



CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.

ESTAROL

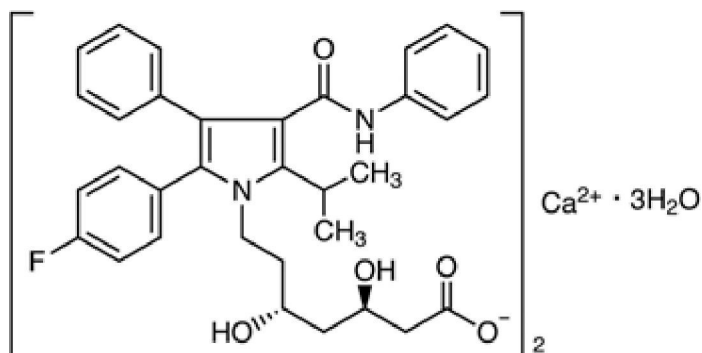
ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG

## 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG

## 2. COMPOSICIÓN:

Estructura química y nombre químico del ingrediente activo



**Nombre químico:** [R-(R\*, R\*)]-2-(4-fluorofenil)-β, ácido δ-dihidroxi-5- (1-metiletil)-3-fenil-4- [(fenilamina) carbonilo]-1H-pirrol-1-heptanoico, sal de calcio (2:1) trihidrato.

### Reclamo de la etiqueta:

Cada tableta recubierta con película contiene:

Atorvastatina cálcica USP Equivalente:

Atorvastatina.....20 mg

Excipientes.....QS

Color: dióxido de titanio ..BP

## 3. FORMA FARMACÉUTICA


Tableta

## 4. Detalles clínicos:

### 4.1 Indicaciones terapéuticas:

Hipercolesterolemia:

La atorvastatina está indicada como complemento de la dieta para la reducción del colesterol total elevado ( C-total), colesterol LDL (LDL-C), APOLIPOPROTEÍNA B y triglicéridos en adultos, adolescentes y niños de 10 años o más con hipercolesterolemia primaria, incluida hipercolesterolemia familiar (variante heterocigótica) o hiperlipidemia combinada (mixta) (correspondiente a los tipos IIa y IIb del Fredrickson) clasificación) cuando la respuesta a la dieta y otras medidas no farmacológicas es inadecuada.

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.</b>
	<b>ESTAROL</b>
	<b>ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG</b>

La atorvastatina también está indicada para reducir el C-total y el C-LDL en adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no están disponibles.

Prevención de enfermedades cardiovasculares

Prevención de eventos cardiovasculares en pacientes adultos que se estima que tienen un alto riesgo de un primer evento cardiovascular como complemento de la corrección de otros factores de riesgo.

#### **4.2 Posología y forma de administración:**

##### Posología

El paciente debe ser colocado en una dieta estándar para reducir el colesterol antes de recibir atorvastatina y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con atorvastatina.

La dosis debe individualizarse de acuerdo con los niveles basales de LDL-C, el objetivo de la terapia y la respuesta del paciente.

La dosis inicial habitual es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis debe hacerse a intervalos de 4 semanas o más. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día.

##### Hipercolesterolemia primario e hiperlipidemia combinada (mixta)

La mayoría de los pacientes se controlan con 10 mg de atorvastatina una vez al día. Una respuesta terapéutica es evidente dentro de 2 semanas, y la respuesta terapéutica máxima generalmente se logra dentro de las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante la terapia crónica.

##### Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Los pacientes deben comenzar con atorvastatina 10 mg diarios. Las dosis deben individualizarse y ajustarse cada 4 semanas a 40 mg diarios. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg diarios o puede combinarse un secuestrador de ácidos biliares con 40 mg de atorvastatina una vez al día.

##### Hipercolesterolemia familiar homocigótica Sólo se dispone de datos limitados


La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg diarios (ver sección 5.1). La atorvastatina debe utilizarse como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de LDL) en estos pacientes o si dichos tratamientos no están disponibles.

##### Prevención de enfermedades cardiovasculares

En los ensayos de prevención primaria, la dosis fue de 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis más altas para alcanzar los niveles de colesterol (LDL-) de acuerdo con las pautas actuales.

##### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.</b>
	<b>ESTAROL</b>
	<b>ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG</b>

### Insuficiencia hepática

La atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. La atorvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa

### Administración concomitante con otros medicamentos

En pacientes que toman agentes antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir concomitantemente con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no debe exceder los 20 mg/día (ver secciones 4.4 y 4.5).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina

### Anciano

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

### Población pediátrica

#### *Hipercolesterolemia:*

El uso pediátrico solo debe ser realizado por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser reevaluados regularmente para evaluar el progreso.

Para pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 10 años o más, la dosis inicial recomendada de atorvastatina es de 10 mg al día (ver sección 5.1). La dosis puede aumentarse a 80 mg diarios, según la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis deben individualizarse de acuerdo con el objetivo recomendado de la terapia. Los ajustes deben hacerse a intervalos de 4 semanas o más. El ajuste de la dosis a 80 mg diarios está respaldado por datos de estudios en adultos y por datos clínicos limitados de estudios en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

Hay datos limitados de seguridad y eficacia disponibles en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica entre 6 y 10 años de edad derivados de estudios abiertos. La atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes menores de 10 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer ninguna recomendación posológica.

Otras formas/concentraciones farmacéuticas pueden ser más apropiadas para esta población.


### Forma de administración

La atorvastatina es para administración oral. Cada dosis diaria de atorvastatina se administra de una sola vez y se puede administrar en cualquier momento del día con o sin alimentos.

### **4.3 Contraindicaciones:**

La atorvastatina está contraindicada en pacientes:

- con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.</b>
	<b>ESTAROL</b>
	<b>ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG</b>

- con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables de las transaminasas séricas superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad
- durante el embarazo, durante la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilizan medidas anticonceptivas adecuadas
- tratados con los antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir

#### **4.4 Advertencia y precauciones especiales para nosotros:**

##### Insuficiencia hepática

Las pruebas de función hepática deben realizarse antes del inicio del tratamiento y periódicamente a partir de entonces. Los pacientes que desarrollan cualquier signo o síntoma sugestivo de lesión hepática deben realizarse pruebas de función hepática. Los pacientes que desarrollan niveles elevados de transaminasas deben ser monitoreados hasta que la (s) anomalía (s) se resuelvan. Si persiste un aumento de las transaminasas superior a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), se recomienda la reducción de la dosis o la retirada de atorvastatina.

La atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática.

Prevención del accidente cerebrovascular mediante la reducción agresiva de los niveles de colesterol (SPARCL)


En un análisis post-hoc de los subtipos de accidente cerebrovascular en pacientes sin enfermedad coronaria (CHD) que tuvieron un accidente cerebrovascular reciente o un ataque isquémico transitorio (AIT) hubo una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en pacientes iniciados con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. El aumento del riesgo se observó particularmente en pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico previo o infarto lacunar al ingreso al estudio. Para los pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance de riesgos y beneficios de atorvastatina 80 mg es incierto y el riesgo potencial de accidente cerebrovascular hemorrágico debe considerarse cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento (ver sección 5.1).

##### Efectos del músculo esquelético

La atorvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede en raras ocasiones afectar al músculo esquelético y causar mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rabdomiólisis, una afección potencialmente mortal caracterizada por niveles marcadamente elevados de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el LSN), mioglobinemia y mioglobinuria que pueden conducir a insuficiencia renal.

Ha habido informes muy raros de una miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario (IMNM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. La IMNM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y creatina quinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas, anticuerpos anti-HMG CoA reductasa positivos y mejoría con agentes inmunosupresores.

##### Antes del tratamiento

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.</b>
	<b>ESTAROL</b>
	<b>ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG</b>

La atorvastatina debe prescribirse con precaución en pacientes con factores predisponentes para rabdomiólisis. Se debe medir un nivel de CK antes de comenzar el tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes de toxicidad muscular con una estatina o fibrato
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o donde se consumen cantidades sustanciales de alcohol
- En ancianos (edad > 70 años), se debe considerar la necesidad de dicha medición, de acuerdo con la presencia de otros factores predisponentes para la rabdomiólisis
- Situaciones en las que puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos, como interacciones (ver sección 4.5) y poblaciones especiales, incluidas subpoblaciones genéticas (ver sección 5.2)

En tales situaciones, el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación con el posible beneficio, y se recomienda la monitorización clínica.


Si los niveles de CK están significativamente elevados (> 5 veces el LSN) al inicio del estudio, no se debe iniciar el tratamiento.

#### Medición de creatina quinasa

La creatina quinasa (CK) no debe medirse después de un ejercicio extenuante o en presencia de cualquier causa alternativa plausible de aumento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del valor. Si los niveles de CK están significativamente elevados al inicio (> 5 veces el LSN), los niveles deben volver a medirse dentro de 5 a 7 días después para confirmar los resultados.

#### Durante el tratamiento

- Se debe pedir a los pacientes que informen rápidamente sobre dolor muscular, calambres o debilidad, especialmente si se acompañan de malestar general o fiebre.
- Si tales síntomas ocurren mientras un paciente está recibiendo tratamiento con atorvastatina, se deben medir sus niveles de CK. Si se encuentra que estos niveles están significativamente elevados (> 5 veces el LSN), se debe interrumpir el tratamiento.
- Si los síntomas musculares son graves y causan molestias diarias, incluso si los niveles de CK se elevan a 5 x LSN, se debe considerar la interrupción del tratamiento.
- Si los síntomas se resuelven y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o la introducción de una estatina alternativa a la dosis más baja y con una estrecha vigilancia.
- Se debe interrumpir el tratamiento con atorvastatina si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 x LSN), o si se diagnostica o sospecha rabdomiólisis.

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.</b>
	<b>ESTAROL</b>
	<b>ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG</b>

### Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando atorvastatina se administra concomitantemente con ciertos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de atorvastatina, como inhibidores potentes del CYP3A4 o proteínas de transporte (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). El riesgo de miopatía también puede aumentar con el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibríco, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (p. ej., boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina o ezetimiba. Si es posible, se deben considerar terapias alternativas (no interactivas) en lugar de estos medicamentos.

En los casos en que sea necesaria la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concurrente. Cuando los pacientes reciben medicamentos que aumentan la concentración plasmática de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima más baja de atorvastatina. Además, en el caso de inhibidores potentes del CYP3A4, se debe considerar una dosis inicial más baja de atorvastatina y se recomienda una monitorización clínica adecuada de estos pacientes (ver sección 4.5).

La atorvastatina no debe administrarse conjuntamente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes donde el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes tratados con ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se debe aconsejar al paciente que busque atención médica inmediatamente si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico.


En circunstancias excepcionales, cuando se necesita ácido fusídico sistémico prolongado, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de administración conjunta de atorvastatina y ácido fusídico solo debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

### Población pediátrica

No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la maduración sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la maduración y el desarrollo general, la evaluación del estadio de Tanner y la medición de la altura y el peso (ver sección 4.8).

### Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamiento a largo plazo (ver sección 4.8). Las características de presentación pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro de la salud general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, se debe interrumpir el tratamiento con estatinas.

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.</b>
	<b>ESTAROL</b>
	<b>ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG</b>

### Diabetes mellitu

Algunas pruebas sugieren que las estatinas como clase elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes futura, pueden producir un nivel de hiperglucemia donde la atención formal de la diabetes es apropiada. Este riesgo, sin embargo, es superado por la reducción en el riesgo vascular con estatinas y, por lo tanto, no debe ser una razón para suspender el tratamiento con estatinas. Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC>30kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deben ser monitorizados tanto clínica como bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

### Excipientes

La atorvastatina contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

La atorvastatina contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta, es decir, esencialmente «libre de sodio».


### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción Efecto de los medicamentos coadministrados sobre la atorvastatina**

La atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos de OATP1B1. La atorvastatina también se identifica como un sustrato de los transportadores de eflujo P-glicoproteína (P-gp) y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que pueden limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina (ver sección 5.2). La administración concomitante de medicamentos inhibidores del CYP3A4 o proteínas de transporte puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y a un mayor riesgo de miopatía. El riesgo también podría aumentar con la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos que tienen un potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibrótico y ezetimiba (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Inhibidores del CYP3A4

Se ha demostrado que los inhibidores potentes del CYP3A4 conducen a concentraciones marcadamente mayores de atorvastatina (ver Tabla 1 e información específica a continuación). Si es posible, debe evitarse la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados en el tratamiento del VHC (p. ej., elbasvir/grazoprevir) e inhibidores de la proteasa del VIH, incluidos ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). En los casos en que no se pueda evitar la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar la posibilidad de reducir las dosis iniciales y máximas de atorvastatina y se recomienda una monitorización clínica adecuada del paciente (ver Tabla 1).

Los inhibidores moderados del CYP3A4 (p. ej., eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver Tabla 1). Se ha observado

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.</b>
	<b>ESTAROL</b>
	<b>ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG</b>

un mayor riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción que evalúen los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina.

Se sabe que la amiodarona y el verapamilo inhiben la actividad del CYP3A4 y la administración conjunta con atorvastatina puede resultar en una mayor exposición a la atorvastatina. Por lo tanto, se debe considerar una dosis máxima más baja de atorvastatina y se recomienda una monitorización clínica adecuada del paciente cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores moderados del CYP3A4. Se recomienda una monitorización clínica adecuada después del inicio o después de los ajustes de dosis del inhibidor.

#### Inductores del CYP3A4

La administración concomitante de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A (p. ej., efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede dar lugar a reducciones variables de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de rifampicina (inducción del citocromo P450 3A e inhibición del transportador de captación de hepatocitos OATP1B1), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración tardía de atorvastatina después de la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de atorvastatina. concentraciones plasmáticas. Sin embargo, se desconoce el efecto de la rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos y, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia de los pacientes.

#### Inhibidores del transportador

Los inhibidores de las proteínas de transporte pueden aumentar la exposición sistémica de atorvastatina. La ciclosporina y el letermovir son inhibidores de los transportadores implicados en la disposición de atorvastatina, es decir, OATP1B1/1B3, P-gp y BCRP que conducen a un aumento de la exposición sistémica de atorvastatina (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores de captación hepática sobre la exposición a atorvastatina en hepatocitos. Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda una reducción de la dosis y una monitorización clínica de la eficacia (ver Tabla 1).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina (ver sección 4.4).


#### Derivados de gemfibrozilo / ácido fibríco

El uso de fibratos solos se asocia ocasionalmente con eventos relacionados con el músculo, incluida la rabdomiólisis. El riesgo de estos eventos puede aumentar con el uso concomitante de derivados del ácido fibríco y atorvastatina. Si no se puede evitar la administración concomitante, se debe utilizar la dosis más baja de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes (ver sección 4.4).

#### Ezetimiba

El uso de ezetimiba sola se asocia con eventos relacionados con el músculo, incluida la rabdomiólisis. Por lo tanto, el riesgo de estos eventos puede aumentar con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda un seguimiento clínico adecuado de estos pacientes.



	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.</b>
	<b>ESTAROL</b>
	<b>ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG</b>

### Colestipol

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron menores (relación de concentración de atorvastatina: 0,74) cuando colestipol se coadministró con atorvastatina. Sin embargo, los lípidos

Los efectos fueron mayores cuando se coadministró atorvastatina y colestipol que cuando cualquiera de los medicamentos se administró solo.

### Ácido fusídico

El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede aumentar por la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámica o farmacocinética, o ambas) aún se desconoce. Ha habido informes de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que reciben esta combinación.

Si es necesario el tratamiento con ácido fusídico sistémico, el tratamiento con atorvastatina debe interrumpirse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. **Ver también sección 4.4.**

### Colchicina

Aunque no se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina coadministrada con colchicina, y se debe tener precaución al prescribir atorvastatina con colchicina.

### Efecto de atorvastatina sobre los medicamentos coadministrados digoxina

Cuando se administraron dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones de digoxina en estado estacionario aumentaron ligeramente. Los pacientes que toman digoxina deben ser monitoreados adecuadamente.

### Anticonceptivos orales

La administración concomitante de atorvastatina con un anticonceptivo oral produjo aumentos en las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinilestradiol.

### Warfarina

En un estudio clínico en pacientes que recibieron terapia crónica con warfarina, la coadministración de atorvastatina 80 mg diarios con warfarina causó una pequeña disminución de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de dosificación, que volvió a la normalidad dentro de los 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han notificado casos muy raros de interacciones anticoagulantes clínicamente significativas, se debe determinar el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y con la frecuencia suficiente durante el tratamiento temprano para garantizar que no se produzca una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se ha documentado un tiempo de protrombina estable, los tiempos de protrombina se pueden controlar a los intervalos generalmente recomendados para pacientes con anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia o interrumpe la dosis de atorvastatina, se debe repetir el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragia ni con cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

### Población pediátrica



**CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.**

**ESTAROL**

**ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG**

Los estudios de interacción fármaco-fármaco sólo se han realizado en adultos. Se desconoce el alcance de las interacciones en la población pediátrica. Las interacciones mencionadas anteriormente en adultos y las advertencias de la sección 4.4 deben tenerse en cuenta para la población pediátrica.

Interacciones medicamentosas

**Tabla 1:** Efecto de los medicamentos coadministrados sobre la farmacocinética de atorvastatina

Medicamento coadministrado y régimen de dosificación	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Ratio de AUC <sup>&amp;</sup>	Recomendación clínica <sup>#</sup>
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	10 mg OD durante 7 días	8.3	La administración concomitante con productos que contengan glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver sección 4.3).
Tipranavir 500 mg dos veces al día/ Ritonavir 200 mg dos veces al día, 8 días (días 14 al 21)	40 mg en Día 1, 10 mg el día 20	9.4	En los casos en que sea necesaria la administración concomitante con atorvastatina, no exceda los 10 mg diarios de atorvastatina. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Telaprevir 750 mg cada 8h, 10 días	20 mg, SD	7.9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg de OD durante 28 días	8.7	
Lopinavir 400 mg dos veces al día/ Ritonavir 100 mg dos veces al día, 14 días	20 mg OD durante 4 días	5.9	En los casos en que es necesaria la administración concomitante con atorvastatina, se recomiendan dosis de mantenimiento más bajas de atorvastatina. A dosis de atorvastatina superiores a 20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Clarithromicina 500 mg dos veces al día, 9 días	80 mg OD durante 8 días	4.5	
Saquinavir 400 mg dos veces al día/ Ritonavir (300 mg dos veces al día de los días 5 a 7, aumentado a 400 mg BID el día 8), días 4-18, 30 min después de la dosificación de atorvastatina	40 mg OD durante 4 días	3.9	En los casos en que es necesaria la administración concomitante con atorvastatina, se recomiendan dosis de mantenimiento más bajas de atorvastatina. A dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos



**CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.**

**ESTAROL**

**ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG**

Darunavir 300 mg dos veces al día/ Ritonavir 100 mg dos veces al día, 9 días	10 mg OD durante 4 días	3.4	pacientes.
Itraconazol 200 mg OD, 4 días	40 mg SD	3.3	

Fosamprenavir 700 mg dos veces al día/ Ritonavir 100 mg dos veces al día, 14 días	10 mg OD durante 4 días	2.5	
Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día, 14 días	10 mg OD durante 4 días	2.3	
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 días	10 mg SD	1.95	La dosis de atorvastatina no debe exceder una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con productos que contengan elbasvir o grazoprevir.
Letemovir 480 mg OD, 10 días	20 mg SD	3.29	La dosis de atorvastatina no debe exceder una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con productos que contengan letermovir.
Nelfinavir 1250 mg dos veces al día, 14 días	10 mg de OD durante 28 días	1.74	Ninguna recomendación específica .
Jugo de toronja , 240 ml de diámetro exterior*	40 mg, SD	1.37	No se recomienda la ingesta concomitante de grandes cantidades de jugo de toronja y atorvastatina.
Diltiazem 240 mg OD, 28 días	40 mg, SD	1.51	Después del inicio o después de los ajustes de dosis de diltiazem, se recomienda una monitorización clínica adecuada de estos pacientes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	10 mg, SD	1.33	Se recomienda una dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, SD	1.18	Ninguna recomendación específica.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg OD durante 2 semanas	1.00	Ninguna recomendación específica.



**CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.**

**ESTAROL**

**ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG**

Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg OD durante 8 semanas	0.74**	Ninguna recomendación específica
Suspensión antiácida de hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 mL QID, 17 días	10 mg de OD durante 15 días	0.66	Ninguna recomendación específica.

Efavirenz 600 mg OD, 14 días	10 mg para 3 días	0.59	Ninguna recomendación específica .
Rifampicina 600 mg OD, 7 días (coadministrado)	40 mg SD	1.12	Si no se puede evitar la administración conjunta, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, con monitorización clínica.
Rifampicina 600 mg OD, 5 días (dosis separadas)	40 mg SD	0.20	
Gemfibrozil 600 mg dos veces al día, 7 días	40 mg SD	1.35	Se recomienda una dosis inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 días	40 mg SD	1.03	Se recomienda una dosis inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg SD	2.3	Se recomienda una dosis inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe exceder una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con boceprevir.

& Representa la proporción de tratamientos (fármaco coadministrado más atorvastatina versus atorvastatina sola).

# Ver secciones 4.4 y 4.5 para la significación clínica .

\* Contiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por el CYP3A4. La ingesta de un vaso de 240 ml de jugo de pomelo también resultó en una disminución del AUC del 20,4% para el metabolito ortohidroxi activo. Grandes cantidades de jugo de pomelo (más de 1,2 l diarios durante 5 días) aumentaron el AUC de atorvastatina 2,5 veces y el AUC de inhibidores activos (atorvastatina y metabolitos) de la HMG-CoA reductasa 1,3 veces.

\*\* Proporción basada en una sola muestra tomada 8-16 h después de la dosis.

OD = una vez al día; DE = dosis única; BID = dos veces al día; TID = tres veces al día; QID = cuatro veces al día.

**Tabla 2: Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de medicamentos coadministrados.**

Atorvastatina y	Medicamento coadministrado
-----------------	----------------------------

**CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.****ESTAROL****ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG**

régimen de dosificación	Medicamento /Dosis (mg)	Ratio de AUC <sup>&amp;</sup>	Recomendación clínica
80 mg de OD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg OD, 20 días	1.15	Los pacientes que toman digoxina deben ser monitoreados adecuadamente.
40 mg de OD durante 22 días	OD anticonceptivo oral , 2 meses - noretindrona 1 mg	1.28 1.19	Ninguna recomendación específica .

	- etinilestradiol 35 µg		
80 mg de OD durante 15 días	* Fenazona, 600 mg SD	1.03	Ninguna recomendación específica .
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg dos veces al día, 7 días	1.08	Ninguna recomendación específica .
10 mg, OD durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día, 14 días	0.73	Ninguna recomendación específica .
10 mg de OD durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg dos veces al día, 14 días	0.99	Ninguna recomendación específica .

<sup>&</sup> Representa la proporción de tratamientos (fármaco coadministrado más atorvastatina versus atorvastatina sola).

\* La administración concomitante de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona mostró poco o ningún efecto detectable en el aclaramiento de fenazona.

OD = una vez al día; DE = dosis única; BID = dos veces al día.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:**


##### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento (ver sección 4.3).

##### Embarazo

La atorvastatina está contraindicada durante el embarazo (ver sección 4.3). No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado ensayos clínicos controlados con atorvastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido informes raros de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

El tratamiento materno con atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, que es un precursor de la biosíntesis del colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico, y la interrupción normal de los medicamentos hipolipemiantes durante el embarazo debería tener poca repercusión sobre el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primario.

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.</b>
	<b>ESTAROL</b>
	<b>ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG</b>

Por estas razones, atorvastatina no debe usarse en mujeres embarazadas, que intentan quedar embarazadas o que sospechan que están embarazadas. El tratamiento con atorvastatina debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada.

#### Lactancia materna

Se desconoce si la atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son similares a las de la leche (ver sección 5.3). Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves, las mujeres que toman atorvastatina no deben amamantar a sus hijos (ver sección 4.3). La atorvastatina está contraindicada durante la lactancia.

#### Fertilidad

En estudios con animales, la atorvastatina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**

La influencia de atorvastatina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante.

#### **4.8 Efectos indeseables**

En la base de datos de ensayos clínicos controlados con placebo de atorvastatina de 16.066 pacientes (8755 atorvastatina vs. 7311 placebo) tratados durante una mediana de 53 semanas, el 5,2% de los pacientes tratados con atorvastatina interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas en comparación con el 4,0% de los pacientes tratados con placebo.

Sobre la base de los datos de los estudios clínicos y la amplia experiencia posterior a la comercialización, la siguiente tabla presenta el perfil de reacciones adversas para atorvastatina. Las frecuencias estimadas de las reacciones se clasifican de acuerdo con la siguiente convención: Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muy raras ( $\leq 1/10.000$ ); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

#### Infecciones e infestaciones

Frecuentes: nasofaringitis.

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: trombocitopenia.


#### Trastornos del sistema inmunitario

Frecuentes: reacciones alérgicas.

Muy raras: anafilaxia.

#### Trastornos del metabolismo y la nutrición

Frecuentes: hiperglucemia.

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.</b>
	<b>ESTAROL</b>
	<b>ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG</b>

Poco frecuentes: hipoglucemia, aumento de peso, anorexia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: pesadilla, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza.

Poco frecuentes: mareos, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia.

Raros: neuropatía periférica.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: visión borrosa.

Raros: alteración visual.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: tinnitus

Muy raras: pérdida de audición.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: dolor faringolaríngeo, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales

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

Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: hepatitis. Raros: colestasis.

Muy raras: insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Raros: edema angioneurótico, dermatitis ampollosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón articular, dolor de espalda. Poco frecuentes: dolor de cuello, fatiga muscular.

Raros: miopatía, miositis, rabdomiólisis, ruptura muscular, tendinopatía, a veces complicada por ruptura.


Muy raras: síndrome similar al lupus

Frecuencia no conocida: miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario (ver sección 4.4)

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama

Muy raras: ginecomastia.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.</b>
	<b>ESTAROL</b>
	<b>ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG</b>

Poco frecuentes: malestar general, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia.

#### Investigaciones

Frecuentes: prueba de función hepática anormal, aumento de la creatina quinasa en sangre. Poco frecuentes: glóbulos blancos orina positiva.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado transaminasas séricas elevadas en pacientes que reciben atorvastatina. Estos cambios fueron generalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. Se produjeron elevaciones clínicamente importantes (> 3 veces el límite superior normal) en las transaminasas séricas en el 0,8% de los pacientes tratados con atorvastatina. Estas elevaciones estaban relacionadas con la dosis y eran reversibles en todos los pacientes.

Se produjeron niveles séricos elevados de creatina quinasa (CK) superiores a 3 veces el límite superior de lo normal en el 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina, similar a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa en ensayos clínicos. Se produjeron niveles superiores a 10 veces el rango superior normal en pacientes tratados con atorvastatina al 0,4% (ver sección 4.4). Población pediátrica

Los pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de experiencia adversa generalmente similar al de los pacientes tratados con placebo, las experiencias adversas más comunes observadas en ambos grupos, independientemente de la causalidad evaluación, fueron infecciones. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la maduración sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la maduración y el desarrollo general, la evaluación de la etapa de Tanner y la medición de la altura y la peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de atorvastatina en pacientes adultos.

La base de datos de seguridad clínica incluye datos de seguridad para 520 pacientes pediátricos que recibieron atorvastatina, entre los cuales 7 pacientes tenían < 6 años de edad, 121 pacientes estaban en el rango de edad de 6 a 9 y 392 pacientes estaban en el rango de edad de 10 a 17 años. Según los datos disponibles, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños es similar a la de los adultos.


Se han informado los siguientes eventos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamiento a largo plazo (ver sección 4.4).
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión).

#### **4.9 Sobredosis**

No hay tratamiento específico disponible para atorvastatina sobre la dosis. En caso de que ocurra una sobredosis, el paciente debe ser tratado sintomáticamente e instituidas medidas de apoyo, según sea necesario. Se deben realizar pruebas de función hepática y se deben controlar los niveles séricos de CK. Debido a la extensa unión de atorvastatina a las proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis mejore significativamente el aclaramiento de atorvastatina.



	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.</b>
	<b>ESTAROL</b>
	<b>ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG</b>

## 5. Propiedades farmacológicas:

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Agentes modificadores de lípidos, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, código ATC: C10AA05

La atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMGCoA reductasa  $\alpha$ , la enzima limitante de la velocidad responsable de la conversión de 3 hidroxil-3metil-glutaril-coenzima A en  $\alpha$ -mevalonato, un precursor de esteroides, incluido el colesterol.  $\alpha$

Los triglicéridos y el colesterol en el hígado se incorporan a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y se liberan en el plasma para su entrega a los tejidos periféricos. La lipoproteína de baja densidad (LDL) se forma a partir de VLDL y se cataboliza principalmente a través del receptor con alta afinidad a LDL (receptor LDL).

La atorvastatina reduce el colesterol plasmático y las concentraciones séricas de lipoproteínas  $\alpha$  -inhibir la HMG CoA reductasa y  $\alpha$ , posteriormente, la biosíntesis de colesterol en el hígado y aumenta el número de receptores de LDL hepáticos en la superficie celular para una mayor absorción y catabolismo de LDL.

La atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. La atorvastatina produce un aumento profundo y sostenido en la actividad del receptor de LDL junto con un cambio beneficioso en la calidad de las partículas circulantes de LDL. La atorvastatina es eficaz para reducir el LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una población que generalmente no ha respondido a medicamentos hipolipemiantes.

Se ha demostrado que la atorvastatina reduce las concentraciones de C-total (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), apolipoproteína B (34% - 50%) y triglicéridos (14% - 33%) mientras produce aumentos variables en HDL-C y apolipoproteína A1 en un estudio de dosis-respuesta. Estos resultados son consistentes en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, formas no familiares de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mixta, incluidos los pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente.


Se ha demostrado que las reducciones en C-C, LDL-C y apolipoproteína B reducen el riesgo de eventos cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular.

#### Hipercolesterolemia familiar homocigótica

En un estudio multicéntrico abierto de uso compasivo de 8 semanas con una fase de extensión opcional de duración variable, se reclutaron 335 pacientes, 89 de los cuales fueron identificados como pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica. De estos 89 pacientes, el porcentaje medio de reducción en LDL-C fue de aproximadamente el 20%. La atorvastatina se administró a dosis de hasta 80 mg/día.

#### Aterosclerosis

En el Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid- Lowering Study (REVERSAL), el efecto de la hipolipemiancia intensiva con atorvastatina 80 mg y el grado estándar de disminución de lípidos con pravastatina 40 mg sobre la aterosclerosis coronaria se evaluó mediante ecografía intravascular (IVUS), durante la angiografía, en pacientes con enfermedad coronaria. En este aleatorizado, doble

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.</b>
	<b>ESTAROL</b>
	<b>ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG</b>

ciego, multicéntrico, ensayo clínico controlado, IVUS se realizó al inicio y a los 18 meses en 502 pacientes. En el grupo de atorvastatina (n = 253), no hubo progresión de la aterosclerosis.

La mediana del cambio porcentual, desde el inicio, en el volumen total de ateroma (los criterios primarios del estudio) fue de -0,4% (p = 0,98) en el grupo de atorvastatina y + 2,7% (p = 0,001) en el grupo de pravastatina (n = 249). En comparación con la pravastatina, los efectos de la atorvastatina fueron estadísticamente significativos (p = 0,02). En este estudio no se investigó el efecto de la disminución intensiva de lípidos sobre las variables de valoración cardiovasculares (p.ej. necesidad de revascularización, infarto de miocardio no mortal, muerte coronaria).

En el grupo de atorvastatina, el LDL-C se redujo a una media de 2,04 mmol/L  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$  30) desde el valor basal de 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  28) y en el grupo de pravastatina, el LDL-C se redujo a una media de 2,85 mmol/l  $\pm$  0,7 (110 mg/dl  $\pm$  26) desde el valor basal 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  26) (p< 0,0001). La atorvastatina también redujo significativamente la CT media en un 34,1% (pravastatina: -18,4%, p<0,0001), niveles medios de TG en un 20% (pravastatina: -6,8%, p<0,0009), y apolipoproteína B media en un 39,1% (pravastatina: -22,0%, p<0,0001).

La atorvastatina aumentó la media de HDL-C en un 2,9% (pravastatina: +5,6%, p=NS). Hubo una reducción media del 36,4% en la PCR en el grupo de atorvastatina en comparación con una reducción del 5,2% en el grupo de pravastatina (p<0,0001).

Los resultados del estudio se obtuvieron con la concentración de dosis de 80 mg . Por lo tanto, no se pueden extrapolar a las concentraciones de dosis más bajas.

Los perfiles de seguridad y tolerabilidad de los dos grupos de tratamiento fueron comparables.

El efecto de la disminución intensiva de lípidos en los principales criterios de valoración cardiovasculares no se investigó en este estudio. Por lo tanto, se desconoce la importancia clínica de estos resultados de imagen con respecto a la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares.

#### Síndrome coronario agudo

En el estudio MIRACL, atorvastatina 80 mg se ha evaluado en 3.086 pacientes (atorvastatina n=1.538; placebo n=1.548) con un síndrome coronario agudo (IM no Q-wave o angina inestable). El tratamiento se inició durante la fase aguda después del ingreso hospitalario y duró un período de 16 semanas. El tratamiento con atorvastatina 80 mg/día aumentó el tiempo hasta la aparición del criterio de valoración primario combinado, definido como muerte por cualquier causa, IM no mortal, paro cardíaco reanimado o angina de pecho con evidencia de isquemia miocárdica que requirió hospitalización, lo que indica una reducción del riesgo del 16% (p = 0,048). Esto se debió principalmente a una reducción del 26% en la Re-hospitalización por angina de pecho con evidencia de isquemia miocárdica (p = 0,018). Los otros criterios de valoración secundarios no alcanzaron significación estadística por sí solos (en general: placebo: 22,2%, atorvastatina: 22,4%).

El perfil de seguridad de atorvastatina en el estudio MIRACL fue consistente con lo descrito en la sección 4.8.

#### Prevención de enfermedades cardiovasculares

El efecto de la atorvastatina sobre la enfermedad coronaria mortal y no mortal se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, los resultados cardíacos anglo-



**CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.**

**ESTAROL**

**ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG**

escandinavos brazo hipolipemiante de ensayo (ASCOT-LLA). Los pacientes eran hipertensos, de 40-79 años de edad, sin infarto de miocardio previo ni tratamiento para la angina de pecho, y con niveles de CT 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Todos los pacientes tenían al menos 3 de los factores de riesgo cardiovascular predefinidos: sexo masculino, edad 55 años, tabaquismo, diabetes, antecedentes de cardiopatía coronaria en un familiar de primer grado, CT:HDL-C >6, enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, evento cerebrovascular previo, anomalía específica del ECG, proteinuria/albuminuria. No se estimó que todos los pacientes incluidos tuvieran un alto riesgo de un primer evento cardiovascular.

Los pacientes fueron tratados con terapia antihipertensiva (amlodipino o régimen basado en atenolol) y atorvastatina 10 mg diarios (n = 5,168) o placebo (n = 5,137).

El efecto de reducción del riesgo absoluto y relativo de atorvastatina fue el siguiente:

Evento	Reducción del riesgo relativo (%)	Nº de eventos (atorvastatina vs placebo)	Reducción del riesgo absoluto <sup>1</sup> (%)	p-valor
CHD fatal más IM no fatal	36%	100 contra 154	1.1%	0.0005
Total de eventos cardiovasculares y Procedimientos de revascularización	20% 29%	389 contra 483 178 contra 247	1.9% 1.4%	0.0008 0.0006
Total de eventos coronarios				

<sup>1</sup> Basado en la diferencia en las tasas de eventos brutos que ocurren durante una mediana de seguimiento de 3.3 años. CHD = enfermedad coronaria; IM = infarto de miocardio.

La mortalidad total y la mortalidad cardiovascular no se redujeron significativamente (185 vs. 212 eventos, p = 0,17 y 74 vs. 82 eventos, p = 0,51). En los análisis de subgrupos por sexo (81% hombres, 19% mujeres), se observó un efecto beneficioso de la atorvastatina en hombres, pero no se pudo establecer en mujeres, posiblemente debido a la baja tasa de eventos en el subgrupo femenino. La mortalidad global y cardiovascular fue numéricamente mayor en las pacientes femeninas (38 vs. 30 y 17 vs. 12), pero esto no fue estadísticamente significativo. Hubo una interacción significativa del tratamiento con el tratamiento basal antihipertensivo. El criterio de valoración primario (cardiopatía coronaria mortal más IM no mortal) se redujo significativamente con atorvastatina en pacientes tratados con amlodipino (HR 0,47 [0,32-0,69], p=0,00008), pero no en los tratados con atenolol (HR 0,83 [0,59-1,17], p=0,287).

El efecto de la atorvastatina sobre la enfermedad cardiovascular mortal y no mortal también se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, el Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) en pacientes con diabetes tipo 2, 40-75 años de edad, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, y con LDL-C 4,14 mmol / l ( ≤ 160 mg / dl) y TG 6,78 mmol / l (600 mg / dl). Todos los pacientes tenían al menos 1 de los siguientes factores de riesgo: hipertensión, tabaquismo actual, retinopatía, microalbuminuria o macroalbuminuria.

Los pacientes fueron tratados con atorvastatina 10 mg diarios (n=1.428) o placebo (n=1.410) durante una mediana de seguimiento de 3,9 años.

El efecto de reducción del riesgo absoluto y relativo de atorvastatina fue el siguiente:



**CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.**

**ESTAROL**

**ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG**

Evento	Reducción del riesgo relativo (%)	Nº de eventos (atorvastatina vs placebo)	Reducción del riesgo absoluto <sup>1</sup> (%)	p-valor
Eventos cardiovasculares mayores (fatales y IAM no mortal, IM silencioso, cardiopatía coronaria aguda)	37%	83 contra 127	3.2%	0.0010
muerte, angina inestable, CABG, PTCA, revascularización, accidente cerebrovascular)	42%	38 contra 64	1.9%	0.0070
IM (IAM fatal y no fatal, silencioso MI)	48%	21 contra 39	1.3%	0.0163
Accidentes cerebrovasculares (fatales y no fatales)				

<sup>1</sup>Basado en la diferencia en las tasas de eventos brutos que ocurren durante una mediana de seguimiento de 3.9 años.

IAM = infarto agudo de miocardio; CABG = injerto de derivación de la arteria coronaria; CHD = enfermedad coronaria; IM = infarto de miocardio; PTCA = angioplastia coronaria transluminal percutánea.


No hubo evidencia de una diferencia en el efecto del tratamiento según el sexo, la edad o el nivel inicial de LDL-C del paciente. Se observó una tendencia favorable en cuanto a la tasa de mortalidad (82 muertes en el grupo placebo vs. 61 muertes en el grupo de atorvastatina, p = 0,0592).

Accidente cerebrovascular recurrente

En el estudio Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), se evaluó el efecto de atorvastatina 80 mg diarios o placebo sobre el accidente cerebrovascular en 4731 pacientes que tuvieron un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses anteriores y sin antecedentes de enfermedad coronaria (CHD). Los pacientes eran 60% hombres, 21-92 años de edad (edad promedio 63 años), y tenían un LDL basal promedio de 133 mg / dL (3.4 mmol / L). La media de LDL-C fue de 73 mg/dL (1,9 mmol/L) durante el tratamiento con atorvastatina y de 129 mg/dL (3,3 mmol/L) durante el tratamiento con placebo. La mediana de seguimiento fue de 4,9 años. La atorvastatina 80 mg redujo el riesgo del criterio de valoración primario de accidente cerebrovascular mortal o no mortal en un 15% (HR 0,85; IC 95%, 0,72-1,00; p=0,05 o 0,84; IC 95%, 0,71-0,99; p=0,03 después del ajuste por factores basales) en comparación con placebo. La mortalidad por todas las causas fue del 9,1% (216/2365) para atorvastatina versus 8,9% (211/2366) para placebo.

En un análisis post-hoc, atorvastatina 80 mg redujo la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, p = 0,01) y aumentó la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, p = 0,02) en comparación con placebo.

- El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico aumentó en los pacientes que ingresaron al estudio con accidente cerebrovascular hemorrágico previo (7/45 para atorvastatina versus 2/48 para placebo; HR 4,06; IC del 95%, 0,84-19,57), y el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico fue similar entre los grupos (3/45 para atorvastatina versus 2/48 para placebo; HR 1,64; IC 95%, 0,27

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.</b>
	<b>ESTAROL</b>
	<b>ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG</b>

9,82).

El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico aumentó en los pacientes que ingresaron al estudio con infarto lacunar previo (20/708 para atorvastatina versus 4/701 para placebo; HR 4,99; IC 95%, 1,71-14,61),

Pero el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico también disminuyó en estos pacientes (79/708 para atorvastatina versus 102/701 para placebo; HR 0,76; IC 95%, 0,57-1,02). Es posible que el riesgo neto de accidente cerebrovascular aumente en pacientes con infarto lacunar previo que reciben atorvastatina 80 mg/día.

La mortalidad por todas las causas fue del 15,6% (7/45) para atorvastatina frente al 10,4% (5/48) en el subgrupo de pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico previo. La mortalidad por todas las causas fue del 10,9% (77/708) para atorvastatina versus 9,1% (64/701) para placebo en el subgrupo de pacientes con infarto lacunar previo.

#### Población pediátrica

##### Hipercolesterolemia familiar heterocigótica en pacientes pediátricos de 6 a 17 años

Se realizó un estudio abierto de 8 semanas para evaluar la farmacocinética, la farmacodinámica y la seguridad y tolerabilidad de atorvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica confirmada genéticamente y LDL-C basal 4 mmol / L. Se inscribieron 39 niños y adolescentes, de 6 a 17 años de edad. La cohorte A incluyó a 15 niños, de 6 a 12 años de edad y en la etapa 1 de Tanner. La cohorte B incluyó 24 niños, de 10 a 17 años de edad y en la etapa 2 de Tanner


≥.

La dosis inicial de atorvastatina fue de 5 mg diarios de una tableta masticable en la cohorte A y de 10 mg diarios de una formulación en TABLETAS en la cohorte B. Se permitió duplicar la dosis de atorvastatina si un sujeto no había alcanzado el objetivo de LDL-C de <3,35 mmol/L en la semana 4 y si atorvastatina era bien tolerada.

Los valores medios para LDL-C, TC, VLDL-C y Apo B disminuyeron en la semana 2 entre todos los sujetos. Para los sujetos cuya dosis se duplicó, se observaron disminuciones adicionales tan pronto como 2 semanas, en la primera evaluación, después del aumento de la dosis. Las disminuciones porcentuales medias en los parámetros lipídicos fueron similares para ambas cohortes, independientemente de si los sujetos permanecieron en su dosis inicial o duplicaron su dosis inicial. En la semana 8, en promedio, el cambio porcentual desde el inicio en LDL-C y CT fue de aproximadamente 40% y 30%, respectivamente, en el rango de exposiciones.

En un segundo estudio abierto, de un solo brazo, se inscribieron 271 niños y mujeres con HHEF de 6 a 15 años de edad y fueron tratados con atorvastatina durante un máximo de tres años. La inclusión en el estudio requirió HeFH confirmada y un nivel basal de LDL-C  $\geq$  4 mmol / L (aproximadamente 152 mg / dL). El estudio incluyó a 139 niños en la etapa de desarrollo de Tanner 1 (generalmente de 6 a 10 años de edad). La dosis de atorvastatina (una vez al día) se inició con 5 mg (tableta masticable) en niños menores de 10 años. Los niños de 10 años o más comenzaron con 10 mg de atorvastatina (una vez al día). Todos los niños podrían ajustar a dosis más altas para alcanzar un objetivo de < 3.35 mmol / L LDL-C. La dosis ponderada media para niños de 6 a 9 años fue de 19,6 mg y la dosis ponderada media para niños de 10 años o más fue de 23,9 mg.

El valor basal medio (+/- DE) de LDL-C fue de 6,12 (1,26) mmol/L, que fue de aproximadamente 233

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.</b>
	<b>ESTAROL</b>
	<b>ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG</b>

(48) mg/dL. Véase el cuadro 3 infra para los resultados finales.

Los datos fueron consistentes con ningún efecto del fármaco en ninguno de los parámetros de crecimiento y desarrollo (es decir, altura, peso, IMC, etapa de Tanner, evaluación del investigador de la maduración y el desarrollo general) en sujetos pediátricos y adolescentes con HeFH recibiendo Tratamiento con atorvastatina durante el estudio de 3 años. No se observó ningún efecto del fármaco evaluado por el investigador en altura, peso, IMC por edad o por sexo por visita.

**TABLA 3.** Efectos hipolipemiantes de la atorvastatina en adolescentes de niños y niñas con heterocigotos familiares Hipercolesterolemia (mmol/L)

Punto de tiempo	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Referencia	271	7.86(1.30)	6.12(1.26)	1.314(0.2663)	0.93(0.47)	1.42(0.28)**
Mes 30	206	4.95(0.77)*	3.25(0.67)	1.327(0.2796)	0.79(0.38)*	0.90(0.17)*
Mes 36/ET	240	5.12(0.86)	3.45(0.81)	1.308(0.2739)	0.78(0.41)	0.93(0.20)***

CT= colesterol total; LDL-C = colesterol de lipoproteínas de baja densidad-C; HDL-C = colesterol de lipoproteínas de alta densidad-C; TG = triglicéridos; Apo B = apolipoproteína B; "Mes 36/ET" incluyó datos finales de visitas para sujetos que terminaron la participación antes del punto de tiempo programado de 36 meses, así como datos completos de 36 meses para sujetos que completaron la participación de 36 meses; "\*\*" = El mes 30 N para este parámetro fue 207; "\*\*\*" = La línea base N para este parámetro fue 270; "\*\*\*\*" = Mes 36/ET N para este parámetro fue 243; "#" = g/L para Apo B.


Hipercolesterolemia familiar heterocigótica en pacientes pediátricos de 10 a 17 años

En un estudio doble ciego, controlado con placebo seguido de una fase abierta, 187 niños y niñas posmenárquicas de 10 a 17 años de edad (edad media 14,1 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HF) o hipercolesterolemia grave fueron aleatorizados a atorvastatina (n = 140) o placebo (n = 47) durante 26 semanas y luego todos recibieron atorvastatina durante 26 semanas. La dosis de atorvastatina (una vez al día) fue de 10 mg durante las primeras 4 semanas y aumentó a 20 mg si el nivel de LDL-C era de >3,36 mmol/l. La atorvastatina disminuyó significativamente los niveles plasmáticos de C-total, LDL-C, triglicéridos y apolipoproteína B durante la fase doble ciego de 26 semanas. El valor medio alcanzado de LDL-C fue de 3,38 mmol / l (rango: 1,81-6,26 mmol / l) en el grupo de atorvastatina en comparación con 5,91 mmol / l (rango: 3,93-9,96 mmol / l) en el grupo placebo durante la fase doble ciego de 26 semanas.

Un estudio pediátrico adicional de atorvastatina frente a colestipol en pacientes con hipercolesterolemia de 10 a 18 años demostró que atorvastatina (N=25) causó una reducción significativa del LDL-C en la semana 26 (p<0,05) en comparación con colestipol (N=31).

Un estudio de uso compasivo en pacientes con hipercolesterolemia grave (incluida el hipercolesterolemia homocigótico) incluyó a 46 pacientes pediátricos tratados con atorvastatina ajustada según la respuesta (algunos sujetos recibieron 80 mg de atorvastatina por día). El estudio duró 3 años: el colesterol LDL se redujo en un 36%.

No se ha establecido la eficacia a largo plazo del tratamiento con atorvastatina en la infancia para

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.</b>
	<b>ESTAROL</b>
	<b>ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG</b>

reducir la morbilidad y la mortalidad en la edad adulta.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con atorvastatina en niños de 0 a menos de 6 años en el tratamiento de la hipercolesterolemia heterocigótica y en niños de 0 a menos de 18 años en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica, hipercolesterolemia combinada (mixta), hipercolesterolemia primaria y en la prevención de eventos cardiovasculares

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas:**

### Absorción:

La atorvastatina se absorbe rápidamente después de la administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) ocurren dentro de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción a la dosis de atorvastatina. Después de la administración oral, los TABLETAS recubiertas con película de atorvastatina son 95% a 99% biodisponibles en comparación con la solución oral. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina es de aproximadamente el 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente el 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye al aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo hepático de primer paso.

### Distribución:

El volumen medio de distribución de atorvastatina es de aproximadamente 381 l. La atorvastatina se une ≥ en un 98% a las proteínas plasmáticas.

### Biotransformación:


La atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4 a derivados ortoxilados y parahidroxilados y diversos productos de beta-oxidación. Aparte de otras vías, estos productos se metabolizan aún más a través de la glucuronidación. In vitro, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por metabolitos ortoxilados y parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria circulante de la HMG-CoA reductasa se atribuye a metabolitos activos.

### Eliminación:

La atorvastatina se elimina principalmente en la bilis después del metabolismo hepático y/o extrahepático. Sin embargo, la atorvastatina no parece sufrir una recirculación enterohepática significativa. La vida media de eliminación plasmática media de atorvastatina en humanos es de aproximadamente 14 horas. La vida media de la actividad inhibitoria de la HMG – CoA reductasa es de aproximadamente 20 a 30 horas debido a la contribución de metabolitos activos.

La atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3) transportador. Los metabolitos de atorvastatina son sustratos de OATP1B1. La atorvastatina también se identifica como un sustrato de los transportadores de eflujo P-glicoproteína (P-gp) y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que pueden limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina.

## **Poblaciones Especiales**

	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.</b>
	<b>ESTAROL</b>
	<b>ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG</b>

**Ancianos:** Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son más altas en sujetos ancianos sanos que en adultos jóvenes, mientras que los efectos lipídicos fueron comparables a los observados en poblaciones de pacientes más jóvenes.

**Población pediátrica:** en un estudio abierto de 8 semanas, Tanner Stage 1 (N=15) y Tanner Stage  $\geq 2$  (N=24) pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica y  $\geq$  basal de LDL-C 4 mmol/L fueron tratados con 5 o 10 mg de TABLETAS masticables o 10 o 20 mg de atorvastatina recubiertas con película una vez al día, respectivamente. El peso corporal fue la única covariable significativa en el modelo PK de población con atorvastatina. El aclaramiento oral aparente de atorvastatina en sujetos pediátricos pareció similar al de los adultos cuando se escaló alométricamente por el peso corporal. Se observaron disminuciones consistentes en LDL-C y CT en el rango de exposiciones a atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina.

**Sexo:** Las concentraciones de atorvastatina y sus metabolitos activos en las mujeres difieren de las de los hombres (mujeres: aproximadamente un 20 % más altas para la C<sub>max</sub> y un 10% más bajas para el AUC). Estas diferencias no fueron de importancia clínica, lo que resultó en diferencias clínicamente significativas en los efectos lipídicos entre hombres y mujeres.

**Insuficiencia renal:** La enfermedad renal no influye en las concentraciones plasmáticas ni en los efectos lipídicos de atorvastatina y sus metabolitos activos.

**Insuficiencia hepática:** Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos aumentan notablemente (aproximadamente 16 veces en la C<sub>máx</sub> y aproximadamente 11 veces en el AUC) en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica (ChildPugh B).


**Polimorfismo SLCO1B1:** La captación hepática de todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la atorvastatina, involucra al transportador OATP1B1. En pacientes con polimorfismo SLCO1B1 existe un riesgo de aumento de la exposición a atorvastatina, lo que puede conducir a un mayor riesgo de rabdomiólisis (ver sección 4.4). El polimorfismo en el gen que codifica OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) se asocia con una exposición a atorvastatina (AUC) 2,4 veces mayor que en individuos sin esta variante genotípica (c.521TT). Una captación hepática genéticamente alterada de atorvastatina también es posible en estos pacientes. Se desconocen las posibles consecuencias para la eficacia.

### 5.3 Datos de seguridad preclínicos:

La atorvastatina fue negativa para el potencial mutagénico y clastogénico en una batería de 4 pruebas in vitro y 1 ensayo in vivo. No se encontró que la atorvastatina fuera cancerígena en ratas, pero dosis altas en ratones (lo que resultó en 6-11 veces el AUC<sub>0-24h</sub> alcanzado en humanos a la dosis más alta recomendada) mostraron adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras.

Hay evidencia de estudios experimentales en animales de que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden afectar el desarrollo de embriones o fetos. En ratas, conejos y perros, la atorvastatina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad y no fue teratogénica; sin embargo, a dosis tóxicas para la madre se observó toxicidad fetal en ratas y conejos. El desarrollo de la descendencia de ratas se retrasó y la supervivencia postnatal se redujo durante la exposición de las madres a altas dosis de atorvastatina. En ratas, hay evidencia de transferencia placentaria. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son similares a las de la leche. Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche materna.



	<b>CRASSULA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.</b>
	<b>ESTAROL</b>
	<b>ATORVASTATINA TABLETAS 20 MG</b>

**6. Datos farmacéuticos:**

**6.1 Lista de Excipientes**

Lactosa

Celulosa microcristalina dióxido de silicio croscarmelosa benzoato de sodio sódico

Talco

Estearato de magnesio kyron t-314

Ultracoat ease aq l wt10 (polvo de recubrimiento)

Alcohol isopropílico mdc

**6.2 Incompatibilidades:**

No aplica.

**6.3 Período de validez:**

36 meses.

**6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar por debajo de 25°C

**6.5 Naturaleza y contenido del envase:**

3×10 tableta de Alu-Alu

**7. Titular de la autorización de comercialización:**

CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED

PF-23, GIDC Industrial Estate, City-Sanad-II,

Dist-Ahmedabad-382110,

Estado de Gujrat, INDIA

**8. Número de autorización de comercialización:**

**9. Fecha de la Primera Autorización / Renovación de la Autorización:**

**10. Fecha de revisión del texto:**

05/01/2023

**11. Número de referencias bibliográficas**

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/4343/smpc>

#gref Farmacopea de los Estados Unidos

Farmacopea británica