (6 <190 mg/dl).

Adaptado de "Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" en *Atherosclerosis* 140 (1998) 199-270.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

La mayoría de los pacientes se controlan con {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg administrado una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 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 una resina de intercambio iónico.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

En un estudio de uso compasivo en 64 pacientes, para 46 pacientes 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 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.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal

La enfermedad renal no afecta a las concentraciones plasmáticas de {NOMBRE DEL PRODUCTO} ni a sus efectos sobre los lípidos; por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis

Uso en geriatría

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, es similar a la observada en la población general.

Uso en pediatría

Solo debe ser utilizado en pediatría por especialistas. La experiencia en pediatría se reduce a un pequeño número de pacientes (de 4-17 años) con dislipidemias graves, como la hiperlipidemia familiar homocigótica. En esta población 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. No se han evaluado datos de seguridad en el desarrollo de la población pediátrica.

4.3 Contraindicaciones

{NOMBRE DEL PRODUCTO} está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de este medicamento
- con enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad
- con miopatía
- durante el embarazo
- durante la lactancia
- en mujeres en edad fértil que no empleen las adecuadas medidas anticonceptivas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos hepáticos

Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. 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 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de {NOMBRE DEL PRODUCTO} (ver sección 4.8).

{NOMBRE DEL PRODUCTO} debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

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 rhabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobulinemia y mioglobulinuria que pueden desembocar en insuficiencia renal.

Previamente al tratamiento

La prescripción de atorvastatina en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rhabdomiolisis, debe realizarse con precaución. Se deben determinar los niveles de CPK antes de comenzar el tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Historia personal o familiar de enfermedades musculares hereditarias
- Historia de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol
- En ancianos (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rhabdomiolisis

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 CPK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no deberá instaurarse.

Determinación de la creatinfosfokinasa

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 (> 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 o debilidad muscular, 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. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir.
- En los casos en los que los síntomas sean severos y supongan molestias diarias para el paciente, debe valorarse la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CPK se encuentren elevados ≤ 5 veces el valor máximo de normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CPK 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 CPK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha una rabdomiolisis.

El riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando atorvastatina se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos como: ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, niacina, gemfibrozilo, otros derivados del ácido fibríco o inhibidores de la proteasa del VIH (ver sección 4.5 y sección 4.8)

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

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, derivados del ácido fibríco, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina, antifúngicos azólicos o niacina y en raras ocasiones se ha producido rabdomiolisis con disfunción renal secundaria a mioglobulinuria. Por tanto, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante (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 {NOMBRE DEL PRODUCTO} con inhibidores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, ciclosporina, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina y claritromicina, nefazodona, antifúngicos azólicos incluyendo el itraconazol e inhibidores de la proteasa del VIH). La administración concomitante puede llevar a elevaciones de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Por tanto, debe tenerse especial precaución cuando se utiliza atorvastatina junto con estos medicamentos (ver sección 4.4).

Inhibidores de la glicoproteína-P

Atorvastatina y sus metabolitos son sustratos de la glicoproteína-P. Los inhibidores de la glicoproteína-P (por ejemplo, ciclosporina) pueden aumentar la biodisponibilidad de atorvastatina.

Eritromicina, claritromicina

La administración conjunta de 10 mg una vez al día de atorvastatina y eritromicina (500 mg cuatro veces al día), o 10 mg una vez al día de atorvastatina y claritromicina (500 mg dos veces al día), conocidos como inhibidores del citocromo P450 3A4, se asociaron con concentraciones plasmáticas de atorvastatina más elevadas. Claritromicina aumentó la C_{max} y el ABC de atorvastatina en un 56% y 80%, respectivamente.

Itraconazol

La administración concomitante de 40 mg de atorvastatina y 200 mg de itraconazol diarios produjo un aumento de tres veces el ABC de 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.

Zumo de pomelo

Contiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y puede elevar los niveles plasmáticos de los fármacos metabolizados por el CYP3A4. La ingesta de un vaso con 240 ml de zumo de pomelo incrementó en un 37% el ABC de atorvastatina y redujo en un 20,4% el ABC de su metabolito activo ortohidroxilado. Sin embargo, cantidades elevadas de zumo de pomelo (más de 1.2 l diarios durante 5 días) aumentaron 2,5 veces el ABC de atorvastatina y 1,3 veces el ABC de los inhibidores activos de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina y sus metabolitos). Por tanto, no se recomienda la ingestión conjunta de atorvastatina y de grandes cantidades de zumo de pomelo.

Inductores del citocromo P450 3A4

No se conoce el efecto de los inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, rifampicina o fenitoína) sobre {NOMBRE DEL PRODUCTO}. Se desconoce la posible interacción con otros sustratos de esta isoenzima, pero debe considerarse para otros fármacos de estrecho margen terapéutico, como por ejemplo los fármacos antiarrítmicos de Clase III incluyendo la amiodarona.

Otros tratamientos concomitantes:

Gemfibrozilo/derivados de ácido fibríco

El riesgo de miopatía inducida por atorvastatina puede aumentar con la administración conjunta de derivados del ácido fibríco. De acuerdo con los resultados de los estudios in vitro, la ruta metabólica de atorvastatina mediante glucuronidación es inhibida por gemfibrozilo. Posiblemente esto pueda llevar a elevaciones en los niveles plasmáticos de atorvastatina (ver sección 4.4).

Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el equilibrio de digoxina no resultaron afectadas. 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, glicoproteína-P. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 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 {NOMBRE DEL PRODUCTO}. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente {NOMBRE DEL PRODUCTO} y colestipol que cuando los fármacos se administraron por separado.

Antiácidos

La administración conjunta de {NOMBRE DEL PRODUCTO} con una suspensión oral antiácida que contenía 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 {NOMBRE DEL PRODUCTO} 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 {NOMBRE DEL PRODUCTO}. No obstante, los pacientes que reciban warfarina deben ser monitorizados cuando se añada {NOMBRE DEL PRODUCTO} a su tratamiento.

Fenazona

La administración conjunta de dosis múltiples de {NOMBRE DEL PRODUCTO} y fenazona evidenció poco o ningún efecto apreciable en el aclaramiento de fenazona.

Cimetidina

Se realizó un estudio de interacción con cimetidina y {NOMBRE DEL PRODUCTO}, y no se observó ninguna interacción.

Amlodipino

La farmacocinética de Atorvastatina no resultó alterada por la administración conjunta durante el estado de equilibrio de 80 mg de Atorvastatina y 10 mg de Amlodipino.

Otros

En aquellos estudios clínicos en los que se administró {NOMBRE DEL PRODUCTO} junto con antihipertensivos o hipoglucemiantes no se observaron interacciones clínicamente significativas.

4.6 Embarazo y lactancia

{NOMBRE DEL PRODUCTO} está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben emplear las adecuadas medidas anticonceptivas. No se ha demostrado la seguridad de atorvastatina durante el embarazo y la lactancia.

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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

{NOMBRE DEL PRODUCTO} tiene una influencia inapreciable sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

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 {NOMBRE DEL PRODUCTO}.

En base a los datos de los estudios clínicos y de la amplia experiencia post-comercialización, se presenta a continuación el perfil de acontecimientos adversos de {NOMBRE DEL PRODUCTO}.

Se ordenan las frecuencias estimadas para los acontecimientos de acuerdo con el siguiente criterio: frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($\leq 1/10.000$).

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea.
Poco frecuentes: anorexia, vómitos.

Trastornos hemáticos y linfáticos

Poco frecuente: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune

Frecuente: reacciones alérgicas.
Muy rara: anafilaxia.

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: alopecia, hiperglucemia, hipoglucemia, pancreatitis.

Psiquiátricos

Frecuente: insomnio.
Poco frecuente: amnesia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza, mareo, parestesias, hipoestesia.
Poco frecuente: neuropatía periférica.

Trastornos hepato-biliares

Raras: hepatitis, ictericia colestática.

Piel/anejos

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

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

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: tinnitus.

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: mialgias, artralgias.

Poco frecuente: miopatía.

Raras: miositis, rabdomiolisis.

Trastornos del sistema reproductor

Poco frecuente: impotencia.

Trastornos generales

Frecuentes: astenia, dolor torácico, dolor de espalda, edema periférico.

Poco frecuentes: malestar, aumento de peso.

Investigaciones

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 {NOMBRE DEL PRODUCTO}. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0.8% de los pacientes que recibían {NOMBRE DEL PRODUCTO} se produjeron elevaciones clínicamente importantes (>3 veces por encima del 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 {NOMBRE DEL PRODUCTO} presentaron niveles de CPK 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0.4% de los pacientes tratados con {NOMBRE DEL PRODUCTO} se observaron elevaciones en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de {NOMBRE DEL PRODUCTO}. 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: C10AA05

Atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante responsable de la conversión del 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol. 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 lipoproteínas inhibiendo en el hígado la HMG-CoA reductasa y la subsiguiente biosíntesis hepática de colesterol y aumentando en la superficie celular el número de receptores hepáticos para la LDL, 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.

En un estudio de dosis respuesta, Atorvastatina ha demostrado 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 HDL-C y la apolipoproteína A1. Estos resultados concuerdan con lo observado en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, diversas formas de hipercolesterolemia no familiar y en la hiperlipidemia mixta, incluyendo pacientes con diabetes melítus 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 Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering (REVERSAL) 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 (150 mg/dl \pm 28) y en el grupo de pravastatina, el c-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 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.

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 primaria 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 debió fundamentalmente a una reducción del 26% en las re-hospitalizaciones por angina, con evidencia de isquemia miocárdica (p=0,018). Las demás variables secundarias no alcanzaron significación estadística en sí mismas (global: Placebo: 22,2%, Atorvastatina: 22,4%).

El perfil de seguridad de atorvastatina fue consistente con el descrito en la Sección 4.8.

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 C-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, tabaquismo, 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 ¹ (%) | 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 |

¹Basado 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 Atorvastatin 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 cálcica (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 ¹ (%) | 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 |

¹Basado 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).

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 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. 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

- Geriátrica: 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.
- Pediátrica: No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.
- 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 ABC 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 ABC) 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 $ABC_{(0-24)}$ 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 $ABC_{(0-24)}$. 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

Carbonato cálcico
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidratada
Croscarmelosa sódica
Polisorbato 80
Hidroxipropil celulosa

Estearato magnésico

Recubrimiento

Hipromelosa
Polietilenglicol
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Simeticona
Estearatos emulgentes
Ácido sórbico

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Envases con blisters conteniendo 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 y 100 comprimidos recubiertos.

Envases clínicos conteniendo 200 (10 x 20) ó 500 comprimidos recubiertos.

Blisters formados por una parte delantera de poliamida/lámina de aluminio/cloruro de polivinilo y una parte posterior de papel/poliéster/lámina de aluminio/recubierto de vinilo termosellante o lámina de aluminio/recubrimiento de vinilo termosellante.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]> *[For referral procedures]*

{Nombre y dirección}

<teléfono>

<fax>

<e-mail>

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>

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

2001.08.08

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ETIQUETADO Y PROSPECTO

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE DE CARTÓN CON BLISTERES (para blisteres de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 comprimidos)

ETIQUETA PARA EL ENVASE CLÍNICO (para blisteres de 200 y 500 comprimidos)

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg comprimidos recubiertos con película
Atorvastatina cálcica

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de Atorvastatina (como sal cálcica trihidratada).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa monohidratada. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película.

4 comprimidos
7 comprimidos
10 comprimidos
14 comprimidos
20 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
50 comprimidos
56 comprimidos
84 comprimidos
98 comprimidos
100 comprimidos
200 comprimidos
500 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
Siga las instrucciones de su médico.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Estuche precintado para su seguridad.
No utilizar si el estuche ha sido abierto.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

Lote/CAD: ver envase individual (etiqueta adhesiva solo para los envases clínicos)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>
{Nombre y dirección}
<teléfono>
<fax>
<e-mail>

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

Lote/CAD: ver envase individual (etiqueta adhesiva solo para los envases clínicos)

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg comprimidos recubiertos con película

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg comprimidos recubiertos con película
Atorvastatina cálcica

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>
{Nombre}

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

5. OTROS

En blisteres de 7 comprimidos, se pueden imprimir los días de la semana de forma abreviada, p.ej. Lu, Ma, Mi, Ju, Vi, Sa, Do

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE DE CARTÓN CON BLISTERES (para blisteres de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 comprimidos)

ETIQUETA PARA EL ENVASE CLÍNICO (para blisteres de 200 y 500 comprimidos)

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg comprimidos recubiertos con película
Atorvastatina cálcica

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de Atorvastatina (como sal cálcica trihidratada).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa monohidratada. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película.

4 comprimidos
7 comprimidos
10 comprimidos
14 comprimidos
20 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
50 comprimidos
56 comprimidos
84 comprimidos
98 comprimidos
100 comprimidos
200 comprimidos
500 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
Siga las instrucciones de su médico.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Estuche precintado para su seguridad.
No utilizar si el estuche ha sido abierto.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

Lote/CAD: ver envase individual (etiqueta adhesiva solo para los envases clínicos)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>
{Nombre y dirección}
<teléfono>
<fax>
<e-mail>

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

Lote/CAD: ver envase individual (etiqueta adhesiva solo para los envases clínicos)

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg comprimidos recubiertos con película

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg comprimidos recubiertos con película
Atorvastatina cálcica

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>
{Nombre}

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

5. OTROS

En blisteres de 7 comprimidos, se pueden imprimir los días de la semana de forma abreviada, p.ej. Lu, Ma, Mi, Ju, Vi, Sa, Do

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE DE CARTÓN CON BLISTERES (para blisteres de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 comprimidos)

ETIQUETA PARA EL ENVASE CLÍNICO (para blisteres de 200 y 500 comprimidos)

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg comprimidos recubiertos con película
Atorvastatina cálcica

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto contiene 40 mg de Atorvastatina (como sal cálcica trihidratada).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa monohidratada. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película.

4 comprimidos
7 comprimidos
10 comprimidos
14 comprimidos
20 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
50 comprimidos
56 comprimidos
84 comprimidos
98 comprimidos
100 comprimidos
200 comprimidos
500 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
Siga las instrucciones de su médico.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Estuche precintado para su seguridad.
No utilizar si el estuche ha sido abierto.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

Lote/CAD: ver envase individual (etiqueta adhesiva solo para los envases clínicos)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>
{Nombre y dirección}
<teléfono>
<fax>
<e-mail>

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

Lote/CAD: ver envase individual (etiqueta adhesiva solo para los envases clínicos)

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg comprimidos recubiertos con película

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg comprimidos recubiertos con película
Atorvastatina cálcica

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>
{Nombre}

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

5. OTROS

En blisteres de 7 comprimidos, se pueden imprimir los días de la semana de forma abreviada, p.ej. Lu, Ma, Mi, Ju, Vi, Sa, Do

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE DE CARTÓN CON BLISTERES (para blisteres de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 comprimidos)

ETIQUETA PARA EL ENVASE CLÍNICO (para blisteres de 200 y 500 comprimidos)

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg comprimidos recubiertos con película
Atorvastatina cálcica

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto contiene 80 mg de Atorvastatina (como sal cálcica trihidratada).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa monohidratada. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película.

4 comprimidos
7 comprimidos
10 comprimidos
14 comprimidos
20 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
50 comprimidos
56 comprimidos
84 comprimidos
98 comprimidos
100 comprimidos
200 comprimidos
500 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
Siga las instrucciones de su médico.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Estuche precintado para su seguridad.
No utilizar si el estuche ha sido abierto.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

Lote/CAD: ver envase individual (etiqueta adhesiva solo para los envases clínicos)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>
{Nombre y dirección}
<teléfono>
<fax>
<e-mail>

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

Lote/CAD: ver envase individual (etiqueta adhesiva solo para los envases clínicos)

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg comprimidos recubiertos con película

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg comprimidos recubiertos con película
Atorvastatina cálcica

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>
{Nombre}

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

5. OTROS

En blisteres de 7 comprimidos, se pueden imprimir los días de la semana de forma abreviada, p.ej. Lu, Ma, Mi, Ju, Vi, Sa, Do

PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg comprimidos recubiertos con película

Atorvastatina cálcica

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]> [For referral procedures]

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. Personalmente y no debe Vd. Pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg y para qué se utiliza
2. Antes de tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg
3. Cómo tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg
6. Información adicional

1. QUÉ ES {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg Y PARA QUÉ SE UTILIZA

{NOMBRE DEL PRODUCTO} pertenece al grupo de medicamentos llamados estatinas, que son los medicamentos que regulan los lípidos (grasas).

{NOMBRE DEL PRODUCTO} se utiliza para reducir las grasas como el colesterol y los triglicéridos de la sangre cuando una dieta baja en grasas y los cambios en el estilo de vida han fracasado. Si usted presenta un riesgo elevado de enfermedad cardíaca, {NOMBRE DEL PRODUCTO} puede también utilizarse para reducir este riesgo incluso aunque sus niveles de colesterol sean normales. Durante el tratamiento debe seguirse una dieta estándar baja en colesterol.

El colesterol es una sustancia que se encuentra de forma natural en el cuerpo necesaria para el crecimiento normal. No obstante, si hay demasiado colesterol en la sangre puede depositarse en las paredes de los vasos sanguíneos, que pueden llegar a obstruirse. Esta es una de las causas más comunes de enfermedad cardíaca. Se acepta que los niveles de colesterol elevados aumentan el riesgo de enfermedad cardíaca. Otros factores que aumentan el riesgo de enfermedad cardíaca son tensión sanguínea elevada, diabetes, aumento de peso, sedentarismo, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad cardíaca.

2. ANTES DE TOMAR {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg

No tome {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg

- si es hipersensible (alérgico) a {NOMBRE DEL PRODUCTO} o a algún otro medicamento similar utilizado para reducir los lípidos sanguíneos o a cualquiera de los demás ingredientes de este medicamento – ver más detalles en la Sección 5.
- si tiene o ha tenido alguna enfermedad que afecte al hígado
- si tiene o ha tenido resultados anómalos injustificados en los test sanguíneos de función hepática
- si es una mujer en edad fértil y no utiliza medidas anticonceptivas fiables
- si está embarazada, intentando quedarse embarazada o durante la lactancia
- si tiene un trastorno muscular llamado miopatía (dolores musculares repetidos o injustificados)

Tenga especial cuidado con {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg

Por las siguientes razones {NOMBRE DEL PRODUCTO} puede no ser adecuado para usted:

- Si tiene problemas renales
- Si tiene una glándula tiroidea con baja actividad (hipotiroidismo)
- Si tiene dolores musculares repetidos o injustificados, antecedentes personales o familiares de problemas musculares
- Si ha tenido anteriormente problemas musculares durante el tratamiento con otros medicamentos para reducir los lípidos (por ejemplo, con otra estatina o fibratos)
- Si bebe regularmente grandes cantidades de alcohol
- Si tiene antecedentes de enfermedad hepática
- Si tiene más de 70 años
- Si su médico le ha indicado que tiene intolerancia a ciertos azúcares, contacte con su médico antes de tomar este medicamento.

En cualquiera de estos casos, su médico podrá indicarle si debe realizarse análisis de sangre antes y posiblemente durante el tratamiento con {NOMBRE DEL PRODUCTO} para predecir el riesgo de sufrir efectos adversos relacionados con el músculo.

Toma de otros medicamentos

Existen algunos medicamentos que pueden interactuar con {NOMBRE DEL PRODUCTO}:

- Medicamentos utilizados para modificar el funcionamiento de su sistema inmunológico, por ejemplo ciclosporina
- Ciertos antibióticos o medicamentos antifúngicos, por ejemplo eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, rifampicina
- Otros medicamentos para regular los niveles de los lípidos, por ejemplo gemfibrozilo, otros fibratos, derivados del ácido nicotínico, colestipol
- Algunos antagonistas de los canales del calcio utilizados en el tratamiento de la angina o para la tensión sanguínea elevada, por ejemplo, nifedipino; medicamentos para regular su ritmo cardíaco por ejemplo digoxina
- Algunas benzodiazepinas utilizadas para tratar la ansiedad u otras enfermedades, por ejemplo nefazodona
- Inhibidores de la proteasa utilizados en el tratamiento del SIDA
- Otros medicamentos que se sabe que interactúan con {NOMBRE DEL PRODUCTO} son warfarina (que reduce la coagulación sanguínea), anticonceptivos orales, fenitoina (anticonvulsivo para tratar la epilepsia) y antiácidos (productos para la indigestión que contienen aluminio o magnesio)

Informe siempre a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, ya que pueden interactuar con {NOMBRE DEL PRODUCTO}.

Toma de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg con los alimentos y bebidas

Zumo de pomelo

No tome más de uno o dos pequeños vasos de zumo de pomelo al día debido a que en grandes cantidades el zumo de pomelo puede alterar los efectos de {NOMBRE DEL PRODUCTO}.

Alcohol

Evite beber mucho alcohol mientras toma este medicamento. Ver los detalles en la Sección 2 “Tenga especial cuidado con {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg”.

Embarazo

No tome {NOMBRE DEL PRODUCTO} si está embarazada, piensa que puede estar embarazada o si está intentando quedarse embarazada. Las mujeres en edad fértil deben tomar las adecuadas medidas anticonceptivas.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Lactancia

No tome {NOMBRE DEL PRODUCTO} si está amamantando a su hijo.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca si este medicamento afecta a su capacidad de conducción. No maneje herramientas o máquinas si su habilidad para manejarlas resulta afectada por este medicamento.

3. CÓMO TOMAR {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg

La dosis inicial normal de {NOMBRE DEL PRODUCTO} es 10 mg una vez al día. Su médico puede aumentarla si fuera necesario hasta alcanzar la dosis que usted necesita. Su médico adaptará la dosis a intervalos de 4 semanas o más. La dosis máxima de {NOMBRE DEL PRODUCTO} es 80 mg una vez al día.

Los comprimidos de {NOMBRE DEL PRODUCTO} deben tragarse enteros con un vaso de agua y pueden tomarse a cualquier hora del día con o sin comida. No obstante, intente tomar todos los días su comprimido siempre a la misma hora.

Siga exactamente las instrucciones de administración de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Antes de iniciar el tratamiento, su médico le pondrá una dieta baja en colesterol que debe usted seguir también durante el tratamiento con {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg.

Su médico decidirá la duración del tratamiento con {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg.

Pregunte a su médico si usted cree que el efecto de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg es demasiado fuerte o demasiado débil.

Si Vd. Toma más {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg del que debiera

Si toma accidentalmente demasiados comprimidos de {NOMBRE DEL PRODUCTO} (más de su dosis diaria habitual), pida consejo a su médico o con el hospital más próximo.

Si olvidó tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg

Si olvidó tomar una dosis, tome la siguiente dosis prevista a la hora correcta. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si deja de tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Los siguientes efectos adversos son importantes y si usted sufre uno de ellos requerirá una acción inmediata:

- Edema angioneurótico (hinchazón de la cara, lengua y tráquea que puede producir gran dificultad para respirar). Esta es una reacción muy rara, que puede ser grave si se presenta. Informe a su médico inmediatamente si se produce.
- En algunas ocasiones, los pacientes han presentado destrucción o inflamación muscular, y muy raramente esto ha desembocado en una enfermedad grave potencialmente mortal (llamada rabdomiolisis). Si tiene debilidad muscular, dolor a la palpación o dolor y especialmente si al mismo tiempo usted se siente mal o tiene fiebre, deje de tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO} y avise a su médico inmediatamente.

Los efectos adversos muy raros afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO} (esto significa que de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO}, 9.999 no se espera que sufran estos efectos adversos).

- Si experimenta problemas con hemorragias o hematomas inesperados o inusuales, esto puede sugerir un problema hepático. Debe consultar a su médico tan pronto como sea posible.

Otros posibles efectos adversos con {NOMBRE DEL PRODUCTO}:

Como todos los medicamentos, {NOMBRE DEL PRODUCTO} puede a veces causar efectos adversos en algunos individuos. Los efectos adversos enfermedades frecuentes afectan al menos a 100 de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO} (esto significa que de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO}, 9.900 no se espera que sufran estos efectos adversos).

Estos incluyen:

- Náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, gases, indigestión, dolor de cabeza, dolor muscular, debilidad, diarrea, insomnio, mareos, dolor de pecho, reacciones alérgicas, entumecimiento, dolor de articulaciones y dolor de espalda, astenia, edema periférico, picor.

En algunos pacientes tomando {NOMBRE DEL PRODUCTO} o medicamentos de este tipo se han observado otros efectos adversos menos frecuentes. No todos estos efectos adversos han estado necesariamente relacionados con el uso de estos medicamentos; los efectos adversos poco frecuentes afectan a menos de 100 en 10.000 pacientes que reciben {NOMBRE DEL PRODUCTO} (esto significa que de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO}, en al menos 9.900 no se espera que tengan esos efectos adversos).

Estos incluyen:

- Anorexia (perdida de apetito); entumecimiento o cosquilleo en los dedos de manos y pies, vómitos, picor, erupción; calambres musculares, hemorragia o hematomas inesperados, zumbido de oídos y/o en la cabeza, ganancia de peso, pérdida de memoria, habones, indisposición, impotencia, pérdida de pelo, pancreatitis (inflamación del páncreas que produce dolor de estómago).

Los efectos adversos raros afectan a menos de 10 de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO} (esto significa que de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO}, en al menos 9.990 no se espera que tengan esos efectos adversos).

Estos incluyen:

- Reducciones en la sensación de la piel a la luz o al dolor, dolor muscular a la palpación, erupción ampollosa, edema periférico (es decir hinchazón de tobillo), hepatitis (inflamación del hígado), ictericia (coloración amarillenta de la piel y del ojo), rabdomiolisis (dolor muscular grave y debilidad frecuentemente asociados con fiebre).

Los efectos adversos muy raros afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO} (esto significa que de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO}, en al menos 9.999 no se espera que tengan esos efectos adversos).

Estos incluyen:

- Edema angioneurótico (hinchazón de la cara, lengua y tráquea que puede producir gran dificultad para respirar), síndrome de Stevens-Johnson (enfermedad grave con ampollas en la piel, boca, ojos y genitales), eritema multiforme (erupción irregular con manchas rojas). También se han observado aumentos y reducciones de los niveles de azúcar en sangre (si es diabético debe vigilar con cuidado sus niveles sanguíneos de azúcar).

Si sufre un efecto adverso, por favor informe a su médico. El/Ella decidirá que acciones es necesario tomar.

Si alguno de estos efectos adversos se vuelve grave, o si usted nota algún efecto adverso no descrito en este prospecto, por favor indíquese a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

No utilice {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg después de la fecha de caducidad (cad) que aparece en el embalaje y cartón exterior. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg si usted observa signos visibles de deterioro.

Los medicamentos no se deben tirar a las aguas residuales o a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg

El principio activo de {NOMBRE DEL PRODUCTO} es atorvastatina. Cada comprimido contiene 10 mg de atorvastatina como atorvastatina cálcica trihidratada.

Los comprimidos de {NOMBRE DEL PRODUCTO} también contienen ingredientes inactivos: carbonato cálcico, celulosa microcristalina, lactosa, croscarmelosa sódica, polisorbato 80, hidroxipropilcelulosa y estearato magnésico.

El recubrimiento de {NOMBRE DEL PRODUCTO} contiene hipromelosa, macrogol 8000, dióxido de titanio (E171), talco, simeticona, estearato de macrogol, ácido sórbico y cera candelilla.

Aspecto de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg son blancos de forma oval. Están marcados con 10 por un lado y con PD 155 por el otro lado.

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 10 mg se presenta en estuches con blisters conteniendo 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película y en envases clínicos conteniendo 200 (10 x 20) o 500 comprimidos recubiertos con película.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

<[Para completar a nivel nacional]>

{Nombre y dirección}

<tel>

<fax>

<e-mail>

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]> [For referral procedures]

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

Austria
Belgica
Dinamarca
Finlandia

Sortis
Lipitor
Zarator
Lipitor

Alemania
Grecia
Italia
Luxemburgo
Portugal
Holanda
España
Suecia

Sortis
Lipitor
Xarator
Lipitor
Zarator
Lipitor
Zarator
Lipitor

Este prospecto fue aprobado en {Mes/año}.

<[Para completar a nivel nacional]>

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg comprimidos recubiertos con película

Atorvastatina cálcica

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]> [For referral procedures]

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. Personalmente y no debe Vd. Pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg y para qué se utiliza
2. Antes de tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg
3. Cómo tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg
6. Información adicional

1. QUÉ ES {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg Y PARA QUÉ SE UTILIZA

{NOMBRE DEL PRODUCTO} pertenece al grupo de medicamentos llamados estatinas, que son los medicamentos que regulan los lípidos (grasas).

{NOMBRE DEL PRODUCTO} se utiliza para reducir las grasas como el colesterol y los triglicéridos de la sangre cuando una dieta baja en grasas y los cambios en el estilo de vida han fracasado. Si usted presenta un riesgo elevado de enfermedad cardíaca, {NOMBRE DEL PRODUCTO} puede también utilizarse para reducir este riesgo incluso aunque sus niveles de colesterol sean normales. Durante el tratamiento debe seguirse una dieta estándar baja en colesterol.

El colesterol es una sustancia que se encuentra de forma natural en el cuerpo necesaria para el crecimiento normal. No obstante, si hay demasiado colesterol en la sangre puede depositarse en las paredes de los vasos sanguíneos, que pueden llegar a obstruirse. Esta es una de las causas más comunes de enfermedad cardíaca. Se acepta que los niveles de colesterol elevados aumentan el riesgo de enfermedad cardíaca. Otros factores que aumentan el riesgo de enfermedad cardíaca son tensión sanguínea elevada, diabetes, aumento de peso, sedentarismo, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad cardíaca.

2. ANTES DE TOMAR {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg

No tome {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg

- si es hipersensible (alérgico) a {NOMBRE DEL PRODUCTO} o a algún otro medicamento similar utilizado para reducir los lípidos sanguíneos o a cualquiera de los demás ingredientes de este medicamento – ver más detalles en la Sección 5.
- si tiene o ha tenido alguna enfermedad que afecte al hígado
- si tiene o ha tenido resultados anómalos injustificados en los test sanguíneos de función hepática
- si es una mujer en edad fértil y no utiliza medidas anticonceptivas fiables
- si está embarazada, intentando quedarse embarazada o durante la lactancia
- si tiene un trastorno muscular llamado miopatía (dolores musculares repetidos o injustificados)

Tenga especial cuidado con {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg

Por las siguientes razones {NOMBRE DEL PRODUCTO} puede no ser adecuado para usted:

- Si tiene problemas renales
- Si tiene una glándula tiroidea con baja actividad (hipotiroidismo)
- Si tiene dolores musculares repetidos o injustificados, antecedentes personales o familiares de problemas musculares
- Si ha tenido anteriormente problemas musculares durante el tratamiento con otros medicamentos para reducir los lípidos (por ejemplo, con otra estatina o fibratos)
- Si bebe regularmente grandes cantidades de alcohol
- Si tiene antecedentes de enfermedad hepática
- Si tiene más de 70 años
- Si su médico le ha indicado que tiene intolerancia a ciertos azúcares, contacte con su médico antes de tomar este medicamento.

En cualquiera de estos casos, su médico podrá indicarle si debe realizarse análisis de sangre antes y posiblemente durante el tratamiento con {NOMBRE DEL PRODUCTO} para predecir el riesgo de sufrir efectos adversos relacionados con el músculo.

Toma de otros medicamentos

Existen algunos medicamentos que pueden interactuar con {NOMBRE DEL PRODUCTO}:

- Medicamentos utilizados para modificar el funcionamiento de su sistema inmunológico, por ejemplo ciclosporina
- Ciertos antibióticos o medicamentos antifúngicos, por ejemplo eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, rifampicina
- Otros medicamentos para regular los niveles de los lípidos, por ejemplo gemfibrozilo, otros fibratos, derivados del ácido nicotínico, colestipol
- Algunos antagonistas de los canales del calcio utilizados en el tratamiento de la angina o para la tensión sanguínea elevada, por ejemplo, nifedipino; medicamentos para regular su ritmo cardíaco por ejemplo digoxina
- Algunas benzodiazepinas utilizadas para tratar la ansiedad u otras enfermedades, por ejemplo nefazodona
- Inhibidores de la proteasa utilizados en el tratamiento del SIDA
- Otros medicamentos que se sabe que interactúan con {NOMBRE DEL PRODUCTO} son warfarina (que reduce la coagulación sanguínea), anticonceptivos orales, fenitoina (anticonvulsivo para tratar la epilepsia) y antiácidos (productos para la indigestión que contienen aluminio o magnesio)

Informe siempre a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, ya que pueden interactuar con {NOMBRE DEL PRODUCTO}.

Toma de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg con los alimentos y bebidas

Zumo de pomelo

No tome más de uno o dos pequeños vasos de zumo de pomelo al día debido a que en grandes cantidades el zumo de pomelo puede alterar los efectos de {NOMBRE DEL PRODUCTO}.

Alcohol

Evite beber mucho alcohol mientras toma este medicamento. Ver los detalles en la Sección 2 “Tenga especial cuidado con {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg”.

Embarazo

No tome {NOMBRE DEL PRODUCTO} si está embarazada, piensa que puede estar embarazada o si está intentando quedarse embarazada. Las mujeres en edad fértil deben tomar las adecuadas medidas anticonceptivas.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Lactancia

No tome {NOMBRE DEL PRODUCTO} si está amamantando a su hijo.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca si este medicamento afecta a su capacidad de conducción. No maneje herramientas o máquinas si su habilidad para manejarlas resulta afectada por este medicamento.

3. CÓMO TOMAR {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg

La dosis inicial normal de {NOMBRE DEL PRODUCTO} es 10 mg una vez al día. Su médico puede aumentarla si fuera necesario hasta alcanzar la dosis que usted necesita. Su médico adaptará la dosis a intervalos de 4 semanas o más. La dosis máxima de {NOMBRE DEL PRODUCTO} es 80 mg una vez al día.

Los comprimidos de {NOMBRE DEL PRODUCTO} deben tragarse enteros con un vaso de agua y pueden tomarse a cualquier hora del día con o sin comida. No obstante, intente tomar todos los días su comprimido siempre a la misma hora.

Siga exactamente las instrucciones de administración de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Antes de iniciar el tratamiento, su médico le pondrá una dieta baja en colesterol que debe usted seguir también durante el tratamiento con {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg.

Su médico decidirá la duración del tratamiento con {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg.

Pregunte a su médico si usted cree que el efecto de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg es demasiado fuerte o demasiado débil.

Si Vd. Toma más {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg del que debiera

Si toma accidentalmente demasiados comprimidos de {NOMBRE DEL PRODUCTO} (más de su dosis diaria habitual), pida consejo a su médico o con el hospital más próximo.

Si olvidó tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg

Si olvidó tomar una dosis, tome la siguiente dosis prevista a la hora correcta.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si deja de tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Los siguientes efectos adversos son importantes y si usted sufre uno de ellos requerirá una acción inmediata:

- Edema angioneurótico (hinchazón de la cara, lengua y tráquea que puede producir gran dificultad para respirar). Esta es una reacción muy rara, que puede ser grave si se presenta. Informe a su médico inmediatamente si se produce.
- En algunas ocasiones, los pacientes han presentado destrucción o inflamación muscular, y muy raramente esto ha desembocado en una enfermedad grave potencialmente mortal (llamada rabdomiolisis). Si tiene debilidad muscular, dolor a la palpación o dolor y especialmente si al mismo tiempo usted se siente mal o tiene fiebre, deje de tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO} y avise a su médico inmediatamente.

Los efectos adversos muy raros afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO} (esto significa que de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO}, 9.999 no se espera que sufran estos efectos adversos).

- Si experimenta problemas con hemorragias o hematomas inesperados o inusuales, esto puede sugerir un problema hepático. Debe consultar a su médico tan pronto como sea posible.

Otros posibles efectos adversos con {NOMBRE DEL PRODUCTO}:

Como todos los medicamentos, {NOMBRE DEL PRODUCTO} puede a veces causar efectos adversos en algunos individuos. Los efectos adversos enfermedades frecuentes afectan al menos a 100 de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO} (esto significa que de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO}, 9.900 no se espera que sufran estos efectos adversos).

Estos incluyen:

- Náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, gases, indigestión, dolor de cabeza, dolor muscular, debilidad, diarrea, insomnio, mareos, dolor de pecho, reacciones alérgicas, entumecimiento, dolor de articulaciones y dolor de espalda, astenia, edema periférico, picor.

En algunos pacientes tomando {NOMBRE DEL PRODUCTO} o medicamentos de este tipo se han observado otros efectos adversos menos frecuentes. No todos estos efectos adversos han estado necesariamente relacionados con el uso de estos medicamentos; los efectos adversos poco frecuentes afectan a menos de 100 en 10.000 pacientes que reciben {NOMBRE DEL PRODUCTO} (esto significa que de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO}, en al menos 9.900 no se espera que tengan esos efectos adversos).

Estos incluyen:

- Anorexia (perdida de apetito); entumecimiento o cosquilleo en los dedos de manos y pies, vómitos, picor, erupción; calambres musculares, hemorragia o hematomas inesperados, zumbido de oídos y/o en la cabeza, ganancia de peso, pérdida de memoria, hinchazón, indisposición, impotencia, pérdida de pelo, pancreatitis (inflamación del páncreas que produce dolor de estómago).

Los efectos adversos raros afectan a menos de 10 de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO} (esto significa que de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO}, en al menos 9.990 no se espera que tengan esos efectos adversos).

Estos incluyen:

- Reducciones en la sensación de la piel a la luz o al dolor, dolor muscular a la palpación, erupción ampollosa, edema periférico (es decir hinchazón de tobillo), hepatitis (inflamación del hígado), ictericia (coloración amarillenta de la piel y del ojo), rabdomiolisis (dolor muscular grave y debilidad frecuentemente asociados con fiebre).

Los efectos adversos muy raros afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO} (esto significa que de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO}, en al menos 9.999 no se espera que tengan esos efectos adversos).

Estos incluyen:

- Edema angioneurótico (hinchazón de la cara, lengua y tráquea que puede producir gran dificultad para respirar), síndrome de Stevens-Johnson (enfermedad grave con ampollas en la piel, boca, ojos y genitales), eritema multiforme (erupción irregular con manchas rojas). También se han observado aumentos y reducciones de los niveles de azúcar en sangre (si es diabético debe vigilar con cuidado sus niveles sanguíneos de azúcar).

Si sufre un efecto adverso, por favor informe a su médico. El/Ella decidirá que acciones es necesario tomar.

Si alguno de estos efectos adversos se vuelve grave, o si usted nota algún efecto adverso no descrito en este prospecto, por favor indíquese a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

No utilice {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg después de la fecha de caducidad (cad) que aparece en el embalaje y cartón exterior. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg si usted observa signos visibles de deterioro.

Los medicamentos no se deben tirar a las aguas residuales o a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg

El principio activo de {NOMBRE DEL PRODUCTO} es atorvastatina. Cada comprimido contiene 20 mg de atorvastatina como atorvastatina cálcica trihidratada.

Los comprimidos de {NOMBRE DEL PRODUCTO} también contienen ingredientes inactivos: carbonato cálcico, celulosa microcristalina, lactosa, croscarmelosa sódica, polisorbato 80, hidroxipropilcelulosa y estearato magnésico.

El recubrimiento de {NOMBRE DEL PRODUCTO} contiene hipromelosa, macrogol 8000, dióxido de titanio (E171), talco, simeticona, estearato de macrogol, ácido sórbico y cera candelilla.

Aspecto de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg son blancos de forma oval. Están marcados con 20 por un lado y con PD 156 por el otro lado.

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 20 mg se presenta en estuches con blisters conteniendo 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película y en envases clínicos conteniendo 200 (10 x 20) o 500 comprimidos recubiertos con película.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

<[Para completar a nivel nacional]>

{Nombre y dirección}

<tel>

<fax>

<e-mail>

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]> [For referral procedures]

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

Austria
Belgica
Dinamarca
Finlandia

Sortis
Lipitor
Zarator
Lipitor

Alemania
Grecia
Italia
Luxemburgo
Portugal
Holanda
España
Suecia

Sortis
Lipitor
Xarator
Lipitor
Zarator
Lipitor
Zarator
Lipitor

Este prospecto fue aprobado en {Mes/año}.

<[Para completar a nivel nacional]>

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg comprimidos recubiertos con película

Atorvastatina cálcica

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]> [For referral procedures]

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. Personalmente y no debe Vd. Pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg y para qué se utiliza
2. Antes de tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg
3. Cómo tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg
6. Información adicional

1. QUÉ ES {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg Y PARA QUÉ SE UTILIZA

{NOMBRE DEL PRODUCTO} pertenece al grupo de medicamentos llamados estatinas, que son los medicamentos que regulan los lípidos (grasas).

{NOMBRE DEL PRODUCTO} se utiliza para reducir las grasas como el colesterol y los triglicéridos de la sangre cuando una dieta baja en grasas y los cambios en el estilo de vida han fracasado. Si usted presenta un riesgo elevado de enfermedad cardíaca, {NOMBRE DEL PRODUCTO} puede también utilizarse para reducir este riesgo incluso aunque sus niveles de colesterol sean normales. Durante el tratamiento debe seguirse una dieta estándar baja en colesterol.

El colesterol es una sustancia que se encuentra de forma natural en el cuerpo necesaria para el crecimiento normal. No obstante, si hay demasiado colesterol en la sangre puede depositarse en las paredes de los vasos sanguíneos, que pueden llegar a obstruirse. Esta es una de las causas más comunes de enfermedad cardíaca. Se acepta que los niveles de colesterol elevados aumentan el riesgo de enfermedad cardíaca. Otros factores que aumentan el riesgo de enfermedad cardíaca son tensión sanguínea elevada, diabetes, aumento de peso, sedentarismo, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad cardíaca.

2. ANTES DE TOMAR {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg

No tome {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg

- si es hipersensible (alérgico) a {NOMBRE DEL PRODUCTO} o a algún otro medicamento similar utilizado para reducir los lípidos sanguíneos o a cualquiera de los demás ingredientes de este medicamento – ver más detalles en la Sección 5.
- si tiene o ha tenido alguna enfermedad que afecte al hígado
- si tiene o ha tenido resultados anómalos injustificados en los test sanguíneos de función hepática
- si es una mujer en edad fértil y no utiliza medidas anticonceptivas fiables
- si está embarazada, intentando quedarse embarazada o durante la lactancia
- si tiene un trastorno muscular llamado miopatía (dolores musculares repetidos o injustificados)

Tenga especial cuidado con {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg

Por las siguientes razones {NOMBRE DEL PRODUCTO} puede no ser adecuado para usted:

- Si tiene problemas renales
- Si tiene una glándula tiroidea con baja actividad (hipotiroidismo)
- Si tiene dolores musculares repetidos o injustificados, antecedentes personales o familiares de problemas musculares
- Si ha tenido anteriormente problemas musculares durante el tratamiento con otros medicamentos para reducir los lípidos (por ejemplo, con otra estatina o fibratos)
- Si bebe regularmente grandes cantidades de alcohol
- Si tiene antecedentes de enfermedad hepática
- Si tiene más de 70 años
- Si su médico le ha indicado que tiene intolerancia a ciertos azúcares, contacte con su médico antes de tomar este medicamento.

En cualquiera de estos casos, su médico podrá indicarle si debe realizarse análisis de sangre antes y posiblemente durante el tratamiento con {NOMBRE DEL PRODUCTO} para predecir el riesgo de sufrir efectos adversos relacionados con el músculo.

Toma de otros medicamentos

Existen algunos medicamentos que pueden interactuar con {NOMBRE DEL PRODUCTO}:

- Medicamentos utilizados para modificar el funcionamiento de su sistema inmunológico, por ejemplo ciclosporina
- Ciertos antibióticos o medicamentos antifúngicos, por ejemplo eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, rifampicina
- Otros medicamentos para regular los niveles de los lípidos, por ejemplo gemfibrozilo, otros fibratos, derivados del ácido nicotínico, colestipol
- Algunos antagonistas de los canales del calcio utilizados en el tratamiento de la angina o para la tensión sanguínea elevada, por ejemplo, nifedipino; medicamentos para regular su ritmo cardíaco por ejemplo digoxina
- Algunas benzodiazepinas utilizadas para tratar la ansiedad u otras enfermedades, por ejemplo nefazodona
- Inhibidores de la proteasa utilizados en el tratamiento del SIDA
- Otros medicamentos que se sabe que interactúan con {NOMBRE DEL PRODUCTO} son warfarina (que reduce la coagulación sanguínea), anticonceptivos orales, fenitoina (anticonvulsivo para tratar la epilepsia) y antiácidos (productos para la indigestión que contienen aluminio o magnesio)

Informe siempre a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, ya que pueden interactuar con {NOMBRE DEL PRODUCTO}.

Toma de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg con los alimentos y bebidas

Zumo de pomelo

No tome más de uno o dos pequeños vasos de zumo de pomelo al día debido a que en grandes cantidades el zumo de pomelo puede alterar los efectos de {NOMBRE DEL PRODUCTO}.

Alcohol

Evite beber mucho alcohol mientras toma este medicamento. Ver los detalles en la Sección 2 “Tenga especial cuidado con {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg”.

Embarazo

No tome {NOMBRE DEL PRODUCTO} si está embarazada, piensa que puede estar embarazada o si está intentando quedarse embarazada. Las mujeres en edad fértil deben tomar las adecuadas medidas anticonceptivas.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Lactancia

No tome {NOMBRE DEL PRODUCTO} si está amamantando a su hijo.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca si este medicamento afecta a su capacidad de conducción. No maneje herramientas o máquinas si su habilidad para manejarlas resulta afectada por este medicamento.

3. CÓMO TOMAR {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg

La dosis inicial normal de {NOMBRE DEL PRODUCTO} es 10 mg una vez al día. Su médico puede aumentarla si fuera necesario hasta alcanzar la dosis que usted necesita. Su médico adaptará la dosis a intervalos de 4 semanas o más. La dosis máxima de {NOMBRE DEL PRODUCTO} es 80 mg una vez al día.

Los comprimidos de {NOMBRE DEL PRODUCTO} deben tragarse enteros con un vaso de agua y pueden tomarse a cualquier hora del día con o sin comida. No obstante, intente tomar todos los días su comprimido siempre a la misma hora.

Siga exactamente las instrucciones de administración de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Antes de iniciar el tratamiento, su médico le pondrá una dieta baja en colesterol que debe usted seguir también durante el tratamiento con {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg.

Su médico decidirá la duración del tratamiento con {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg.

Pregunte a su médico si usted cree que el efecto de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg es demasiado fuerte o demasiado débil.

Si Vd. Toma más {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg del que debiera

Si toma accidentalmente demasiados comprimidos de {NOMBRE DEL PRODUCTO} (más de su dosis diaria habitual), pida consejo a su médico o con el hospital más próximo.

Si olvidó tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg

Si olvidó tomar una dosis, tome la siguiente dosis prevista a la hora correcta. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si deja de tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Los siguientes efectos adversos son importantes y si usted sufre uno de ellos requerirá una acción inmediata:

- Edema angioneurótico (hinchazón de la cara, lengua y tráquea que puede producir gran dificultad para respirar). Esta es una reacción muy rara, que puede ser grave si se presenta. Informe a su médico inmediatamente si se produce.
- En algunas ocasiones, los pacientes han presentado destrucción o inflamación muscular, y muy raramente esto ha desembocado en una enfermedad grave potencialmente mortal (llamada rabdomiolisis). Si tiene debilidad muscular, dolor a la palpación o dolor y especialmente si al mismo tiempo usted se siente mal o tiene fiebre, deje de tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO} y avise a su médico inmediatamente.

Los efectos adversos muy raros afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO} (esto significa que de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO}, 9.999 no se espera que sufran estos efectos adversos).

- Si experimenta problemas con hemorragias o hematomas inesperados o inusuales, esto puede sugerir un problema hepático. Debe consultar a su médico tan pronto como sea posible.

Otros posibles efectos adversos con {NOMBRE DEL PRODUCTO}:

Como todos los medicamentos, {NOMBRE DEL PRODUCTO} puede a veces causar efectos adversos en algunos individuos. Los efectos adversos enfermedades frecuentes afectan al menos a 100 de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO} (esto significa que de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO}, 9.900 no se espera que sufran estos efectos adversos).

Estos incluyen:

- Náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, gases, indigestión, dolor de cabeza, dolor muscular, debilidad, diarrea, insomnio, mareos, dolor de pecho, reacciones alérgicas, entumecimiento, dolor de articulaciones y dolor de espalda, astenia, edema periférico, picor.

En algunos pacientes tomando {NOMBRE DEL PRODUCTO} o medicamentos de este tipo se han observado otros efectos adversos menos frecuentes. No todos estos efectos adversos han estado necesariamente relacionados con el uso de estos medicamentos; los efectos adversos poco frecuentes afectan a menos de 100 en 10.000 pacientes que reciben {NOMBRE DEL PRODUCTO} (esto significa que de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO}, en al menos 9.900 no se espera que tengan esos efectos adversos).

Estos incluyen:

- Anorexia (perdida de apetito); entumecimiento o cosquilleo en los dedos de manos y pies, vómitos, picor, erupción; calambres musculares, hemorragia o hematomas inesperados, zumbido de oídos y/o en la cabeza, ganancia de peso, pérdida de memoria, habones, indisposición, impotencia, pérdida de pelo, pancreatitis (inflamación del páncreas que produce dolor de estómago).

Los efectos adversos raros afectan a menos de 10 de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO} (esto significa que de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO}, en al menos 9.990 no se espera que tengan esos efectos adversos).

Estos incluyen:

- Reducciones en la sensación de la piel a la luz o al dolor, dolor muscular a la palpación, erupción ampollosa, edema periférico (es decir hinchazón de tobillo), hepatitis (inflamación del hígado), ictericia (coloración amarillenta de la piel y del ojo), rabdomiolisis (dolor muscular grave y debilidad frecuentemente asociados con fiebre).

Los efectos adversos muy raros afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO} (esto significa que de cada 10.000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO}, en al menos 9.999 no se espera que tengan esos efectos adversos).

Estos incluyen:

- Edema angioneurótico (hinchazón de la cara, lengua y tráquea que puede producir gran dificultad para respirar), síndrome de Stevens-Johnson (enfermedad grave con ampollas en la piel, boca, ojos y genitales), eritema multiforme (erupción irregular con manchas rojas). También se han observado aumentos y reducciones de los niveles de azúcar en sangre (si es diabético debe vigilar con cuidado sus niveles sanguíneos de azúcar).

Si sufre un efecto adverso, por favor informe a su médico. El/Ella decidirá que acciones es necesario tomar.

Si alguno de estos efectos adversos se vuelve grave, o si usted nota algún efecto adverso no descrito en este prospecto, por favor indíquese a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

No utilice {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg después de la fecha de caducidad (cad) que aparece en el embalaje y cartón exterior. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg si usted observa signos visibles de deterioro.

Los medicamentos no se deben tirar a las aguas residuales o a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg

El principio activo de {NOMBRE DEL PRODUCTO} es atorvastatina. Cada comprimido contiene 40 mg de atorvastatina como atorvastatina cálcica trihidratada.

Los comprimidos de {NOMBRE DEL PRODUCTO} también contienen ingredientes inactivos: carbonato cálcico, celulosa microcristalina, lactosa, croscarmelosa sódica, polisorbato 80, hidroxipropilcelulosa y estearato magnésico.

El recubrimiento de {NOMBRE DEL PRODUCTO} contiene hipromelosa, macrogol 8000, dióxido de titanio (E171), talco, simeticona, estearato de macrogol, ácido sórbico y cera candelilla.

Aspecto de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg son blancos de forma oval. Están marcados con 40 por un lado y con PD 157 por el otro lado.

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 40 mg se presenta en estuches con blisters conteniendo 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película y en envases clínicos conteniendo 200 (10 x 20) o 500 comprimidos recubiertos con película.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

<[Para completar a nivel nacional]>

{Nombre y dirección}

<tel>

<fax>

<e-mail>

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]> [For referral procedures]

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

Austria
Belgica
Dinamarca
Finlandia

Sortis
Lipitor
Zarator
Lipitor

Alemania
Grecia
Italia
Luxemburgo
Portugal
Holanda
España
Suecia

Sortis
Lipitor
Xarator
Lipitor
Zarator
Lipitor
Zarator
Lipitor

Este prospecto fue aprobado en {Mes/año}.

<[Para completar a nivel nacional]>

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg comprimidos recubiertos con película

Atorvastatina cálcica

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]> [For referral procedures]

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. Personalmente y no debe Vd. Pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg y para qué se utiliza
2. Antes de tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg
3. Cómo tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg
6. Información adicional

1. QUÉ ES {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg Y PARA QUÉ SE UTILIZA

{NOMBRE DEL PRODUCTO} pertenece al grupo de medicamentos llamados estatinas, que son los medicamentos que regulan los lípidos (grasas).

{NOMBRE DEL PRODUCTO} se utiliza para reducir las grasas como el colesterol y los triglicéridos de la sangre cuando una dieta baja en grasas y los cambios en el estilo de vida han fracasado. Si usted presenta un riesgo elevado de enfermedad cardíaca, {NOMBRE DEL PRODUCTO} puede también utilizarse para reducir este riesgo incluso aunque sus niveles de colesterol sean normales. Durante el tratamiento debe seguirse una dieta estándar baja en colesterol.

El colesterol es una sustancia que se encuentra de forma natural en el cuerpo necesaria para el crecimiento normal. No obstante, si hay demasiado colesterol en la sangre puede depositarse en las paredes de los vasos sanguíneos, que pueden llegar a obstruirse. Esta es una de las causas más comunes de enfermedad cardíaca. Se acepta que los niveles de colesterol elevados aumentan el riesgo de enfermedad cardíaca. Otros factores que aumentan el riesgo de enfermedad cardíaca son tensión sanguínea elevada, diabetes, aumento de peso, sedentarismo, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad cardíaca.

2. ANTES DE TOMAR {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg

No tome {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg

- si es hipersensible (alérgico) a {NOMBRE DEL PRODUCTO} o a algún otro medicamento similar utilizado para reducir los lípidos sanguíneos o a cualquiera de los demás ingredientes de este medicamento – ver más detalles en la Sección 5.
- si tiene o ha tenido alguna enfermedad que afecte al hígado
- si tiene o ha tenido resultados anómalos injustificados en los test sanguíneos de función hepática
- si es una mujer en edad fértil y no utiliza medidas anticonceptivas fiables
- si está embarazada, intentando quedarse embarazada o durante la lactancia
- si tiene un trastorno muscular llamado miopatía (dolores musculares repetidos o injustificados)

Tenga especial cuidado con {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg

Por las siguientes razones {NOMBRE DEL PRODUCTO} puede no ser adecuado para usted:

- Si tiene problemas renales
- Si tiene una glándula tiroidea con baja actividad (hipotiroidismo)
- Si tiene dolores musculares repetidos o injustificados, antecedentes personales o familiares de problemas musculares
- Si ha tenido anteriormente problemas musculares durante el tratamiento con otros medicamentos para reducir los lípidos (por ejemplo, con otra estatina o fibratos)
- Si bebe regularmente grandes cantidades de alcohol
- Si tiene antecedentes de enfermedad hepática
- Si tiene más de 70 años
- Si su médico le ha indicado que tiene intolerancia a ciertos azúcares, contacte con su médico antes de tomar este medicamento.

En cualquiera de estos casos, su médico podrá indicarle si debe realizarse análisis de sangre antes y posiblemente durante el tratamiento con {NOMBRE DEL PRODUCTO} para predecir el riesgo de sufrir efectos adversos relacionados con el músculo.

Toma de otros medicamentos

Existen algunos medicamentos que pueden interactuar con {NOMBRE DEL PRODUCTO}:

- Medicamentos utilizados para modificar el funcionamiento de su sistema inmunológico, por ejemplo ciclosporina
- Ciertos antibióticos o medicamentos antifúngicos, por ejemplo eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, rifampicina
- Otros medicamentos para regular los niveles de los lípidos, por ejemplo gemfibrozilo, otros fibratos, derivados del ácido nicotínico, colestipol
- Algunos antagonistas de los canales del calcio utilizados en el tratamiento de la angina o para la tensión sanguínea elevada, por ejemplo, nifedipino; medicamentos para regular su ritmo cardíaco por ejemplo digoxina
- Algunas benzodiazepinas utilizadas para tratar la ansiedad u otras enfermedades, por ejemplo nefazodona
- Inhibidores de la proteasa utilizados en el tratamiento del SIDA
- Otros medicamentos que se sabe que interactúan con {NOMBRE DEL PRODUCTO} son warfarina (que reduce la coagulación sanguínea), anticonceptivos orales, fenitoina (anticonvulsivo para tratar la epilepsia) y antiácidos (productos para la indigestión que contienen aluminio o magnesio)

Informe siempre a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, ya que pueden interactuar con {NOMBRE DEL PRODUCTO}.

Toma de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg con los alimentos y bebidas

Zumo de pomelo

No tome más de uno o dos pequeños vasos de zumo de pomelo al día debido a que en grandes cantidades el zumo de pomelo puede alterar los efectos de {NOMBRE DEL PRODUCTO}.

Alcohol

Evite beber mucho alcohol mientras toma este medicamento. Ver los detalles en la Sección 2 “Tenga especial cuidado con {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg”.

Embarazo

No tome {NOMBRE DEL PRODUCTO} si está embarazada, piensa que puede estar embarazada o si está intentando quedarse embarazada. Las mujeres en edad fértil deben tomar las adecuadas medidas anticonceptivas.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Lactancia

No tome {NOMBRE DEL PRODUCTO} si está amamantando a su hijo.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca si este medicamento afecta a su capacidad de conducción. No maneje herramientas o máquinas si su habilidad para manejarlas resulta afectada por este medicamento.

3. CÓMO TOMAR {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg

La dosis inicial normal de {NOMBRE DEL PRODUCTO} es 10 mg una vez al día. Su médico puede aumentarla si fuera necesario hasta alcanzar la dosis que usted necesita. Su médico adaptará la dosis a intervalos de 4 semanas o más. La dosis máxima de {NOMBRE DEL PRODUCTO} es 80 mg una vez al día.

Los comprimidos de {NOMBRE DEL PRODUCTO} deben tragarse enteros con un vaso de agua y pueden tomarse a cualquier hora del día con o sin comida. No obstante, intente tomar todos los días su comprimido siempre a la misma hora.

Siga exactamente las instrucciones de administración de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Antes de iniciar el tratamiento, su médico le pondrá una dieta baja en colesterol que debe usted seguir también durante el tratamiento con {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg.

Su médico decidirá la duración del tratamiento con {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg.

Pregunte a su médico si usted cree que el efecto de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg es demasiado fuerte o demasiado débil.

Si Vd. Toma más {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg del que debiera

Si toma accidentalmente demasiados comprimidos de {NOMBRE DEL PRODUCTO} (más de su dosis diaria habitual), pida consejo a su médico o con el hospital más próximo.

Si olvidó tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg

Si olvidó tomar una dosis, tome la siguiente dosis prevista a la hora correcta. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si deja de tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Los siguientes efectos adversos son importantes y si usted sufre uno de ellos requerirá una acción inmediata:

- Edema angioneurótico (hinchazón de la cara, lengua y tráquea que puede producir gran dificultad para respirar). Esta es una reacción muy rara, que puede ser grave si se presenta. Informe a su médico inmediatamente si se produce.
- En algunas ocasiones, los pacientes han presentado destrucción o inflamación muscular, y muy raramente esto ha desembocado en una enfermedad grave potencialmente mortal (llamada rabdomiolisis). Si tiene debilidad muscular, dolor a la palpación o dolor y especialmente si al mismo tiempo usted se siente mal o tiene fiebre, deje de tomar {NOMBRE DEL PRODUCTO} y avise a su médico inmediatamente.

Los efectos adversos muy raros afectan a menos de 1 de cada 10,000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO} (esto significa que de cada 10,000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO}, 9,999 no se espera que sufran estos efectos adversos).

- Si experimenta problemas con hemorragias o hematomas inesperados o inusuales, esto puede sugerir un problema hepático. Debe consultar a su médico tan pronto como sea posible.

Otros posibles efectos adversos con {NOMBRE DEL PRODUCTO}:

Como todos los medicamentos, {NOMBRE DEL PRODUCTO} puede a veces causar efectos adversos en algunos individuos. Los efectos adversos enfermedades frecuentes afectan al menos a 100 de cada 10,000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO} (esto significa que de cada 10,000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO}, 9,900 no se espera que sufran estos efectos adversos).

Estos incluyen:

- Náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, gases, indigestión, dolor de cabeza, dolor muscular, debilidad, diarrea, insomnio, mareos, dolor de pecho, reacciones alérgicas, entumecimiento, dolor de articulaciones y dolor de espalda, astenia, edema periférico, picor.

En algunos pacientes tomando {NOMBRE DEL PRODUCTO} o medicamentos de este tipo se han observado otros efectos adversos menos frecuentes. No todos estos efectos adversos han estado necesariamente relacionados con el uso de estos medicamentos; los efectos adversos poco frecuentes afectan a menos de 100 en 10,000 pacientes que reciben {NOMBRE DEL PRODUCTO} (esto significa que de cada 10,000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO}, en al menos 9,900 no se espera que tengan esos efectos adversos).

Estos incluyen:

- Anorexia (perdida de apetito); entumecimiento o cosquilleo en los dedos de manos y pies, vómitos, picor, erupción; calambres musculares, hemorragia o hematomas inesperados, zumbido de oídos y/o en la cabeza, ganancia de peso, pérdida de memoria, hinchazón, indisposición, impotencia, pérdida de pelo, pancreatitis (inflamación del páncreas que produce dolor de estómago).

Los efectos adversos raros afectan a menos de 10 de cada 10,000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO} (esto significa que de cada 10,000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO}, en al menos 9,990 no se espera que tengan esos efectos adversos).

Estos incluyen:

- Reducciones en la sensación de la piel a la luz o al dolor, dolor muscular a la palpación, erupción ampollosa, edema periférico (es decir hinchazón de tobillo), hepatitis (inflamación del hígado), ictericia (coloración amarillenta de la piel y del ojo), rabdomiolisis (dolor muscular grave y debilidad frecuentemente asociados con fiebre).

Los efectos adversos muy raros afectan a menos de 1 de cada 10,000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO} (esto significa que de cada 10,000 pacientes que toman {NOMBRE DEL PRODUCTO}, en al menos 9,999 no se espera que tengan esos efectos adversos).

Estos incluyen:

- Edema angioneurótico (hinchazón de la cara, lengua y tráquea que puede producir gran dificultad para respirar), síndrome de Stevens-Johnson (enfermedad grave con ampollas en la piel, boca, ojos y genitales), eritema multiforme (erupción irregular con manchas rojas). También se han observado aumentos y reducciones de los niveles de azúcar en sangre (si es diabético debe vigilar con cuidado sus niveles sanguíneos de azúcar).

Si sufre un efecto adverso, por favor informe a su médico. El/Ella decidirá que acciones es necesario tomar.

Si alguno de estos efectos adversos se vuelve grave, o si usted nota algún efecto adverso no descrito en este prospecto, por favor indíquese a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

No utilice {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg después de la fecha de caducidad (cad) que aparece en el embalaje y cartón exterior. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg si usted observa signos visibles de deterioro.

Los medicamentos no se deben tirar a las aguas residuales o a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg

El principio activo de {NOMBRE DEL PRODUCTO} es atorvastatina. Cada comprimido contiene 80 mg de atorvastatina como atorvastatina cálcica trihidratada.

Los comprimidos de {NOMBRE DEL PRODUCTO} también contienen ingredientes inactivos: carbonato cálcico, celulosa microcristalina, lactosa, croscarmelosa sódica, polisorbato 80, hidroxipropilcelulosa y estearato magnésico.

El recubrimiento de {NOMBRE DEL PRODUCTO} contiene hipromelosa, macrogol 8000, dióxido de titanio (E171), talco, simeticona, estearato de macrogol y ácido sórbico.

Aspecto de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de {NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg son blancos de forma oval. Están marcados con 80 por un lado y con PD 158 por el otro lado.

{NOMBRE DEL PRODUCTO} 80 mg se presenta en estuches con blisters conteniendo 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película y en envases clínicos conteniendo 200 (10 x 20) o 500 comprimidos recubiertos con película.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

<[Para completar a nivel nacional]>

{Nombre y dirección}

<tel>

<fax>

<e-mail>

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]>

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

Austria
Belgica
Dinamarca
Finlandia

Sortis
Lipitor
Zarator
Lipitor

Alemania
Grecia
Italia
Luxemburgo
Portugal
Holanda
España
Suecia

Sortis
Lipitor
Xarator
Lipitor
Zarator
Lipitor
Zarator
Lipitor

Este prospecto fue aprobado en {Mes/año}.

<[Para completar a nivel nacional]>