



1. NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO MEDICINAL

LIPITOR® 10 mg
LIPITOR® 20 mg
LIPITOR® 40 mg
LIPITOR® 80 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: Atorvastatina

Las tabletas recubiertas para administración oral contienen atorvastatina cálcica equivalente a 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg de atorvastatina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

La atorvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta prescrita para el tratamiento de pacientes con niveles elevados de colesterol total (total-C), lipoproteínas de baja densidad (LDL-C, por sus siglas en inglés), apolipoproteína B (apo B) y triglicéridos (TG) y para incrementar los niveles de lipoproteínas de alta densidad-colesterol (HDL-C, por sus siglas en inglés) en pacientes con hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia familiar y no familiar heterocigota), en pacientes con hiperlipidemia combinada (mixta) (Tipos IIa y IIb de Fredrickson), pacientes con niveles elevados de TG séricos (Tipo IV de Fredrickson), y para pacientes con disbetalipoproteinemia (Tipo III de Fredrickson) quienes no responden apropiadamente a la dieta.

La atorvastatina también está indicada para la reducción del total-C y LDL-C en pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigota.

Prevención de complicaciones cardiovasculares

En pacientes sin enfermedad cardiovascular (CVD, por sus siglas en inglés) clínicamente evidente y con o sin dislipidemia, pero con múltiples factores de riesgo para enfermedad coronaria (CHD, por sus siglas en inglés) tales como el hábito de fumar, hipertensión, diabetes, bajos niveles de HDL-C o historia familiar de enfermedad CHD temprana, la atorvastatina está indicada para:

- Reducir el riesgo de CHD fatal e infarto del miocardio (MI) no fatal.
- Reducir el riesgo de accidente cerebro vascular.
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina de pecho.

En pacientes con enfermedad coronaria clínicamente evidente, atorvastatina está indicada para:

- Reducción del riesgo de infarto de miocardio no fatal.

- Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular fatal y no fatal.
- Reducción del riesgo de someterse a procedimientos de revascularización coronaria.
- Reducción del riesgo de hospitalización por Insuficiencia Cardíaca Congestiva.
- Reducción del riesgo de angina de pecho.

Pacientes pediátricos (10-17 años)

Está indicado como un coadyuvante en la dieta para la reducción de los niveles de C-total, LDL-C y apo B, en muchachos y muchachas postmenárquicas de 10 a 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigota si, después de probar un tratamiento con dieta, se encuentran los siguientes hallazgos:

- LDL-C se mantiene mayor o igual de 190 mg/dL, o
- LDL-C se mantiene mayor o igual a 160 mg/dL y:
 - Existe una historia familiar positiva a enfermedad cardiovascular prematura o
 - Están presentes dos o más factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en el paciente pediátrico.

4.2 Posología y Método de Administración

General

Antes de instituir la terapia con atorvastatina, debe ser efectuado un intento para controlar la hipercolesterolemia con dieta apropiada, ejercicios y reducción de peso en pacientes obesos, y tratar los problemas médicos subyacentes. Durante el tratamiento con atorvastatina, el paciente debe continuar bajo una dieta estándar para reducción de colesterol. El rango de dosis oscila entre 10 mg a 80 mg diarios. Las dosis pueden administrarse en cualquier hora del día con o sin los alimentos. La dosis inicial y de mantenimiento se debe individualizar de acuerdo con los niveles basales de LDL-C, el objetivo del tratamiento y la respuesta misma del paciente. Después de la iniciación y/o de la titulación de la dosis de atorvastatina, deberán analizarse los niveles de lípidos entre las semanas 2 y 4 del tratamiento, con el fin de ajustar consecuentemente la dosis.

Hipercolesterolemia Primaria e Hiperlipidemia Combinada (Mixta)

La mayoría de los pacientes se controlan con 10 mg de atorvastatina una vez al día. La respuesta terapéutica será evidente dentro de las 2 semanas siguientes al inicio del tratamiento, y la respuesta máxima normalmente se alcanzará en 4 semanas. La respuesta se mantiene durante la terapia crónica.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

En un estudio de uso compasivo de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, la mayoría de los pacientes respondieron a 80 mg de atorvastatina con una reducción mayor al 15% en LDL-C (18%-45%).

Dislipidemias severas en pacientes pediátricos

La dosis de inicio recomendada para pacientes de 10 años en adelante es de 10 mg de atorvastatina una vez al día. La dosis puede ser incrementada a 80 mg diarios de acuerdo a la respuesta y tolerancia. Las dosis deben ser individualizadas de acuerdo con los objetivos recomendados de la terapia (ver sección 4.1.

Indicaciones Terapéuticas, y sección 5.1. Propiedades farmacodinámicas). Se deben realizar un ajuste de dosis en intervalos de cada 4 semanas o más.

La experiencia en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad se deriva de estudios abiertos (consulte la sección 4.8. **Efectos indeseables**, la sección 5.1. **Propiedades farmacodinámicas** y la sección 5.2. **Propiedades farmacocinéticas: Poblaciones especiales**).

Uso en pacientes con Insuficiencia Hepática

(Ver sección 4.3. – **Contraindicaciones** y sección 4.4. – **Advertencias Especiales y Precauciones de Uso**).

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal

La enfermedad renal no tiene influencia sobre las concentraciones en plasma o sobre la reducción de LDL-C con atorvastatina. Por lo tanto, no es requerido ningún ajuste de dosis (ver sección **4.4. Advertencias especiales y precauciones de uso**).

Uso en Ancianos

No se observaron diferencias en cuanto a la seguridad, eficacia o logro de la meta de tratamiento reductor de lípidos entre los pacientes de edad avanzada y la población general (véase sección **5.2. - Propiedades Farmacocinéticas - Poblaciones Especiales**).

Uso en combinación con otros medicamentos

En casos donde la co-administración de atorvastatina con ciclosporina, telaprevir, la combinación tipranavir / ritonavir, o glecaprevir/pibrentasvir es necesaria, la dosis de atorvastatina no debe exceder 10 mg.

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que estén tomando letermovir coadministrado con ciclosporina.

También se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas que tienen como consecuencia una mayor concentración sistémica de atorvastatina con otros inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir y nelfinavir), inhibidores de la proteasa de la hepatitis C (VCH) (boceprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir), la claritromicina, el itraconazol, y el letermovir. Se debe tener precaución al prescribir atorvastatina de forma concomitante y se recomienda realizar una evaluación clínica adecuada para asegurar que se emplee la menor dosis necesaria de atorvastatina (véase la sección **4.4. Advertencias especiales y precauciones de uso – Efectos músculoesqueléticos** y la sección **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

4.3 Contraindicaciones

La atorvastatina está contraindicada en pacientes quienes tienen:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de esta medicación
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas tres veces superiores al límite normal superior (LNS)

o quienes:

- estén embarazadas, en periodo de lactancia o en edad reproductiva, que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados. La atorvastatina únicamente debe ser administrada en mujeres en edad reproductiva cuando es altamente improbable que tales pacientes queden embarazadas y hayan sido informadas sobre los riesgos potenciales para el feto.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Efectos Hepáticos: Al igual que con agentes hipolipemiantes de la misma clase de los inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA, después del tratamiento con atorvastatina se han reportado elevaciones moderadas (>3 veces el LNS) de las transaminasas séricas. La función hepática fue monitoreada durante los estudios clínicos antes de la comercialización así como también en los posteriores a la comercialización realizados con atorvastatina, suministrada a dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.

Se presentaron incrementos persistentes de las transaminasas séricas (niveles 3 veces superiores al LNS en

dos o más ocasiones) en el 0,7% de los pacientes que recibieron atorvastatina en los estudios clínicos. La incidencia de estas anomalías fue del 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3% para las dosis de 10, mg 20 mg, 40 mg y 80 mg, respectivamente. Generalmente los incrementos no estuvieron asociados con la aparición de ictericia o de otros signos y síntomas clínicos. Los niveles de las transaminasas regresaron a los niveles pre-tratamiento luego de una reducción de la dosificación, o de la interrupción o discontinuación del tratamiento con atorvastatina. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis reducida de atorvastatina, sin que se observaran secuelas.

Deben efectuarse pruebas de la función hepática antes de la iniciación del tratamiento y periódicamente de ahí en adelante. Dichas pruebas deben ser practicadas adicionalmente en los pacientes que desarrollen signos o síntomas que sugieran lesión hepática. Los pacientes en quienes se detecte elevación de los niveles de transaminasas deben monitorearse hasta la resolución de la anomalía o anomalías. En caso de que persista un incremento en los niveles de ALT o AST >3 x LNS, se recomienda la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. La atorvastatina puede causar una elevación en las transaminasas (ver sección **4.8. – Efectos Indeseables**).

La atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades apreciables de alcohol y/o tengan antecedentes de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones inexplicables y persistentes de las transaminasas constituyen contraindicaciones para el uso de la atorvastatina (ver sección **4.3. Contraindicaciones**).

Efectos Sobre el Sistema Musculoquelético: Se ha reportado mialgia en los pacientes tratados con atorvastatina (ver sección **4.8. - Efectos Indeseables**). La miopatía, definida como el dolor o debilidad muscular, acompañada por aumentos en los valores de creatina fosfoquinasa (CPK) unas 10 veces superiores al LNS, deberá considerarse en todos aquellos pacientes que manifiesten mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular, y/o elevación marcada de la CPK. Se deberá aconsejar a los pacientes el reporte oportuno de la aparición de dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicables, particularmente si van acompañados de malestar o fiebre. Deberá discontinuarse el tratamiento con atorvastatina en caso de que se detecten niveles de CPK marcadamente elevados o si se diagnostica o sospecha la miopatía. El riesgo de desarrollar miopatía se ve incrementado con la administración concurrente de medicamentos que aumentan la concentración sistémica de atorvastatina (ver sección **4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción** y la sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**). Muchos de estos fármacos inhiben el metabolismo mediado por el citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) y/o el transporte del fármaco. La CYP 3A4 es la principal isoenzima hepática conocida por estar involucrada en la biotransformación de atorvastatina. Los médicos que consideren la opción de una terapia combinada de la atorvastatina con derivados del ácido fribico, eritromicina, medicamentos inmunosupresores, antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa de VIH/VHC, inhibidores de la NS5A/NS5B del VHC, letermovir, o con dosis lípido-modificadoras de niacina, deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales de dichas combinaciones y monitorear cuidadosamente a los pacientes a fin de detectar signos y síntomas de dolor, sensibilidad, o debilidad muscular, particularmente durante los meses iniciales de la terapia y durante cualquiera de los períodos en donde se decida efectuar incrementos en la dosificación de cualquiera de los medicamentos presentes en dichas combinaciones. Por esto, iniciar con dosis bajas y mantener las dosis de atorvastatina debería ser considerado cuando se administre concomitantemente con los medicamentos arriba mencionados (ver sección **4.2. Posología y método de administración**). No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto, se aconseja la suspensión temporal de atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico (ver sección **4.5. Interacción con productos medicinales y otras formas de interacción**) En tales situaciones puede considerarse la determinación periódica de la CPK, si bien no se garantiza que tal monitoreo evite la aparición de miopatía severa. La atorvastatina puede causar una elevación de la CPK (ver sección **4.8. Efectos Indeseables**).

Ha habido informes muy raros de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas (ver sección **4.8 Efectos Indeseables**). La MNIM se caracteriza

clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y creatina cinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas, anticuerpos anti-HMG CoA reductasa positivos y mejoría con agentes inmunosupresores.

Tal como ha ocurrido con otros medicamentos de esta clase, han sido reportados casos raros de rabdomiólisis con insuficiencia renal secundaria a la mioglobinuria. Una historia de insuficiencia renal puede ser el factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiólisis. En tales pacientes es meritorio un monitoreo cercano de los efectos musculoesqueléticos. El tratamiento con atorvastatina deberá temporalmente suspenderse o discontinuarse en todos los pacientes con una condición aguda o seria que sugiera el desarrollo de una miopatía o que presenten un factor de riesgo predisponente al desarrollo de la insuficiencia renal secundaria a la rabdomiólisis (por ejemplo, infección severa aguda, hipotensión, cirugía mayor, trauma, desórdenes metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos, y convulsiones no controladas).

Accidente Cerebrovascular Hemorrágico: Un análisis post-hoc de un estudio clínico en 4.731 pacientes sin enfermedad cardíaca coronaria (ECC), que tuvieron un accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (AIT) en los seis meses previos, y se iniciaron con 80 mg de atorvastatina, reveló una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo atorvastatina 80 mg, que en el grupo placebo (55 atorvastatina vs. 33 placebo). En los pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico al ingresar, hubo aparentemente un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico recurrente (7 atorvastatina vs. 2 placebo). Sin embargo, en los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg hubo menos accidentes cerebrovasculares hemorrágicos de cualquier tipo (265 vs. 311) y menos eventos de ECC (123 vs. 204) (véase la sección **5.1. Propiedades farmacodinámicas – Accidente Cerebrovascular Recurrente**).

Función endocrina: Los aumentos en los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa en suero en ayunas se han reportado con inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, como la atorvastatina. El riesgo de la hiperglucemia, sin embargo, se ve compensado por la reducción del riesgo vascular con las estatinas.

4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con medicamentos inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA, se incrementa con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, dosis lipido-modificadoras de niacina o inhibidores transportadores de la CYP 3A4 (ej. eritromicina y antimicóticos azólicos) (ver abajo y también sección **4.2. Posología y método de administración: Uso en combinación con otros medicamentos** y sección **4.4. - Advertencias Especiales y Precauciones de Uso: Efectos sobre el sistema Musculoesquelético**).

Inhibidores del CYP 3A4: La atorvastatina es metabolizada por la CYP 3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores de la CYP 3A4 puede resultar en aumentos de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. La magnitud de los efectos de interacción y potenciación dependerá de la variabilidad del efecto sobre la CYP 3A4.

Eritromicina/Claritromicina: La coadministración de atorvastatina con eritromicina (500 mg cuatro veces al día) o claritromicina (500 mg dos veces al día), inhibidores conocidos de la CYP 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina. (véase la sección **4.4. Advertencias especiales y precauciones de uso: Efectos sobre el sistema Musculoesquelético** y la sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Inhibidores de proteasa: La administración conjunta de atorvastatina con inhibidores de proteasa, conocidos inhibidores de la CYP 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentadas (ver sección **5.2. Propiedades Farmacocinéticas**).

Clorhidrato de diltiazem: La coadministración de atorvastatina (40 mg) con diltiazem (240 mg), se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina (consulte la sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Cimetidina: Se condujo un estudio de interacción de atorvastatina con cimetidina, y no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas (consulte la sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Itraconazol: La administración concomitante de atorvastatina (20 a 40 mg) con itraconazol (200 mg) fue asociado con un incremento en el Área bajo la curva (ABC) de atorvastatina (consulte la sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Jugo de toronja/pomelo: Contiene uno o más componentes que inhiben CYP 3A4 y pueden producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con consumo excesivo de este jugo (>1,2 L/día) (consulte la sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Inhibidores de Transportadores: Atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos (ver sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

La administración concomitante de atorvastatina 10 mg y ciclosporina 5,2 mg/kg/día generó un aumento de la exposición a atorvastatina (proporción del ABC: 8,7; ver sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**). La ciclosporina es un inhibidor del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), del OATP1B3, de la proteína 1 de resistencia a múltiples medicamentos (MDR1) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), así como del CYP3A4; por ende, aumenta la exposición a atorvastatina. No se deben administrar más de 10 mg de atorvastatina al día (ver sección **4.2. Posología y método de administración: Uso en combinación con otros medicamentos**).

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores del OATP1B1, el OATP1B3, la MDR1 y la BCRP; por ende, aumentan la exposición a atorvastatina. No se deben administrar más de 10 mg de atorvastatina al día (ver sección **4.2. Posología y método de administración: Uso en combinación con otros medicamentos**).

La administración concomitante de atorvastatina 20 mg y letermovir 480 mg al día produjo un aumento de la exposición a atorvastatina (relación del AUC: 3,29; ver sección **5.2. propiedades Farmacocinéticas**). Letermovir inhibe los transportadores de eflujo P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 y el transportador hepático OATP1B1/1B3, por lo que aumenta la exposición a atorvastatina. No se deben administrar más de 20 mg de atorvastatina al día (ver sección **4.2. Posología y método de administración: Uso en combinación con otros medicamentos**).

La magnitud de las interacciones mediadas por CYP3A y OATP1B1/1B3 para medicamentos administrados conjuntamente puede ser diferente cuando letermovir se administra conjuntamente con ciclosporina. No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que estén tomando letermovir coadministrado con ciclosporina.

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores del OATP1B1, el OATP1B3, la MDR1 y la BCRP; por ende, aumentan la exposición a atorvastatina. Se debe administrar con cuidado y en la dosis necesaria más baja (ver sección **4.2. Posología y método de administración: Uso en combinación con otros medicamentos**).

Inductores de la CYP 3A4: La administración concomitante de atorvastatina con inductores de la CYP 3A4 (p.ej. efavirenz, rifampicina), puede resultar en disminuciones variables en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido a la interacción dual de la rifampicina (inducción de la CYP 3A4 e inhibición del transportador de captación por el hepatocito OATP1B1), no se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración demorada de la

atorvastatina después de la administración de la rifampicina se ha asociado con una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (consulte la sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Antiácidos: La co-administración de atorvastatina con suspensiones antiácidas orales que contenían hidróxidos de magnesio y aluminio, redujo (proporción del ABC: 0,66) las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina; sin embargo, no se vio alterado el efecto reductor del C-LDL.

Antipirina: Debido a que la atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con fármacos que sean metabolizados por las mismas isoenzimas del citocromo.

Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina fueron menores (proporción de la concentración: 0,74) cuando se administró colestipol junto con atorvastatina. Sin embargo, los efectos lipídicos fueron superiores cuando la atorvastatina y el colestipol fueron co-administrados que cuando se administraron por separado.

Digoxina: La co-administración de múltiples dosis de 10 mg de atorvastatina y digoxina, no afectaron las concentraciones de digoxina plasmática en estado estable. Sin embargo, las concentraciones de digoxina se incrementaron en (proporción del ABC: 1,15) después de la administración de digoxina con 80 mg de atorvastatina diariamente. Los pacientes que reciben digoxina deben ser adecuadamente monitoreados.

Azitromicina: La co-administración de atorvastatina (10 mg una vez al día) con azitromicina (500 mg una vez al día) no alteraron las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina.

Anticonceptivos Orales: La co-administración de atorvastatina con un anticonceptivo oral que contenía noretindrona y etinilestradiol incrementó los valores de concentración del área bajo la curva de concentración vs. tiempo (ABC) de la noretindrona (proporción del ABC: 1,28) y del etinilestradiol (proporción del ABC: 1,19). Estos incrementos deben tenerse en cuenta al momento de seleccionar un anticonceptivo oral para mujeres que tomen atorvastatina.

Warfarina: Se realizó un estudio de interacción de warfarina y atorvastatina y no se observaron interacciones clínicamente significativas.

Colchicina: Aunque los estudios de interacción con atorvastatina y colchicina no se han realizado, los casos de miopatía han sido reportados cuando atorvastatina se administra conjuntamente con colchicina, y se debe tener precaución cuando se prescriba la atorvastatina con colchicina.

Amlodipino: En un estudio de interacción entre fármacos en sujetos sanos, la co-administración de atorvastatina 80 mg con amlodipino 10 mg resultó en un incremento en la exposición de atorvastatina (proporción del ABC: 1,18) lo cual no fue clínicamente significativo.

Ácido Fusídico: Aunque no se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y ácido fusídico, existe un mayor riesgo de rabdomiólisis en pacientes que reciben una combinación de las estatinas, incluyendo atorvastatina, y ácido fusídico. El mecanismo de esta interacción no se conoce. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. El tratamiento con estatinas puede ser reintroducido 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 la administración conjunta de atorvastatina y ácido fusídico sólo debe considerarse caso a caso y bajo estrecha supervisión médica. El paciente debe ser informado de acudir inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

Otras Terapias Concomitantes: En estudios clínicos, en donde se utilizó la atorvastatina concomitantemente con agentes antihipertensivos y terapia de reemplazo de estrógenos, no se evidenció la presencia de interacciones adversas clínicamente significativas. No se han realizado estudios de interacción con agentes antihipertensivos específicos.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

La atorvastatina está contraindicada en el embarazo. Las mujeres en edad reproductiva deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados. La atorvastatina debe ser administrada a las mujeres en edad reproductiva únicamente cuando sea altamente improbable que tales pacientes queden embarazadas y hayan sido informadas sobre los riesgos potenciales para el feto.

La atorvastatina está contraindicada durante la lactancia. Se desconoce si este fármaco es excretado en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas en los infantes lactantes, las mujeres que toman atorvastatina no deberán amamantar a sus hijos.

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir Vehículos y Manejar Maquinaria

Ninguno conocido.

4.8 Efectos Indeseables

En términos generales la atorvastatina es bien tolerada. Las reacciones adversas normalmente tienen un carácter leve y transitorio. En la base de datos de los ensayos clínicos placebo-controlados de atorvastatina, de 16,066 (8755 Lipitor® vs. 7311 placebo) pacientes tratados por un promedio de 53 semanas, el 5,2% de los pacientes con atorvastatina descontinuaron su uso debido a reacciones adversas comparados con el 4,0% de los pacientes con placebo.

Los efectos adversos más frecuentes (>1%) que pueden ser asociados con la terapia con atorvastatina reportados en los pacientes que participaron en estudios clínicos placebo-controlados incluyen:

Infecciones e infestaciones: nasofaringitis

Trastornos de metabolismo y nutrición: hiperglicemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: dolor faringolaringeal, epistaxis

Trastornos Gastrointestinales: náusea, diarrea, dispepsia, flatulencia

Trastornos de Tejido Conectivo y Musculoesquelético: artralgia, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, mialgia, inflamación articular

Investigaciones: pruebas anormales de función hepática, incremento de la creatina fosfoquinasa sanguínea

Los siguientes efectos adversos adicionales han sido reportados en estudios clínicos placebo-controlados con atorvastatina:

Trastornos Psiquiátricos: Pesadillas

Trastornos oculares: visión borrosa

Trastornos del oído y laberinto: tinnitus

Trastornos Gastrointestinales: molestia abdominal, eructos

Trastornos Hepatobiliares: hepatitis, colestasis

Trastornos de piel y tejido subcutáneo: urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo: fatiga muscular, dolor de cuello

Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración: malasia, pirexia

Investigaciones: leucocituria

No todos los efectos mencionados han sido asociados causalmente con la terapia con atorvastatina.

Pacientes Pediátricos

Los pacientes tratados con atorvastatina han experimentado un perfil de experiencias adversas generalmente similar al de los pacientes tratados con placebo; las experiencias adversas observadas en ambos grupos, independientemente de su evaluación causativa, eran infecciones.

En un estudio de 3 años en niños de 6 o más años de edad, no se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la maduración sexual, con base en la evaluación de la maduración y el desarrollo general, la evaluación de la Etapa de Tanner y la determinación de la altura y el peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en niños fue similar al perfil de seguridad conocido de la atorvastatina en adultos.

Experiencia Posterior a la Comercialización

En la experiencia posterior a la comercialización, los siguientes efectos indeseables han sido reportados:

Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático: trombocitopenia;

Trastornos del Sistema Inmune: Reacciones alérgicas (incluyendo anafilácticas);

Heridas, envenenamiento y complicaciones de procedimiento: ruptura de tendón;

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: ganancia de peso;

Trastornos del Sistema Nervioso: amnesia, mareos, hipoestesia, disgeusia;

Trastornos Gastrointestinales: Pancreatitis;

Trastornos de la Piel y el tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, eritema multiforme, erupción con ampollas;

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo: dolor de espalda, rabdomiólisis, miopatía necrotizante inmunomediada, miositis;

Trastornos Generales y Condiciones del sitio de administración: dolor de pecho, edema periférico, fatiga.

4.9 Sobredosificación

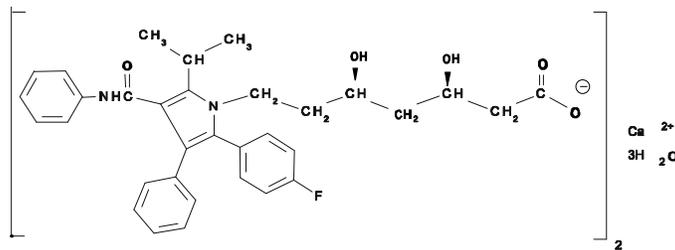
No existe tratamiento específico para la sobredosificación con atorvastatina. En caso de que ocurra sobredosis, el paciente deberá ser tratado sintomáticamente e instituirse las medidas de soporte necesarias. Debido a que el fármaco se liga ampliamente a las proteínas del plasma, no se espera que la hemodiálisis mejore significativamente la depuración de la atorvastatina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

La atorvastatina cálcica es un agente reductor de lípidos sintético, inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un paso temprano y limitante de la ruta de biosíntesis del colesterol.

La fórmula empírica de la atorvastatina cálcica es $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$ y su peso molecular es 1209.42. Su fórmula estructural es:



La atorvastatina cálcica es un polvo cristalino de blanco a blancuzco, prácticamente insoluble en soluciones acuosas de pH 4 y más bajos. Es muy ligeramente soluble en agua destilada, buffer de fosfato de pH 7.4, y acetonitrilo, ligeramente soluble en etanol y libremente soluble en metanol.

Mecanismo de Acción – La atorvastatina es un inhibidor selectivo, competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima velocidad-limitante responsable de la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un precursor de los esteroides, entre los que se incluye el colesterol. En pacientes con hipercolesterolemia familiar monocigota y heterocigota, las formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta, la atorvastatina reduce el C-total, C-LDL (colesterol de lipoproteína de baja densidad) y apo B (apolipoproteína B). La atorvastatina también reduce el (C- VLDL) colesterol lipoproteína de muy baja densidad y TG y produce incrementos variables en C-HDL.

La atorvastatina reduce los niveles plasmáticos del colesterol y de las lipoproteínas gracias a que inhibe la HMG-CoA reductasa y la síntesis del colesterol en el hígado y a que incrementa el número de receptores hepáticos de las LDL ubicados sobre las superficies celulares, con lo cual se logra una mejor captación y catabolismo de las LDL.

La atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. La atorvastatina produce un profundo y sostenido incremento en la actividad de los receptores de las LDL, acompañado de un cambio positivo en la calidad de las partículas LDL circulantes. La atorvastatina es eficaz para reducir los niveles de LDL en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, una población que normalmente no ha respondido a la medicación lípido-reductora tradicional.

La atorvastatina y alguno de sus metabolitos son farmacológicamente activos en humanos. El sitio primario de acción de atorvastatina es el hígado, el cual es el principal sitio de síntesis de colesterol y de depuración de LDL. La reducción de C-LDL se correlaciona mejor con la dosis de fármaco que con la

concentración sistémica del mismo. La individualización de la dosis de fármaco debe estar basada en la respuesta terapéutica (ver sección 4.2. – **Posología y Método de Administración**).

En un estudio dosis-respuesta, la atorvastatina (10 mg-80 mg) redujo el C-total (30%-46%), C-LDL (41%-61%), apo B (34%-50%) y TG (14%-33%). Estos resultados son consistentes en pacientes con hipercolestoremia familiar heterocigota, formas no familiares de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mixta, como también en pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente.

En pacientes con hipertrigliceridemia aislada, la atorvastatina reduce el C-total, C-LDL, C-VLDL. Apo B, TG y C-no-HDL e incrementa el C-HDL. En pacientes con disbetalipoproteinemia, la atorvastatina reduce el C-IDL (colesterol lipoproteína de densidad intermedia).

En pacientes con hiperlipoproteinemia Fredrickson Tipos IIa y IIb incluidos en un pool de 24 estudios controlados, los valores de la mediana de los incrementos expresada en porcentaje respecto de los datos iniciales de referencia para el C-HDL con atorvastatina (10 mg-80 mg), cayeron en el rango entre 5,1%-8,7% de una manera no dosis dependiente. Por otra parte, el análisis de los datos del pool demostró la ocurrencia de significativas disminuciones dosis dependientes en las relaciones C total/C-HDL y C-LDL/C-HDL, las cuales oscilaron desde -29% a -44% y -37% a -55%, respectivamente.

Los efectos de Atorvastatina sobre eventos isquémicos y mortalidad total fueron estudiados en el *Miocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering study* (MIRACL). Este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, siguió a 3086 pacientes con Síndrome Coronario agudo, angina inestable o IM sin onda Q. Los pacientes fueron tratados con cuidado estándar, incluyendo dieta y/o Atorvastatina 80 mg/día en una sola toma o placebo por una duración mediana de 16 semanas. Los niveles finales de LDL-C, C-total, HDL-C y TG fueron 72 mg/dL, 147 mg/dL, 48 mg/dL, 139 mg/dL respectivamente en el grupo de Lipitor[®], y 135 mg/dL, 217 mg/dL, 46 mg/dL y 187 mg/dL, respectivamente en el grupo placebo. Atorvastatina redujo significativamente el riesgo de eventos isquémicos y muerte en un 16%. El riesgo de experimentación de rehospitalización por angina de pecho con evidencia documentada de isquemia miocárdica fue reducida significativamente en un 26%. Atorvastatina redujo el riesgo de eventos isquémicos y muerte de una manera similar a lo largo del rango de línea de base de LDL-C. Además, Atorvastatina redujo el riesgo de eventos isquémicos y muerte de una manera similar en pacientes con Infarto al Miocardio sin onda Q y angina inestable, así como también en hombres y mujeres y en pacientes ≤ 65 años de edad y > 65 años de edad.

Prevención de Complicaciones Cardiovasculares

En la rama de disminución de lípidos del estudio de desenlaces cardiacos Anglo Escandinavo (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm, ASCOT-LLA), se determinó el efecto de la atorvastatina en enfermedad coronaria fatal o no fatal en 10305 pacientes hipertensos de 40 a 80 años de edad (mediana 63 años) sin IM previo y con niveles de colesterol total $< 6,5$ mmol/L (251 mg/dL). Adicionalmente, todos los pacientes tenían al menos tres de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: sexo masculino, mayores de 55 años, fumadores, diabéticos, historia de enfermedad coronaria de primer grado relativo, relación Colesterol total: HDL > 6 , enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, evento cerebrovascular previo, anomalía específica del electrocardiograma (ECG), proteinuria/albuminuria. En este ensayo doble ciego, controlado por placebo se trataron con terapia antihipertensiva ($< 140/90$ mmHg como presión objetivo para pacientes no diabéticos y $< 130/80$ mmHg para pacientes diabéticos) y asignados tanto a atorvastatina 10 mg diarios (n=5168) como a placebo (n=5137). Como el efecto del tratamiento con atorvastatina comparado con el placebo excedió el umbral de significancia durante un análisis intermedio, el ASCOT-LLA fue finalizado a los 3,3 años en vez de a los 5 años. Adicionalmente, la tensión arterial fue bien controlada y similar en los pacientes asignados a atorvastatina y a placebo. Estos cambios permanecieron a lo largo del periodo de tratamiento.

La atorvastatina redujo significativamente la tasa de los siguientes eventos:

Evento	Disminución del riesgo (%)	No. de eventos (atorvastatina vs. placebo)	Valor p
Eventos coronarios (Enfermedad coronaria fatal ^a más Infarto del miocardio no fatal) ^b	36%	100 vs. 154	0,0005
Total de eventos cardiovasculares y procedimientos de revascularización.	20%	389 vs. 483	0,0008
Total de eventos coronarios	29%	178 vs. 247	0,0006
Accidente cerebro vascular fatal y no fatal*	26%	89 vs. 119	0,0332

^a Enfermedad coronaria

^b Infarto de miocardio

*Aunque la reducción de accidente cerebrovascular fatal y no fatal no alcanzó el nivel de significancia predefinida (p=0.01), se observó una tendencia favorable con un 26% de reducción relativa del riesgo.

La mortalidad total y CV no fue reducida significativamente, aunque se observó una tendencia favorable.

En el estudio de Colaboración de la Diabetes con Atorvastatina (CARDS), el efecto de atorvastatina en enfermedad cardiovascular fatal y no fatal fue estudiado en 2838 pacientes con diabetes tipo 2, de 40 a 75 años de la edad, sin historia anterior de la enfermedad cardiovascular y con LDL ≤ 4,14 mmol/L (160 mg/dL) y TG ≤ 6,78 mmol/L (600 mg/dL). Además, todos los pacientes tenían por lo menos 1 de los factores de riesgo siguientes: hipertensión arterial, tabaquismo, retinopatía, microalbuminuria o macroalbuminuria.

En este estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado por un grupo placebo, los pacientes fueron tratados con atorvastatina 10 mg diarios (n=1428) o placebo (n=1410) en un seguimiento promedio de 3,9 años. El estudio CARDS fue terminado dos años antes de lo esperado, ya que el efecto del tratamiento de la atorvastatina en el punto final primario alcanzó sus criterios predefinidos en relación a su eficacia.

La disminución del riesgo relativo y absoluto se indica en la siguiente tabla:

Evento	Reducción del riesgo relativo (%)	Nº de eventos (atorvastatina vs. placebo)	Valor p
Eventos cardiovasculares mayores (Infarto agudo del miocardio fatal y no fatal, infarto silencioso del miocardio, muerte por enfermedad coronaria aguda, angina inestable, puentes coronarios, PTCA, revascularización, accidente cerebrovascular)	37%	83 vs. 127	0,0010
Infarto del miocardio (fatal y no fatal, infarto del miocardio silencioso)	42%	38 vs. 64	0,0070
Evento cerebrovascular (Fatal y no fatal)	48%	21 vs. 39	0,0163

PTCA = Angioplastia coronaria transluminal percutánea.

No hubo evidencia de una diferencia en el efecto del tratamiento según género, edad o valor de base de LDL-C.

Ha sido observada una reducción del riesgo relativo de muerte de 27% (82 muertes en el grupo de placebo comparado contra 61 en el brazo del tratamiento) con una significancia estadística limítrofe (p=0,0592). La incidencia general de eventos adversos o eventos adversos serios fue similar entre los brazos del

tratamiento.

Aterosclerosis

En el estudio de Reversión de la aterosclerosis con disminución agresiva de los lípidos (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study, REVERSAL), fue determinado el efecto de atorvastatina 80 mg y pravastatina 40 mg en la aterosclerosis coronaria por medio de ultrasonido intravascular (IVUS), durante angiografía, en pacientes con enfermedad coronaria. En este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado, la IVUS fue determinada en su línea de base y a los 18 meses en 502 pacientes. En el grupo de atorvastatina (n=253) la mediana del porcentaje de cambio, desde la línea de base, en volumen total de ateroma (primer criterio del estudio) fue de -0,4% (p=0,98) y fue de +2,7% (p=0,001) en el grupo de pravastatina (n=249). Los efectos de atorvastatina fueron significativos estadísticamente cuando se compara con pravastatina (p=0,02)

En el grupo de atorvastatina, el LDL-C se redujo a un promedio de 2,04 mmol/L \pm 0,8 (78,9 mg/dL \pm 30) de la línea de base 3,89 mmol/L \pm 0,7 (150 mg/dL \pm 28) y en el grupo de pravastatina, el LDL-C se redujo a un promedio de 2,85 mmol/L \pm 0,7 (110 mg/dL \pm 26) desde una línea de base de 3,89 mmol/L \pm 0,7 (150 mg/dL \pm 26) (p<0,0001). La atorvastatina también redujo significativamente el colesterol total en un 34,1% (pravastatina: -18,4%, p<0,0001), los valores promedio de triglicéridos en un 20 % pravastatina: -6,8%, p<0,0009) y apoB promedio en 39,1% (pravastatina: -22,0%, p<0,0001). La atorvastatina aumentó el valor medio de HDL-C en 2,9% (pravastatina: +5,6%, p=NS). Hubo una reducción promedio de 36.4% en Proteína C-reactiva (PCR) en el grupo de atorvastatina comparado con un 5,2% de reducción en el grupo de pravastatina (p<0,0001).

Los perfiles de seguridad y tolerabilidad de ambos grupos de tratamiento fueron comparables.

Accidente Cerebrovascular Recurrente

En el Estudio Prevención de Accidente Cerebrovascular por Reducción Agresiva de los Niveles de Colesterol (SPARCL), se evaluó el efecto de 80 mg diarios de atorvastatina o placebo sobre el accidente cerebrovascular, en 4.731 que habían tenido un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses precedentes y no tenían historia de enfermedad cardíaca coronaria (ECC). Los pacientes eran en un 60% varones, de 21-92 años de edad (edad promedio 63 años) y tenían en promedio una LDL en línea-base de 133 mg/dL (3,4 mmol/L). El nivel promedio de LDL-C durante el tratamiento con atorvastatina, fue de 73 mg/dL (1,9 mmol/L) y de 129 mg/dL (3,3 mmol/L) durante el tratamiento con placebo. La mediana de la duración del seguimiento fue de 4,9 años.

La atorvastatina, en dosis de 80 mg, redujo el riesgo del punto final primario de accidente cerebrovascular fatal o no-fatal en 15% (HR 0,85; IC 95%, 0,72-1,00; p=0,05 o HR 0,84; IC 95%, 0,71-0,99; p=0,03 después de ajustar por factores de línea-base) en comparación con placebo. La atorvastatina, en dosis de 80 mg, redujo significativamente el riesgo de eventos coronarios mayores (HR 0,67; IC 95%, 0,51-0,89; p=0,006), de cualquier evento de ECC (HR 0,60; IC 95% CI, 0,48-0,74; p<0,001) y de procedimientos de revascularización (HR 0,57; IC 95% CI, 0,44-0,74; p<0,001).

En los análisis post-hoc, 80 mg de atorvastatina redujeron la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, p=0,01) y la aumentó la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, p=0,02), en comparación con placebo. La incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico fatal fue similar entre los grupos (17 atorvastatina vs. 18 placebo). La reducción del riesgo de eventos cardiovasculares con 80 mg de atorvastatina quedó demostrada en todos los grupos de pacientes, excepto en aquellos que ingresaron al estudio con un accidente cerebrovascular hemorrágico y tenían un accidente cerebrovascular hemorrágico recurrente (7 atorvastatina vs. 2 placebo).

En pacientes tratados con 80 mg de atorvastatina, hubo menos accidentes cerebrovasculares de cualquier tipo (265 atorvastatina vs. 311 placebo) y menos eventos de ECC (123 atorvastatina vs. 204 placebo). La mortalidad total fue similar entre los grupos de tratamiento (216 atorvastatina vs. 211 placebo). La incidencia global de eventos adversos y de eventos adversos serios, fue similar entre los grupos de tratamiento.

Prevención secundaria de Eventos Cardiovasculares

En el estudio TNT (Tratamiento de Nuevos Objetivos) por sus siglas en inglés, el efecto de atorvastatina 80 mg/día vs. Atorvastatina 10 mg/día en la reducción en eventos cardiovasculares fue evaluada en 10.001 sujetos (94% blancos, 81% hombres; 38% ≥ 65 años) con enfermedad coronaria clínicamente evidente quienes habían alcanzado un nivel objetivo de LDL-C < 130 mg/dL después de haber completado un período abierto recibiendo 8 semanas de atorvastatina 10 mg/día. Los sujetos fueron aleatorizados y asignados ya sea a 10 mg/día o 80 mg/día de atorvastatina y luego continuaron hasta una duración media de 4.9 años. Los niveles principales de colesterol LDL-C, C total, TG, no-HDL y HDL a las 12 semanas fueron 73 mg/dL, 145 mg/dL, 128 mg/dL, 98 mg/dL y 47 mg/dL respectivamente durante el tratamiento con 80 mg de atorvastatina y 99 mg/dL, 177 mg/dL, 152 mg/dL, 129 mg/dL y 48 mg/dL respectivamente durante el tratamiento con 10 mg de atorvastatina.

Tratamiento con atorvastatina 80 mg/día redujo significativamente el rango de eventos cardiovasculares mayores (MCVEE) (434 eventos en el grupo de 80 mg/día vs. 548 eventos en el grupo de 10 mg/día) con una reducción de 22% de riesgo relativo.

Atorvastatina 80 mg significativamente redujo el riesgo en lo siguiente:

Criterio de valoración importante	Atorvastatina 10 mg (N=5006)		Atorvastatina 80 mg (N=4995)		HR ^a (95%CI)
	n	%	n	%	
CRITERIO DE VALORACIÓN* PRIMARIO					
Primer criterio de valoración cardiovascular mayor	548	10,9	434	8,7	0,78 (0,69-0,89)
Componentes de criterio de valoración Primario					
Infarto al miocardio no fatal, no relacionado a procedimiento	308	6,2	243	4,9	0,78 (0,66-0,93)
Accidente cerebrovascular (fatal y no-fatal)	155	3,1	117	2,3	0,75 (0,59-0,96)
CRITERIO DE VALORACIÓN **SECUNDARIOS					
Primer CHF con hospitalización	164	3,3	122	2,4	0,74 (0,59-0,94)
Primer CABG u otro procedimiento de revascularización coronaria ^b	904	18,1	667	13,4	0,72 (0,65-0,80)
Primer criterio de valoración de angina documentado ^b	615	12,3	545	10,9	0,88 (0,79-0,99)

a Atorvastatina 80 mg: atorvastatina 10 mg

b Componente de otros *criterios de valoración* secundarios

* *Criterio de valoración* cardiovascular mayor (MCVE) = muerte debida a CHD, infarto al miocardio no-fatal, ataque cardíaco resucitado, y accidente cerebrovascular fatal y no-fatal

** Criterio de valoración secundario no incluido en el criterio de valoración primario

HR= razón de riesgo; CI= intervalos de confianza; MI=infarto al miocardio; CHF=falla cardíaca congestiva; CABG= bypass de trasplante de arteria coronaria con injerto

Intervalo de confianza para criterios de valoración secundarios no fueron ajustados por comparaciones múltiples

No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para todas las causas de mortalidad. 282 (5,6%) en el grupo de atorvastatina 10 mg/día vs. 284 (5,7%) en el grupo de atorvastatina 80 mg. La proporción de sujetos quienes experimentaron muerte cardiovascular, incluyendo los componentes de muerte por CHD y accidente cerebrovascular fatal fueron numéricamente más pequeños en el grupo de atorvastatina 80 mg que en el grupo de atorvastatina 10 mg. La proporción de sujetos quienes experimentaron muerte no cardiovascular fueron numéricamente más grandes en el grupo de atorvastatina 80 mg que en el grupo de tratamiento con atorvastatina 10 mg.

En el estudio disminución creciente en el criterio de valoración mediante disminución agresiva de los lípidos IDEAL (por sus siglas en Inglés), el tratamiento con atorvastatina 80 mg/día fue comparado con un tratamiento con simvastatina 20-40 mg/día en 8.888 sujetos hasta 80 años de edad con una historia de falla cardíaca congestiva (CHD) para evaluar si la reducción en el riesgo CV se puede alcanzar. Los pacientes fueron principalmente hombres (81%), blancos (99%) con una edad promedio de 61,7 años, y un promedio de LDL-C de 121,5 mg/dL en la aleatorización; 76% estuvieron en terapia con estatinas. En este estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, criterio de valoración ciego (PROBE) con período no run-in, los sujetos fueron seguidos por un período de duración de 4,8 años. Los principales niveles de colesterol LDL-C, C total, TG, HDL-C y no HDL a la semana 12 fueron 78 mg/dL, 145 mg/dL, 115 mg/dL, 45 mg/dL y 100 mg/dL respectivamente durante el tratamiento con 80 mg de atorvastatina y 105 mg/dL, 179 mg/dL, 142 mg/dL, 47 mg/dL y 132 mg/dL respectivamente durante el tratamiento con 20-40 mg de simvastatina.

No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para el criterio de valoración primario, el rango del mayor evento coronario (falla cardíaca congestiva (CHD) fatal, infarto al miocardio (MI) no fatal y ataque cardíaco con resucitación): 411 (9,3%) en el grupo de atorvastatina 80 mg/día vs. 463 (10,4%) en el grupo de simvastatina 20-40 mg/día, HR 0,89, 95% IC (0,78-1,01), p=0,07.

No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para todas las causas de mortalidad: 366 (8,2%) en el grupo de atorvastatina 80 mg/día vs. 374 (8,4%) en el grupo de simvastatina 20-40 mg/día. La proporción de sujetos quienes experimentaron muerte cardiovascular o no cardiovascular fue similar para el grupo atorvastatina 80 mg y el grupo de simvastatina 20-40 mg.

Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota en Pacientes Pediátricos

Los siguientes estudios exclusivos para niños se completaron con atorvastatina.

En un estudio abierto, de un solo grupo, se inscribieron 271 niños y niñas de 6 a 15 años de edad con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (HeFH) y se trataron con atorvastatina durante un máximo de 3 años. La inclusión al estudio requirió HeFH confirmada y un nivel inicial de C-LDL ≥ 4 mmol/L (aproximadamente 152 mg/dL). El estudio incluyó a 139 niños en etapa de desarrollo de Tanner 1 (por lo general de 6 a 10 años de edad). La dosis de atorvastatina (una vez al día) se inició con 5 mg (tabletas masticables) en niños menores de 10 años. Los niños mayores de 10 años se iniciaron con 10 mg de atorvastatina (una vez al día). Todos los niños podían titular a dosis más altas para lograr un objetivo de C-LDL $< 3,35$ mmol/L. La dosis media ponderada para los niños de 6 a 9 años fue de 19,6 mg y la dosis media ponderada para los niños de 10 años o más fue de 23,9 mg.

El valor inicial medio de C-LDL (+/- SD) fue de 6,12 (1,26) mmol/L, que fue aproximadamente 233 (48) mg/dL. Consulte la tabla 1 a continuación para conocer los resultados finales.

Los datos no demostraron ningún efecto del medicamento sobre ninguno de los parámetros de crecimiento y desarrollo (es decir, altura, peso, índice de masa corporal, etapa de Tanner, evaluación del investigador de la maduración y el desarrollo general) en niños y adolescentes con HeFH que recibieron tratamiento con atorvastatina durante el estudio de 3 años. El investigador no señaló ningún efecto del medicamento sobre la altura, peso, índice de masa corporal por edad o por sexo por visita.

TABLA 1. Efectos hipolipemiantes de la atorvastatina en niños y niñas adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (mmol/L)						
Punto Temporal	N	CT (SD)	C-LDL (SD)	C-HDL (SD)	TG (SD)	Apo B (SD)#
Valor Inicial	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; C-LDL= colesterol de lipoproteína de baja densidad; C-HDL = colesterol de lipoproteína de alta densidad; TG = triglicéridos; Apo B = apolipoproteína B; SD = Desviación Estándar; el "Mes 36/ET" incluyó los datos de la última visita de los sujetos que terminaron el tratamiento antes del punto temporal programado de 36 meses, así como los datos completos de 36 meses de los sujetos que completaron el tratamiento en 36 meses; "*" = N del Mes 30 para este parámetro fue de 207; "***" = N del Valor Inicial para este parámetro fue de 270; "****" = N del Mes 36/ET para este parámetro fue de 243; "#"=g/L para Apo B.

En un estudio doble ciego, placebo controlado realizado por una fase de indicación-abierta se randomizaron para un tratamiento de 26 semanas a 140 niños al grupo de atorvastatina y 47 al grupo placebo, en total 187 niños y niñas post-menarca de 10 a 17 años de edad (edad promedio 14.1 años) con hipercolesterolemia familiar heterogénea o hipercolesterolemia severa. Los criterios de inclusión para este estudio fueron:

- Una línea de base de LDL-C \geq 190 mg/dL o
- Una línea de base de LDL-C \geq 160 mg/dL con una historia familiar positiva a hipercolesterolemia familiar o a enfermedad cardiovascular prematura en primer o segundo grado de consanguinidad.

El valor promedio de la línea base de LDL-C para el grupo de atorvastatina fue de 218.6 mg/dL (138.5-385.0 mg/dL) en comparación con el del grupo placebo que fue de 230.0 mg/dL (160.0-324.5 mg/dL). La dosificación de atorvastatina fue de 10 mg diarios por 4 semanas y se ajustó a 20 mg si el valor del LDL-C se encontraba $>$ 130 mg/dL. El número de pacientes que requirieron un aumento de la dosis a 20 mg después de la semana 4 durante la fase de doble ciego fue de 78(55.7%).

La atorvastatina disminuyó significativamente los niveles plasmáticos del LDL-C, triglicéridos y apolipoproteína B durante las 26 semanas de la fase doble ciego (véase la tabla 2)

Tabla 2. Efectos de la atorvastatina en la disminución de lípidos en adolescentes niños y niñas con hipercolesterolemia familiar heterogénea o hipercolesterolemia severa

(Cambio porcentual promedio a partir de la línea base y el punto de finalización)						
Grupo	(n)	Total-C	LDL-C	HDL-C	TG	Apolipoproteína B
Placebo	47	-1.5	-0.4	-1.9	1.0	0.7
Atorvastatina	140	-31.4	-39.6	2.8	-12.0	-34.0

Total-C = colesterol total; LDL-C = colesterol de lipoproteínas de baja densidad; HDL-C = colesterol de lipoproteínas de alta densidad; TG = triglicéridos

El valor promedio alcanzado en el grupo con atorvastatina fue de LDL-C 130.7 mg/dL (70.0-242.0 mg/dL) en comparación con el grupo placebo que alcanzó 228.5 mg/dL (152.0-385.0 mg/dL) durante la fase doble ciego de 26 semanas. En este estudio de 1 año, no hubo ningún efecto detectable sobre el crecimiento o la maduración sexual en los niños o sobre la duración del ciclo menstrual en las niñas.

Se llevó a cabo un estudio abierto, de 8 semanas para evaluar la farmacocinética, farmacodinámica, tolerabilidad y seguridad de la atorvastatina en 39 pacientes de 6 a 17 años de edad con

hipercolesterolemia familiar heterocigota confirmada genéticamente y valores iniciales de C-LDL ≥ 4 mmol/L. La cohorte A incluyó a 15 pacientes, de 6 a 12 años de edad y en etapa de Tanner 1. La cohorte B incluyó a 24 pacientes, de 10 a 17 años de edad y en etapa de Tanner ≥ 2 .

La dosis inicial de atorvastatina fue de 5 mg al día de una tableta masticable en la cohorte A y de 10 mg al día de una formulación de tableta en la cohorte B. Se permitió duplicar la dosis de atorvastatina si un paciente no alcanzaba el objetivo de C-LDL de $< 3,35$ mmol/L en la Semana 4 y si la atorvastatina fue bien tolerada.

Los valores medios de C-LDL, CT, C-VLDL y Apo B disminuyeron en la Semana 2 en todos los pacientes. En los pacientes a los que se les duplicó la dosis, se observaron disminuciones adicionales en solo 2 semanas, en la primera evaluación, después de aumento de la dosis. Las disminuciones porcentuales medias de los parámetros lipídicos fueron similares en ambas cohortes, independientemente de si los pacientes mantuvieron su dosis inicial o si la duplicaron. En la semana 8, en promedio, el cambio de porcentaje respecto al valor inicial de C-LDL y CT fue aproximadamente del 40% y 30%, respectivamente, en el rango de exposiciones.

La eficacia a largo plazo en la terapia con atorvastatina para reducir la morbilidad y mortalidad en niños no ha sido establecida.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Farmacocinética y Metabolismo

Absorción – La atorvastatina se absorbe rápidamente luego de su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1 - 2 horas. El grado de absorción y las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina se incrementan proporcionalmente con la dosis. Las tabletas de atorvastatina exhiben una biodisponibilidad del 95 - 99% en comparación con las soluciones. La biodisponibilidad absoluta de la atorvastatina es aproximadamente del 14% y la disponibilidad sistémica válida para su actividad inhibitoria contra la HMG-CoA reductasa es aproximadamente del 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye a la depuración presistémica que ocurre en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo hepático del tipo de primer paso. Si bien los alimentos disminuyen la velocidad y grado de absorción del fármaco en aproximadamente un 25% y 9%, respectivamente, según la evaluación basada en la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC, la reducción del C-LDL es similar bien sea que la atorvastatina se administre con o sin los alimentos. Las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina son más bajas (aproximadamente un 30%, según la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC) luego de la administración en horas de la noche, en comparación con su administración en la mañana. Sin embargo, la reducción de los niveles de C-LDL es la misma sin importar el momento del día en que se administre el medicamento (ver sección 4.2 - Posología y Método de Administración).

Distribución - El volumen promedio de distribución de la atorvastatina es aproximadamente 381 litros. La atorvastatina se liga a las proteínas plasmáticas en un porcentaje $\geq 98\%$. Una relación de eritrocitos/plasma de aproximadamente 0.25 indica una deficiente penetración del fármaco en los glóbulos rojos.

Metabolismo – La atorvastatina se metaboliza intensamente dando lugar a derivados orto- y para-hidroxilados y a diversos productos de la beta-oxidación. La inhibición *in vitro* de la HMG-CoA reductasa por parte de los metabolitos orto- y para-hidroxilados es equivalente a la ejercida por la atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria circulante de la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos. Estudios *in vitro* sugieren la importancia del metabolismo de la atorvastatina por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 hepático, a juzgar por el incremento en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina observado en humanos luego de la coadministración de eritromicina, un conocido inhibidor de esta isoenzima. La coadministración de atorvastatina no produjo un efecto clínicamente significativo en las concentraciones plasmáticas de terfenadina, un compuesto

predominantemente metabolizado por el citocromo CYP 3A4; por consiguiente, resulta improbable que la atorvastatina altere de manera significativa la farmacocinética de otros sustratos del citocromo CYP 3A4 (ver sección **4.5.-Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**). En los animales, el metabolito orto-hidroxilado sufre glucuronidación adicional.

Excreción – La Atorvastatina y sus metabolitos son eliminados principalmente en la bilis luego del metabolismo hepático y/o extrahepático; sin embargo, el fármaco no parece ser objeto de una recirculación enterohepática. El período de vida media de eliminación en el plasma de la atorvastatina en humanos es de aproximadamente 14 horas, no obstante, la vida media de la actividad inhibitoria contra la HMG-CoA reductasa es de 20 a 30 horas debido a la contribución efectuada por los metabolitos activos. Menos del 2% de una dosis de atorvastatina se recupera en la orina luego de su administración oral.

Atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos, los transportadores OATP1B1 y OATP1B3. Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Atorvastatina también se identifica como un sustrato de los transportadores de eflujo MDR1 y BCRP, lo que puede limitar la absorción intestinal y la depuración biliar de atorvastatina.

Poblaciones Especiales

Ancianos - Las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina son más elevadas (aproximadamente 40% para la $C_{m\acute{a}x}$ y 30% para el ABC) en sujetos de edad avanzada sanos (mayores de 65 años) que en adultos jóvenes. El estudio ACCESS específicamente evaluó pacientes de edad avanzada con respecto al logro de sus metas de tratamiento NCEP. El estudio incluyó 1087 pacientes con menos de 65 años de edad, 815 pacientes con más de 65 años, y 185 pacientes con más de 75 años. No se observaron diferencias en cuanto a seguridad, eficacia ni con respecto a la obtención de las metas de tratamiento para el control de lípidos entre los pacientes de edad avanzada y la población en general.

Niños: En un estudio abierto, de 8 semanas, se trató a niños (de 6 a 17 años de edad) con etapa de Tanner 1 (N=15) y etapa de Tanner ≥ 2 (N=24) con hipercolesterolemia familiar heterocigota y valores iniciales de C-LDL ≥ 4 mmol/L con tabletas masticables de 5 mg o 10 mg o tabletas recubiertas de 10 mg o 20 mg de atorvastatina una vez al día, respectivamente. El peso corporal fue la única covariable significativa de la población de atorvastatina del modelo PK. La depuración oral aparente de la atorvastatina en pacientes pediátricos fue similar a los adultos cuando se escaló alométricamente por el peso corporal. Se observaron disminuciones coherentes en el C-LDL y el CT en el rango de exposiciones de atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina.

Sexo - Las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina en las mujeres difieren de las observadas en los hombres, siendo aproximadamente 20% más elevadas según la $C_{m\acute{a}x}$ y 10% más bajas con base en el ABC. Sin embargo, no se observaron diferencias clínicamente significativas en los efectos sobre los lípidos entre hombres y mujeres.

Insuficiencia Renal - La enfermedad renal no tiene influencia alguna en las concentraciones plasmáticas ni sobre los efectos de la atorvastatina en el control de los lípidos. Por lo tanto, no se requiere efectuar un ajuste de la dosificación en pacientes con disfunción renal (ver sección **4.2. - Posología y Método de Administración**).

Hemodiálisis - Aunque no se han realizado estudios en pacientes con enfermedad renal terminal, no se espera que la hemodiálisis mejore significativamente la depuración de la atorvastatina en razón a que el fármaco se liga intensamente a las proteínas plasmáticas.

Insuficiencia Hepática: Las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina se incrementan de manera considerable (aproximadamente unas 16 veces más la $C_{m\acute{a}x}$ y 11 veces el ABC) en los pacientes con enfermedad hepática provocada por alcoholismo crónico (Child-Pugh Class B) (ver sección **4.3. -**

Contraindicaciones).

Interacciones medicamentosas – A continuación, se resume el efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la farmacocinética de la atorvastatina, así como el efecto de la atorvastatina sobre la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente (consulte la sección 4.4. **Advertencias especiales y precauciones de uso** y la sección 4.5. **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**).

Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la farmacocinética de la atorvastatina

Medicamento administrado conjuntamente y régimen de dosificación	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción del ABC &	Proporción de la C _{máx} &
#Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg QD ^a durante 28 días	8,7	10,7
#Tipranavir 500 mg BID ^b /ritonavir 200 mg BID ^b , 7 días	10 mg, SD ^c	9,4	8,6
#Glecaprevir 400 mg QD ^a /Pibrentasvir 120 mg QD ^a , 7 días	10 mg QD ^a durante 7 días	8,3	22,0
#Telaprevir 750 mg q8h ^f , 10 días	20 mg, SD ^c	7,9	10,6
#Elbasvir 50 mg QD ^a /grazoprevir 200 mg QD ^a , 13 días	10 mg, SD ^c	1,95	4,3
#Boceprevir 800 mg TID ^d , 7 días	40 mg, SD ^c	2,3	2,7
#Simeprevir 150 mg QD ^a , 10 días	40 mg, SD ^c	2,12	1,70
#Lopinavir 400 mg BID ^b /ritonavir 100 mg BID ^b , 14 días	20 mg QD ^a durante 4 días	5,9	4,7
#, †Saquinavir 400 mg BID ^b / ritonavir 400 mg BID ^b , 15 días	40 mg QD ^a durante 4 días	3,9	4,3
#Claritromicina 500 mg BID ^b , 9 días	80 mg QD ^a durante 8 días	4,5	5,4
#Darunavir 300 mg BID ^b /ritonavir 100 mg BID ^b , 9 días	10 mg QD ^a durante 4 días	3,4	2,2
#Itraconazol 200 mg QD ^a , 4 días	40 mg SD ^c	3,3	1,20
#Letermovir 480 mg QD, 10 días ^a	20 mg SD ^c	3,29	2,17
#Fosamprenavir 700 mg BID ^b /ritonavir 100 mg BID ^b , 14 días	10 mg QD ^a durante 4 días	2,5	2,8
#Fosamprenavir 1400 mg BID ^b , 14 días	10 mg QD ^a durante 4 días	2,3	4,0
#Nelfinavir 1250 mg BID ^b , 14 días	10 mg QD ^a durante 28 días	1,74	2,2
#Zumo de toronja, 240 mL QD ^a *	40 mg, SD ^c	1,37	1,16
Diltiazem 240 mg QD ^a , 28 días	40 mg, SD ^c	1,51	1,00
Eritromicina 500 mg QID ^c , 7 días	10 mg, SD ^c	1,33	1,38
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, SD ^c	1,18	0,91
Cimetidina 300 mg QID ^c , 2 semanas	10 mg QD ^a durante 2 semanas	1,00	0,89
Colestipol 10 g BID ^b , 24 semanas	40 mg QD ^a durante 8 semanas	NA	0,74 **

Medicamento administrado conjuntamente y régimen de dosificación	Atorvastatina		
Maalox TC® 30 mL QID ^e , 17 días	10 mg QD ^a durante 15 días	0,66	0,67
Efavirenz 600 mg QD ^a , 14 días	10 mg durante 3 días	0,59	1,01
#Rifampicina 600 mg QD ^a , 7 días (administrada conjuntamente) †	40 mg SD ^c	1,12	2,9
#Rifampicina 600 mg QD ^a , 5 días (dosis separadas) †	40 mg SD ^c	0,20	0,60
#Gemfibrozilo 600 mg BID ^b , 7 días	40 mg SD ^c	1,35	1,00
#Fenofibrato 160 mg QD ^a , 7 días	40 mg SD ^c	1,03	1,02

& Representa la relación de los tratamientos del cociente (medicamento administrado conjuntamente más atorvastatina vs. con atorvastatina solamente).

Puede encontrar el significado clínico en las Secciones 4.4. y 4.5.

* Se ha informado de mayores aumentos del ABC (proporción del ABC hasta 2,5) y/o la C_{máx}. (Proporción de C_{máx} hasta 1,71) con el consumo excesivo de zumo de toronja (≥ 750 mL – 1,2 litros al día).

** Proporción con base en una muestra única que se tomó 8-16 h después de la dosis

† Debido al mecanismo de interacción dual de la rifampicina, se recomienda la administración conjunta simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la demora de la administración de atorvastatina después de la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

‡ La dosis de saquinavir/ritonavir en este estudio no es la dosis clínicamente usada. El aumento de la exposición cuando se utiliza clínicamente atorvastatina es probable que sea mayor que lo observado en este estudio. Por lo tanto, se debe tener precaución y la dosis más baja necesaria debe ser utilizada.

^a Una vez al día

^b Dos veces al día

^c Dosis única

^d Tres veces al día

^e Cuatro veces al día

^f Cada 8 horas

Efecto de la atorvastatina sobre la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente

Atorvastatina	Medicamento administrado conjuntamente y régimen de dosificación	Proporción de	
		ABC ^{&}	la C _{máx} ^{&}
80 mg QD ^a durante 15 días	Antipirina, 600 mg SD ^c	1,03	0,89
80 mg QD ^a durante 10 días	#Digoxina 0,25mg QD ^a , 20 días	1,15	1,20
40 mg QD ^a durante 22 días	Anticonceptivo oral QD ^a , 2 meses - noretindrona 1mg -etinilestradiol 35µg	1,28	1,23
		1,19	1,30
10 mg, SD ^c	Tipranavir 500 mg BID ^b /ritonavir 200 mg BID ^b , 7 días	1,08	0,96
10 mg, QD ^a durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID ^b , 14 días	0,73	0,82
10 mg QD ^a durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID ^b /ritonavir 100 mg BID ^b , 14 días	0,99	0,94

& Representa la relación de los tratamientos (medicamento administrado conjuntamente más atorvastatina vs. con atorvastatina solamente).

Puede ver el significado clínico en la sección 4.5. **Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**

- ^a Una vez al día
^b Dos veces al día
^c Dosis única

5.3 Información sobre Seguridad en Estudios Pre-Clínicos

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad – La atorvastatina no fue carcinogénica en ratas. La dosis máxima utilizada fue 63 veces superior a la dosis máxima de humanos (80 mg/día) calculada con base en los mg/kg de peso corporal y 8 - 16 veces mayor con base en los valores ABC (0-24). En un estudio de dos años realizado con ratones, se observó un incremento en la incidencia de los adenomas hepatocelulares en los machos y de los carcinomas hepatocelulares en las hembras a la dosis máxima utilizada, la cual era 250 veces superior a la dosis más alta para humanos calculada con base en mg/kg de peso corporal. La exposición sistémica fue 6 - 11 veces mayor con base en el ABC (0-24).

Todos los otros fármacos químicamente similares pertenecientes a esta clase han inducido tumores tanto en ratones como en ratas cuando se usan múltiplos de las dosis 12 a 125 veces superiores a las dosis clínicas más elevadas recomendadas para humanos, con base en el cálculo de mg/kg de peso corporal.

La atorvastatina no demostró tener potencial mutagénico ni clastogénico en cuatro estudios *in vitro*, con y sin activación metabólica, como también en un estudio realizado *in vivo*. Dio resultados negativos en la prueba de Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, y en el ensayo de mutación fosforribosiltransferasa (HGPRT, por sus siglas en inglés) en células pulmonares de hamsters chinos. La atorvastatina no produjo incrementos significativos en las aberraciones cromosómicas en el ensayo de células pulmonares de hámster chino realizado *in vitro* y dio resultados negativos en la prueba *in vitro* de micronúcleos de ratones.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o la reproducción en ratas macho que recibieron atorvastatina en dosis hasta de 175 mg/kg/día, como tampoco en ratas hembra que recibieron dosis hasta de 225 mg/kg/día. Estas dosis son 100 - 140 veces superiores a la dosis mínima recomendada para humanos calculada con base en el peso corporal (mg/kg). La atorvastatina no causó efectos adversos sobre el esperma ni sobre los parámetros del semen, como tampoco sobre la histopatología de los órganos reproductivos en perros que recibieron dosis de 10 mg/kg, 40 mg/kg o 120 mg/kg durante dos años.

6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

Carbonato de calcio, celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica, polisorbato 80, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, Opadry Blanco YS-1-7040, emulsión de simeticona.

6.2 Incompatibilidades

No Relevante.

6.3 Período de Validez

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4 Precauciones Especiales para su Almacenamiento

Almacenar a una temperatura no mayor a 30°C.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

6.5 Naturaleza y Contenidos de los Recipientes

Presentaciones comerciales:

Lipitor® 10 mg:

Caja x 1,2,3 blísteres x 10 tabletas c/u + inserto

Caja x 1,2,3,4 blísteres x 7 tabletas recubiertas c/u + inserto

Caja x 3 blísteres x 5 tabletas recubiertas c/u + inserto

Muestra médica: Caja x 1 blíster x 2 tabletas recubiertas + inserto

Lipitor® 20 mg:

Caja x 1,2,3 blísteres x 10 tabletas c/u + inserto

Caja x 1,2,3,4 blísteres x 7 tabletas recubiertas c/u + inserto

Caja x 3 blísteres x 5 tabletas recubiertas c/u + inserto

Muestra médica: Caja x 1 blíster x 2 tabletas recubiertas + inserto

Lipitor® 40 mg:

Caja x 3 blíster x 10 tabletas recubiertas c/u + inserto

Muestra médica: Caja x 1 blíster x 2 tabletas recubiertas + inserto

Lipitor® 80 mg:

Caja x 1 blíster x 10 tabletas recubiertas c/u + inserto

Muestra médica: Caja x 1 blíster x 2 tabletas recubiertas + inserto

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones

Ninguna instrucción especial.

Fabricado por: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico

Importado y distribuido por: Pfizer Cía. Ltda., Quito – Ecuador

Basado en Documento de Producto v21.0 del 15 de Diciembre del 2020

Título del documento del producto: Atorvastatina cálcica

Versión No.: 21.0

Fecha efectiva: 15 de Diciembre del 2020

Reemplaza a: 24 de Enero del 2020