



Gador

HIPOVACOR®

ATORVASTATINA 10 - 20 mg

Control médico recomendado
Industria uruguaya

Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de HIPOVACOR® 10 mg contiene:
Atorvastatina (como sal cálcica)..... 10 mg
Excipientes..... c.s.
Contiene lactosa.

Cada comprimido recubierto de HIPOVACOR® 20 mg contiene:
Atorvastatina (como sal cálcica)..... 20 mg
Excipientes..... c.s.
Contiene lactosa.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Hipercolesterolemia

HIPOVACOR® está indicado como tratamiento adicional a la dieta en la reducción de niveles elevados de colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL), apoproteína B y triglicéridos en adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años con hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia familiar (variante heterocigótica) o hiperlipidemia combinada (mixta) (Correspondiente a los tipos IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson), cuando la respuesta obtenida con la dieta u otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada.

HIPOVACOR® también está indicado, para reducir el colesterol total y colesterol LDL en adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Antes de tomar HIPOVACOR®, 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 HIPOVACOR®.

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

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

La mayoría de los pacientes se controlan con HIPOVACOR® 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 HIPOVACOR® al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con un secernente de ácidos biliares.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Sólo se dispone de datos limitados.

La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día. Atorvastatina debe utilizarse en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) en estos pacientes o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

En los estudios en prevención primaria la dosis fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

HIPOVACOR® se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. HIPOVACOR® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Edad avanzada

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

Población pediátrica

Hipercolesterolemia

El uso en pediatría solo se debe realizar por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser re-evaluados de forma periódica para verificar su progreso.

La dosis inicial recomendada de atorvastatina, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica a partir de los 10 años, es de 10 mg al día. La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo recomendado del tratamiento. Los ajustes de dosis se deben realizar a intervalos de 4 o más semanas. El ajuste de la dosis hasta 80 mg al día está respaldado por los datos de estudios en adultos y por los datos clínicos limitados de estudios en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de entre 6 y 10 años de edad procedentes de estudios abiertos. Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes de menos de 10 años.

Para esta población pueden ser más adecuadas otras formas farmacéuticas/dosis.

Administración concomitante con otros medicamentos

En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no superará los 20 mg/día.

Forma de administración

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

La ranura del comprimido de HIPOVACOR® 10 sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

CONTRAINDICACIONES

HIPOVACOR® está contraindicado en:

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Efectos hepáticos

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de HIPOVACOR®.

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

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

En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento de 80 mg de atorvastatina en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de la administración de 80 mg de atorvastatina es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento.

Efectos en el músculo esquelético

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

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

Antes de comenzar el tratamiento

Atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiólisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias
- Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol
- 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 rabdomiólisis
- Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas.

En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y se recomienda la vigilancia clínica del paciente.

Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (>5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

Determinación de la creatinincemia

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

Durante el tratamiento

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

Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc). El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado, por el uso concomitante de gemfibrozil y otros derivados del ácido fibrótico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicina, niacina o ezetimiba. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen), en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.

Atorvastatina no se debe administrar concomitantemente con formulaciones sistémicas de ácido fibrótico o en los 7 días siguientes a la suspensión del tratamiento con ácido fibrótico. En los pacientes en los que el uso de ácido fibrótico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fibrótico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fibrótico en combinación con estatinas. Se debe aconsejar a los pacientes que acudan inmediatamente a su médico si presentan síntomas de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

Se puede reanudar el tratamiento con estatinas siete días después de la última dosis de ácido fibrótico.

En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria una administración prolongada de ácido fibrótico sistémico (por ejemplo: para el tratamiento de infecciones graves), la necesidad de administrar concomitantemente HIPOVACOR® y ácido fibrótico únicamente se debe considerar caso por caso y bajo una estrecha supervisión médica.

Población pediátrica

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

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración. Los síntomas pueden incluir disnea, tos improductiva y malestar general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L o de 100,8 a 124,2 mg/dL, IMC>30kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Exciptores

HIPOVACOR® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de medicamentos administrados concomitantemente con atorvastatina

Atorvastatina se metaboliza por la vía del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibrótico y ezetimiba.

Inhibidores de la CYP3A4

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

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

Inductores de la CYP3A4

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

Inhibidores de las proteínas transportadoras

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

Gemfibrozil/derivados del ácido fibrótico

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

Ezetimiba

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

Colestipol

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (proporción de concentración de atorvastatina: 0.74) cuando colestipol se administró junto con HIPOVACOR®. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente HIPOVACOR® y colestipol que cuando los fármacos se administraron por separado.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico y estatinas. El mecanismo de esta interacción (farmacodinámico, farmacocinético o ambos) todavía se desconoce. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, se debe suspender el tratamiento con atorvastatina durante el tratamiento con ácido fusídico.

Colchicina

Aunque no se han realizado estudios de interacciones con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina cuando se administró de forma conjunta con colchicina, por lo que debe procederse con suma cautela cuando se prescriba atorvastatina con colchicina.

Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes

Digoxina

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

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de HIPOVACOR® con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol.

Warfarina

En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya determinado el tiempo de protrombina, podrán monitorizarse los tiempos de protrombina a los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con atorvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco en adultos. No se conoce el grado de las interacciones en la población pediátrica. Para la población pediátrica se deben tener en cuenta las interacciones y advertencias mencionadas en adultos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Tabla 1: Efecto de los medicamentos administrados concomitantemente sobre la farmacocinética de atorvastatina

Medicamento administrado concomitantemente y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción del AUC*	Recomendación clínica*
Glicepiriv 400 mg OD Ritonavir 120 mg OD, 7 días	10 mg OD durante 7 días	8,3	La administración concomitante con medicamentos que contienen glicepiriv o pibentavir está contraindicada (ver sección 4.3).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 14 días (días del 14 al 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	9,4	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja.
Tipranavir 750 mg cada 8 h, 10 días	20 mg SD	7,9	Con dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg OD durante 2 días	8,7	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja.
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg OD durante 4 días	5,9	Con dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Clarithromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg OD durante 8 días	4,5	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja.
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir 300 mg BID los días 5-7, aumentar a 400 mg BID el día 8, días 4-18, 30 mg después de la dosis de atorvastatina	40 mg OD durante 4 días	3,9	Con dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg OD durante 4 días	3,4	
Itrazavolam 200 mg OD, 4 días	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 4 días	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 4 días	2,3	

Eltavir 50 mg OD/ Graviprev 200 mg OD, 13 días	10 mg SD	1,95	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan eltavir o graviprev.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 28 días	1,74	Se recomienda específica.
Zumo de pomelo, 240 ml OD	40 mg SD	1,37	No se recomienda la administración concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 OD, 28 días	40 mg SD	1,51	Tras el inicio o después de un ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda la adecuada monitorización clínica de estos pacientes.
Entinomicina 500 mg OD, 7 días	10 mg SD	1,33	Se recomienda la dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amiodipino 10 mg, dosis única	80 mg SD	1,18	Se recomienda específica.
Cimetidina 300 mg OD, 2 semanas	10 mg OD durante 2 semanas	1,00	Se recomienda específica.
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg OD durante 8 semanas	0,74**	Se recomienda específica.
Suspensión antiácida de hidróxido de magnesio y aluminio, 30 ml OD, 17 días	10 mg OD durante 15 días	0,66	Se recomienda específica.
Eltavir 600 mg OD, 14 días	10 mg durante 3 días	0,59	Se recomienda específica.
Rilampicina 600 mg OD, 7 días (administración concomitante)	40 mg SD	1,12	Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rilampicina, con monitorización clínica.
Rilampicina 600 mg OD, 6 días (dosis separadas)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 días	40mg SD	1,35	Se recomienda la dosis de inicio más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 días	40mg SD	1,03	Se recomienda la dosis de inicio más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Bocoprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg SD	2,3	Se recomienda una dosis de inicio inferior y la monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe superar una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con bocoprevir.

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

Ver la significación clínica en las secciones 4.4 y 4.5.

* Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos metabolizados por la CYP3A4. La ingesta de un vaso de 240 ml de zumo de pomelo también produjo una reducción del AUC del 20.4% del metabolito activo orlistato. Grandes cantidades de zumo de pomelo (más de 1,2 L al día durante 5 días) aumentaron el AUC de atorvastatina 2,5 veces y el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasas (atorvastatina y metabolitos) 1,3 veces.

** Proporción basada en una única muestra tomada 8-16 h tras la dosis. OD = una vez al día; SD = dosis única; BID = dos veces al día; TTD = tres veces al día; QID = cuatro veces al día.

Tabla 2: Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente

Atorvastatina y régimen posológico	Medicamentos administrados concomitantemente		
	Medicamento/Dosis (mg)	Proporción del AUC*	Recomendación clínica
80 mg OD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg OD, 20 días	1,15	Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.
40 mg OD durante 22 días	Anticonceptivos orales OD, 2 meses: noretindrona 1 mg + etinil estradiol 35 µg	1,28 1,19	Sin recomendación específica.
80 mg OD durante 15 días	*Fenazona, 600 mg SD	1,03	Sin recomendación específica.
10 mg SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 días	1,08	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	0,73	Sin recomendación específica.
10 mg OD durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	0,99	Sin recomendación específica.

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar las medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento.

Embarazo

HIPOVACOR® está contraindicado durante el embarazo. No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado ensayos clínicos controlados con atorvastatina en mujeres embarazadas. Raramente se han recibido notificaciones de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina de inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción. El tratamiento de la madre con atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato que es un precursor en la biosíntesis del colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico y normalmente la interrupción del tratamiento hipolipemiente durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria. Por esta razón, no se debe utilizar HIPOVACOR® en mujeres embarazadas, que intentan quedarse embarazadas o sospechan que pudieran estarlo. El tratamiento con HIPOVACOR® debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada.

Lactancia

Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos se excretan a través de la leche humana. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos eran similares a las encontradas en la leche. Debido a su potencial para causar graves reacciones adversas, HIPOVACOR® está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

En estudios en animales, atorvastatina no tuvo efectos sobre la fertilidad en machos ni hembras.

REACCIONES ADVERSAS

En la base de datos de los ensayos clínicos de atorvastatina controlados con placebo, que incluyen 16.066 pacientes (8.755 con HIPOVACOR® vs. 7.311 con placebo), tratados durante un periodo medio de 53 semanas, un 5,2% de los pacientes tratados con atorvastatina abandonaron el tratamiento a causa de los efectos secundarios en comparación con un 4,0% de los pacientes tratados con placebo.

En base a los datos de los estudios clínicos y de la amplia experiencia post-comercialización, se presenta a continuación el perfil de reacciones adversas de HIPOVACOR®.

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas 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 ($\geq 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Frecuente: nasofaringitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raro: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune

Frecuente: reacciones alérgicas.

Muy raro: anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: hiperglucemia.

Poco frecuente: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: pesadillas, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: cefalea.

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

Raro: neuropatía periférica.

Trastornos oculares

Poco frecuente: visión borrosa.

Raro: alteración visual.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: acúfenos.

Muy raros: pérdida de audición.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: dolor faringolaríngeo, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales

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

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

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuente: hepatitis.

Raras: colestasis.

Muy raras: insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo

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

Raro: edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda.

Poco frecuente: dolor de cuello, fatiga muscular.

Raras: miopatía, miositis, rabdomiolisis, tendinopatía a veces complicada con ruptura.

Frecuencia no conocida: miopatía necrosante.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Exploraciones complementarias

Frecuente: test de función hepática anormal, niveles elevados de creatinina en sangre.

Poco frecuente: test de glóbulos blancos en orina positivo.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes que recibían HIPOVACOR®. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes que recibían HIPOVACOR® 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 HIPOVACOR® presentaron niveles elevados de creatinina en suero 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con HIPOVACOR® se observaron incrementos en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad.

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10 y 17 años de edad tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de reacciones adversas en general similar al de los pacientes tratados con placebo, las reacciones adversas más frecuentes observadas en ambos grupos, con independencia de la evaluación de la causalidad, fueron las infecciones. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de la atorvastatina en pacientes adultos.

La base de datos de seguridad clínica incluye datos de seguridad de 520 pacientes pediátricos que recibieron atorvastatina, de los cuales 7 eran < 6 años, 121 estaban en el intervalo entre 6 a 9 años y 392 pacientes estaban en el intervalo de 10 a 17 años. Según los datos disponibles, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a los notificados en adultos.

Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.

- Depresión.

- Casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamiento de uso prolongado (ver sección 4.4).

- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L ó $\geq 100,8$ mg/dL, IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$, triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología, CIAT, tel. 1722.

PRESENTACIÓN

HIPOVACOR® 10 mg: Envases con 10, 20 o 30 comprimidos recubiertos.

HIPOVACOR® 20 mg: Envases con 10 o 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 30° C.

NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

