

## Atorvastatina 80 mg

Prevenió secundària de l'ictus isquèmic d'etiologia aterotrombòtica de vas petit i gran  
Informe per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Data 08.02.2007 Codi XX/XX

### 1.- SOLICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

**Facultatiu que efectua la sol·licitud:** Dr.

**Servei:** Neurologia.

**Justificació de la sol·licitud:** Prevenió secundària de l'ictus isquèmic d'etiologia aterotrombòtica de vas petit i gran.

**Data recepció de la sol·licitud:** 01.12.2006

**Autors:** MGM, JCJ.

### 2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

**Nombre genèric:** Atorvastatina 80 mg.

**Nombre comercial:** Cardyl<sup>®</sup> 80 mg, Zarator<sup>®</sup> 80 mg, Prevencor<sup>®</sup> 80 mg.

**Laboratori:** Pfizer (Cardyl<sup>®</sup>), ParkeDavis-Pfizer (Zarator<sup>®</sup>), Almirall (Prevencor<sup>®</sup>).

**Grup terapèutic.** Denominació: Hipolipemians: inhibidors de la HMG CoA Reductasa  
Codi ATC: C10AA05.

**Via de administració:** oral.

**Dispensació:** Recepta.

**Via de registre:** Centralitzat.

#### Presentacions i preu

Forma farmacèutica i dosis	PVL amb IVA
Cardyl <sup>®</sup> 80 mg, Zarator <sup>®</sup> 80 mg, Prevencor <sup>®</sup> 80 mg (envàs 28 comprimits) Comprimits recoberts amb pel·lícula (com atorvastatina càlcica trihidrat, contenen 262,44 mg de lactosa monohidratada).	35.95 €

### 3.- AREA DE ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

#### 3.1 Mecanisme de acció.

Atorvastatina és un inhibidor selectiu i competitiu de la HMG-CoA reductasa, l'enzim limitant responsable de la conversió del 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzim A a mevalonat, un precursor dels esterols, incloent el colesterol. En el fetge s'incorporen els triglicèrids i el colesterol a les lipoproteïnes de molt baixa densitat (VLDL) i s'alliberen al plasma per a la seva distribució en els teixits perifèrics. Les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) es formen a partir de les VLDL i es catabolitzen principalment a través del receptor amb elevada afinitat per a les LDL (receptor LDL).

Atorvastatina redueix les concentracions plasmàtiques de colesterol i de lipoproteïnes inhibint en el fetge la HMG-CoA reductasa i la subsegüent biosíntesi hepàtica de colesterol i augmentant en la superfície cel·lular el nombre de receptors hepàtics per a la LDL, el que dona lloc a un increment de l'absorció i el catabolisme de les LDL.

Atorvastatina redueix la producció de LDL i el nombre de partícules LDL. Atorvastatina produeix un profund i sostingut augment en l'activitat dels receptors per a la LDL, juntament amb una modificació beneficiosa en la qualitat de les LDL circulants. Atorvastatina és eficaç en la reducció del colesterol-LDL en pacients amb hipercolesterolèmia familiar homozigòtica, una població que no respon habitualment a la medicació hipolipemiant.

### 3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data de aprovació

•AEM y PS, EMEA: Indicacions terapèutiques aprovades:

Hipercolesterolemia

Atorvastatina està indicada com tractament addicional a la dieta en la reducció del colesterol total elevat, el colesterol LDL, la apoproteïna B i els triglicèrids en pacients amb hipercolesterolemia primària incloent la hipercolesterolemia familiar (variant heterozigòtica) o hiperlipidemia combinada (mixta) (Corresponent als tipus IIa i IIb de la classificació de Fredrickson) quan la resposta obtinguda amb la dieta o altres mesures no farmacològiques ha estat inadequada.

Atorvastatina està també indicada per reduir el colesterol total i colesterol LDL en pacients amb hipercolesterolemia familiar homozigòtica, en teràpia combinada amb altres tractaments hipolipemians (per exemple, afèresis de les LDL) o si no es disposa d'aquests tractaments.

Prevenió de la malaltia cardiovascular

Prevenió d'esdeveniments cardiovasculars en pacients considerats d'alt risc de patir un primer esdeveniment cardiovascular, com tractament adjuvant a la correcció d'altres factors de risc.

•FDA: Indicacions terapèutiques aprovades:

Prevenió de la malaltia cardiovascular

En pacients adults sense malaltia coronària evident, però amb múltiples factors de risc com edat, fumar, hipertensió, baixos nivells de HDL colesterol o història familiar; atorvastatina està indicada per reduir el risc d'infart de cor, risc d'accident vascular cerebral, risc d'angina.

En pacients amb DM-II sense malaltia coronària evident però amb múltiples factors de risc com retinopatia, albuminúria, fumar, hipertensió; atorvastatina està indicada per reduir el risc d'infart de cor i d'accident cerebrovascular.

Hipercolesterolemia

### 3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Atorvastatina s'administra en una dosi única diària i pot administrar-se en qualsevol moment del dia amb o sense aliments. L'ajust de la dosi cal fer a intervals de 4 o més setmanes. La dosi màxima és de 80 mg una vegada al dia.

### 3.4 Farmacocinètica.

Absorció

Atorvastatina s'absorbeix ràpidament després de la seva administració oral; les concentracions plasmàtiques màximes (C<sub>max</sub> d'aproximadament 12.7-18.1 ng/ml si la dosi oral és de 20 mg) al cap d'1-2 hores. El grau d'absorció augmenta en proporció amb la dosi de atorvastatina. Després de la seva administració oral, els comprimets recoberts de atorvastatina tenen una biodisponibilitat del 95% al 99% comparats amb la de les solucions orals. La biodisponibilitat absoluta de atorvastatina és d'aproximadament un 12% i la disponibilitat sistèmica de l'activitat inhibidora de la HMG-CoA reductasa és d'aproximadament un 30%. La baixa disponibilitat sistèmica s'atribueix a un aclariment pre-sistèmic en la mucosa gastrointestinal i/o a un metabolisme hepàtic de primer pas.

Distribució

El volum mitjà de distribució de atorvastatina és d'aproximadament 5.4 l/kg. Atorvastatina s'uneix a les proteïnes plasmàtiques (98%).

### Metabolisme

Atorvastatina es metabolitza pel citocrom P450 3A4 als seus derivats orto- i parahidroxilats i a diferents productes de la beta-oxidació. A part d'utilitzar altres rutes metabòliques, aquests productes són posteriorment metabolitzats mitjançant glucuronidació. Aproximadament el 70% de l'activitat inhibidora de la HMG-CoA reductasa circulant s'atribueix als metabòlits actius.

### Excreció

Atorvastatina s'elimina principalment per la bilis després del metabolisme hepàtic i/o extra hepàtic. No obstant això, el fàrmac no sembla patir una significativa recirculació enterohepàtica. La semivida d'eliminació plasmàtica d'atorvastatina en l'home és d'aproximadament 14 hores. La semivida de l'activitat inhibidora per a la HMG-CoA reductasa és d'aproximadament 20 a 30 hores a causa de l'efecte dels metabòlits actius.

### Poblacions especials

- Geriàtrica: Les concentracions plasmàtiques de atorvastatina i els seus metabòlits actius són majors en els ancians sans que en els adults joves, mentre que els efectes sobre els lípids van ser comparables als observats en poblacions de pacients més joves.
- Pediàtrica: No es disposa de dades farmacocinètiques en població pediàtrica.
- Sexe: Les concentracions de atorvastatina i els seus metabòlits actius en dones difereixen de les dels homes (aproximadament la C<sub>max</sub> és un 20% més gran i l'ABC un 10% inferior en dones). Aquestes diferències entre homes i dones no van ser clínicament significatives, ni van produir diferències clínicament significatives en els efectes sobre els lípids.
- Insuficiència renal: La malaltia renal no afecta a les concentracions plasmàtiques de atorvastatina i els seus metabòlits actius ni als seus efectes sobre els lípids.
- Insuficiència hepàtica: Les concentracions plasmàtiques de atorvastatina i els seus metabòlits actius augmenten notablement en pacients amb malaltia hepàtica alcohòlica crònica (Childs-Pugh B).

## **4.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.**

### **4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada**

L'estudi doble cec **SPARCL** randomitzà 4731 pacients que tingueren un accident cerebrovascular o atac isquèmic transitori entre 1 i 6 mesos abans de l'inici de l'estudi, tingueren nivells de LDL-colesterol de 100-190 mg/dl i no tingueren malaltia coronària per tractar-los amb 80 mg d'atorvastatina o placebo. El primer objectiu fou un primer accident cerebrovascular fatal o no fatal.

El nivell mig de colesterol LDL durant l'assaig fou 73 mg/dl entre els pacients que reberen atorvastatina i 129 mg/dl entre els pacients que reberen placebo. Durant una mitjana de seguiment de 4.9 anys, 265 pacients (11.2%) rebent atorvastatina i 311 (13.1%) rebent placebo tingueren un accident cerebrovascular fatal o no fatal (NNT=52.63) (reducció absoluta del risc en 5 anys, 2.2%; hazard ratio ajustat 0.84, 95% interval de confiança, 0.78 a 0.99, P=0.03, no ajustat P=0.05). El grup d'atorvastatina tenia 218 accidents cerebrovasculars isquèmics i 55 accidents cerebrovasculars hemorràgics, mentre que al grup control en tingué 274 i 33 respectivament. La reducció durant els 5 anys en el risc d'accident cerebro vascular fou 3.5% (hazard ratio 0.8, 95% interval de confiança, 0.69 a 0.92; P=0.002). La mortalitat fou similar en ambdós grups, amb 216 morts en els grup de l'atorvastatina i 211 morts en el grup placebo (P=0.98) així com la taxes d'efectes adversos seriosos.

L'estudi **PROVE-IT** inclogué 4162 pacients que havien estat hospitalitzats per un síndrome coronari agut i compararen 40 mg de pravastatina/dia (estàndard dia) amb 80 mg d'atorvastatina /dia (teràpia intensiva). El objectiu primari era mort del pacient, inafit de miocardi, angina inestable que requerís hospitalització, i accident cerebrovascular. El seguiment dels pacients fou de 18 a 36 mesos (mitjana 24 mesos). La mitja de colesterol LDL

assolí durant el tractament 95 mg/dl en el grup pravastatina i 62 mg/dl en el grup atorvastatina ( $P < 0.001$ ). Es reflectí també un 16% de reducció en el hazard ratio a favor d'atorvastatina ( $P = 0.005$ , 95% interval de confiança, 5 a 26%). Entre els pacients que patiren recentment un síndrome coronari agut, el règim intensiu a base d'atorvastatina proveí de major protecció front la mort o un episodi cardiovascular major que el regim estàndard a base de pravastatina.

L'estudi doble cec anomenat **TNT** va incloure 10001 pacients amb malaltia coronària evident i nivells de colesterol per sota 130 mg/dl foren randomitzats per rebre 10 o 80 mg d'atorvastatina/dia. Foren seguits una mitjana de 4.9 anys. El primer objectiu fou l'ocurrència d'un episodi cardiovascular major (definit com mort de malaltia coronària, infart de cor, ressuscitació després d'una aturada cardíaca i accident cerebrovascular fatal o no fatal).

La mitjana de nivell de colesterol LDL fou 77 mg/dl amb el tractament de 80 mg d'atorvastatina i 101 mg/dl amb el tractament de 10 mg d'atorvastatina. L'incidència d'elevacions persistents en les aminotransferases hepàtiques fou 0.2% en el grup de 10 mg d'atorvastatina i 1.2% en el grup de 80 mg d'atorvastatina ( $p < 0.001$ ). Un primer episodi cardiovascular ocorregué en 434 pacients (8.7%) rebent 80 mg d'atorvastatina comparat amb 584 pacients (10.9%) rebent 10 mg d'atorvastatina, representant una reducció absoluta en el percentatge d'episodis cardiovasculars majors del 2.2% i un 22% de reducció relativa en el risc (hazard ratio 0.78, 95% interval de confiança, 0.69 a 0.89,  $P < 0.001$ ). No hi hagué diferència entre els dos grups de tractament en quan a la mortalitat.

L'estudi **HPS** inclogué 3280 adults amb malaltia cardiovascular i 17256 amb altres malalties oclusives arterials o diabetis que foren randomitzats a prendre 40 mg de simvastatina al dia o bé placebo. Entre els pacients amb malaltia cerebrovascular preexistent no hi havia reducció aparent en la taxa d'accidents cerebrovasculars, però hi havia una reducció significativa del 20% en la taxa d'un episodi vascular major (406, 24.7% vs 488, 29.8%;  $p = 0.001$ ).

## 5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

### 5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

En l'estudi **SPARCL** no hi hagueren diferències significatives entre els grups en l'incidència d'efectes adversos seriosos. Hi hagueren 5 casos de rabdomiòlisi 2 en el grup de l'atorvastatina i tres en el grup placebo. Les elevacions persistents d'alanino i aspartato aminotransfèrse foren més freqüent en el grup de l'atorvastatina (51 pacients, 2.2%) que en el grup placebo (11 pacients, 0.5%,  $P < 0.001$ ). no hi hagueren casos de fallida hepàtica.

Variable	Atorvastatin (N=2365)	Placebo (N=2366)
	no. (%)	
<b>Adverse event</b>		
Any adverse event	2199 (93.0)	2156 (91.1)
Any serious adverse event	988 (41.8)	975 (41.2)
Any adverse event resulting in discontinuation of study treatment	415 (17.5)	342 (14.5)
<b>Musculoskeletal adverse events</b>		
Myalgia	129 (5.5)	141 (6.0)
Myopathy	7 (0.3)	7 (0.3)
Rhabdomyolysis†	2 (0.1)	3 (0.1)
<b>Adverse events with incidence of ≥10% in either group</b>		
Accidental injury	487 (20.6)	447 (18.9)
Infection	414 (17.5)	439 (18.6)
Hypertension	395 (16.7)	443 (18.7)
Pain	357 (15.1)	388 (16.4)
Depression	296 (12.5)	298 (12.6)
Headache	272 (11.5)	271 (11.5)
Back pain	266 (11.2)	241 (10.2)
Diarrhea	238 (10.1)	187 (7.9)
<b>Laboratory value</b>		
ALT or AST >3× ULN at 2 consecutive measurements	51 (2.2)	11 (0.5)
Creatine kinase >10× ULN at 2 consecutive measurements	2 (0.1)	0

■ **Taula 1.** Incidència d'efectes adversos i valors de laboratori elevats de l'assaig clínic SPARCL (80 mg d'atorvastatina vs placebo)<sup>1</sup>.

En l'estudi **PROVE-IT** el percentatge de discontinuïtat per efectes adversos fou 21.4% en el grup pravastatina i 22.8% en el grup atorvastatina a l'any (P=0.3); i 33% i 30.4% respectivament als 2 anys (P=0.11). La dosi es reduí a la meitat en 1.4% del pacients del grup pravastatina i 1.9% en el grup atorvastatina (P=0.2) degut als efectes adversos o anormalitats en el funcionament hepàtic. El percentatge de pacients en que s'elevaren l'alaninoaminotransferasa fou 1.15 en el grup pravastatina i 3.3% en el grup atorvastatina (P<0.001). Les miàlgies i elevacions de la creatina cinasa ocorregué en 2.7% del grup pravastatina comparat amb el 3.3% en el grup atorvastatina (P=0.23).

En l'estudi **TNT** els efectes adversos ocorregueren en 406 pacients en el grup en q es dona 80 mg d'atorvastatina comparat amb 289 pacients en el grup de 10 mg d'atorvastatina (8.1% vs 5.8%, P<0.001). les taxes de discontinuació del tractament degut a efectes adversos fou 7.2% vs 5.3% (P<0.001). La miàlgia fou reportada en 241 pacients en el grup d'atorvastatina 80 mg i 234 en el grup de 10 mg (4.8% vs 4.7% respectivament, P=0.72). un total de 60 pacients rebent 80 mg d'atorvastatina tingueren elevacions persistents en l'alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa o ambdues comparat amb 9 pacients rebent 10 mg d'atorvastatina (1.2% vs 0.2%, P<0.001). no hi hagueren elevacions persistents en la creatinina cinasa. Es reportaren 5 casos de rbdomiolisis (2 en el grup de 80 mg d'atorvastatina i 3 en el grup de 10 mg d'atorvastatina).

## 5.2. Precaucions d'ús en casos especials

### Dosis en pacients amb insuficiència renal

La malaltia renal no afecta a les concentracions plasmàtiques ni als seus efectes sobre els lípids; per tant, no cal un ajust de la dosi.

### Dosis en pacients amb insuficiència hepàtica

En cas d'un augment persistent de les transaminases 3 cops el valor màxim de la normalitat, es recomana una reducció de la dosi o la retirada.

### Ús en geriatría

L'eficàcia i seguretat en pacients majors de 70 anys, utilitzant les dosis recomanades, és similar a l'observada en la població general.

### Ús en pediatria

Sols ha de ser utilitzat en pediatria per especialistes. L'experiència en pediatria es redueix a un petit nombre de pacients (de 4-17 anys) amb dislipidèmies greus, com la hiperlipidèmia familiar homozigòtica. En aquesta població la dosi inicial recomanada és de 10 mg de atorvastatina al dia. Segons la resposta i la tolerància, aquesta dosi pot augmentar-se fins a 80 mg al dia. No s'han avaluat dades de seguretat en el desenvolupament de la població pediàtrica.

### Contraindicacions

Atorvastatina està contraindicada en pacients:

- amb hipersensibilitat al principi actiu o a qualsevol dels excipients d'aquest medicament
- amb malaltia hepàtica activa o amb elevacions injustificades i persistents de les transaminases sèriques que superin el triple del valor màxim de normalitat
- amb miopatia
- durant l'embaràs
- durant la lactància
- en dones en edat fèrtil que no utilitzin les adequades mesures anticonceptives.

### Interaccions

Atorvastatina és metabolitzada pel citocrom P450 3A4 pel que s'aconsella vigilància clínica quan s'administri amb altres fàrmacs que són inhibidors o inductors d'aquest enzim. Durant el tractament amb inhibidors de la HMG-CoA reductasa el risc de miopatia augmenta amb l'administració concomitant de ciclosporina, derivats de l'àcid fíbric, antibiòtics macròlids incloent eritromicina, antifúngics azòlics, niacina o clopidogrel (ambdós es metabolitzen pel CYP 3A4 i l'efecte de l'antiagregant pot resultar reduït) i en rares ocasions s'ha produït rabdomiòlisi amb disfunció renal secundària a mioglobinúria. Per tant, ha de valorar-se amb cura el benefici i el risc del tractament concomitant.

## **6. AREA ECONÓMICA**

### **6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuales.**

Per al cas de la atorvastatina els costos induïts des de l'hospital poden arribar a ser alts, a causa que es tracta d'un tractament crònic.

	<b>Tractament hospitalari</b>	<b>Tractament ambulatori</b>
<b>Preu envàs 28 comprimits</b>	35.95 € (PVL+IVA)	53.97 € (PVP+IVA)
<b>Posologia</b>	1 comprimit/dia	1 comprimit/dia
<b>Cost comprimit (per dia)</b>	1.28 €	1.92 €
<b>Cost tractament</b>	10.27€ (considerant estància 8 dies)	688.11 € (resta any)
<b>Pacients estimats/any=275 (sense indeterminats)</b>	2816 €	189230.25 €
<b>Pacients estimats/any=430 (amb indeterminats)</b>	4403.2 €	295.887.3 €

## **6.2. Estimació del número de pacients/any candidats a l'hospital, cost estimat anual i unitats de eficàcia anuals.**

Considerant que  $NNT=52$  i el preu d'un comprimit (1.92€), el cost anual per evitar un accident cerebrovascular resulta ser de 36441 €.

## **7.- AREA DE CONCLUSIONS.**

### **7.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.**

Segons l'estudi SPARCL, sembla que els efectes beneficiosos òptims en l'accident vascular cerebral s'aconsegueixen utilitzant una pauta intensiva de estatines (atorvastatina 80 mg) encara que atorvastatina no sembla aconseguir reduir la mortalitat. També hi han dubtes sobre el moment de començar el tractament, ja que els pacients de l'assaig tenen el primer accident cerebrovascular entre 1 i 6 mesos abans d'iniciar la teràpia amb atorvastatina i la sol·licitud demana iniciar les primeres 24 hores. Si es decideix la seva inclusió, caldria ajustar-se exclusivament a indicació sol·licitada.

### **7.2 Lloc en terapèutica. Condicions d'ús en l'hospital. Aplicació de les dades i conclusions a l'hospital.**

Ús en el Servei de Neurologia, per la Prevenció secundària de l'ictus isquèmic d'etiologia aterotrombòtica de vas petit i gran.

## **8.- BIBLIOGRAFIA.**

1. High dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. N Engl J Med 2006; 355:549-59.
2. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. LaRosa JC et al. N Engl J Med 2005; 352:1425-35.
3. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Heart Protection Study Collaborative Group (HPS). The lancet 2004; 363:757-67.
4. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes (PROVE-IT). N Engl J Med 2004; 350:1495-504.
5. Fitxa tècnica d'atorvastatina 80 mg (AEM i FDA).