



LIPITOR®
(Atorvastatina)
Tabletas recubiertas

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

LIPITOR 10 mg Tabletas recubiertas
LIPITOR 20 mg Tabletas recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta de LIPITOR 10 mg y 20 mg contiene:
Atorvastatina cálcica* equivalente a 10 mg y 20 mg, respectivamente.
*Atorvastatina cálcica Cristalina Tipo I

Excipiente(s)

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 15.1

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

4. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta recubierta

5. INDICACIONES Y USOS

La terapia con agentes que alteran los lípidos debe ser sólo un componente de intervención de factor de riesgo múltiple en individuos con riesgo incrementado significativamente para enfermedad vascular aterosclerótica debido a hipercolesterolemia. La terapia con el fármaco es recomendada como un adyuvante a la dieta cuando la respuesta a una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol y otras medidas no farmacológicas solas han sido inadecuadas. En pacientes con enfermedad coronaria cardíaca (CHD) o factores de riesgo múltiple por enfermedad coronaria cardíaca (CHD), LIPITOR puede ser iniciado simultáneamente con la dieta.

5.1 Prevención de Enfermedad Cardiovascular en Adultos

En pacientes adultos sin enfermedad cardíaca coronaria clínicamente evidente, pero con factores de riesgo múltiple para enfermedad cardíaca coronaria tal como la edad, tabaquismo, hipertensión, HDL-C bajo, o con historia familiar de enfermedad cardíaca coronaria temprana, LIPITOR está indicado para:

- Reducir el riesgo de infarto al miocardio
- Reducir el riesgo de accidente cerebro vascular
- Reducir el riesgo para procedimientos de revascularización y angina.

En pacientes adultos con diabetes tipo 2, y sin enfermedad cardíaca coronaria clínicamente evidente, pero con factores de riesgo múltiple para enfermedad cardíaca coronaria tal como retinopatía, albuminuria, tabaquismo, o hipertensión, LIPITOR está indicado para:

- Reducir el riesgo de infarto al miocardio
- Reducir el riesgo de accidente cerebro vascular

En pacientes adultos con enfermedad cardíaca coronaria clínicamente evidente, LIPITOR está indicado para:

- Reducir el riesgo de infarto al miocardio no fatal
- Reducir el riesgo de accidente cerebro vascular fatal y no-fatal
- Reducir el riesgo para procedimientos de revascularización
- Reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva (CHF)

- Reducir el riesgo de angina

5.2 Hiperlipidemia

LIPITOR está indicado:

- Como un adyuvante a la dieta para reducir los niveles elevados de C-total, LDL-C, niveles de Apo B, y TG y para incrementar el HDL-C en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigoto familiar y no familiar) y dislipidemias mixtas (*Fredrickson* Tipos IIa y IIb);
- Como un adyuvante a la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con niveles séricos elevados de TG (*Fredrickson* Tipo IV);
- Para el tratamiento de pacientes adultos con disbetalipoproteinemia primaria (*Fredrickson* Tipo III) quienes no responden adecuadamente a la dieta;
- Para reducir el C-total y LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia homocigota familiar (HFHo) como un adyuvante a otros tratamientos reductores de lípidos (ejemplo, aféresis LDL) o si tales tratamientos no están disponibles;
- Como un adyuvante a la dieta para reducir el C-total, LDL-C, y los niveles de Apo B en pacientes pediátricos, de 10 años a 17 años de edad, con hipercolesterolemia heterocigoto familiar (HFHe) si después de un ensayo adecuado de terapia de dieta los siguientes hallazgos están presentes:
 - a. LDL-C se mantiene ≥ 190 mg/dL o
 - b. LDL-C se mantiene ≥ 160 mg/dL y:
 - Hay una historia familiar positiva de enfermedad cardiovascular prematura o
 - Dos o más factores diferentes de riesgo para la enfermedad cardiovascular (CVD) que están presentes en el paciente pediátrico

5.3 Limitaciones de Uso

LIPITOR no ha sido estudiado en condiciones donde la principal anomalía de la lipoproteína es la elevación de quilomicrones (*Fredrickson* Tipos I y V).

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Hiperlipidemia y Dislipidemia Mixta

La dosis de inicio recomendada de LIPITOR es 10 o 20 mg una vez al día. Pacientes quienes requieren una gran reducción en LDL-C (más que 45%) puede ser iniciada a 40 mg una vez al día. El rango de dosis de LIPITOR es 10 a 80 mg una vez al día. LIPITOR puede ser administrado como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos. La dosis de inicio y las dosis de mantenimiento de LIPITOR deben ser individualizadas de acuerdo a las características del paciente tales como el objetivo de la terapia y la respuesta. Después de la iniciación y/o bajo titulación de LIPITOR, los niveles de los lípidos deben ser analizados dentro de 2 a 4 semanas y la dosis ajustada adecuadamente.

6.2 Hipercolesterolemia Heterocigoto Familiar en Pacientes Pediátricos (10 años a 17 años de edad)

La dosis de inicio recomendada de LIPITOR es 10 mg/día; el rango de dosis habitual es 10 a 20 mg por vía oral una vez al día. Las dosis deben ser individualizadas de acuerdo al objetivo recomendado de la terapia [*ver Indicaciones y Usos (5.2) y Farmacología Clínica (13)*]. Los ajustes deben ser hechos en intervalos de 4 semanas o más.

6.3 Hipercolesterolemia Homocigota Familiar

La dosis de LIPITOR en pacientes con HFHo es de 10 a 80 mg diarios. LIPITOR debe ser usado como un adyuvante a otros tratamientos reductores de lípidos (ejemplo, aféresis LDL) en estos pacientes o si tales tratamientos no están disponibles.

6.4 Terapia Concomitante Reductora de Lípidos

LIPITOR puede ser usado con resinas del ácido biliar. La combinación de los inhibidores de la reductasa HMG-CoA (estatinas) y fibratos deben generalmente ser usados con precaución [*ver Advertencias y Precauciones (8.1) e*

Interacciones Medicamentosas (10)].

6.5 Dosis en Pacientes con Deterioro Renal

La enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción del LDL-C del LIPITOR; así, los ajustes de la dosis en pacientes con disfunción renal no son necesarios [*ver Advertencias y Precauciones (8.1) y Farmacología Clínica (13.3)*].

6.6 Dosis en Pacientes que toman Ciclosporina, Claritromicina, Itraconazol, o ciertos inhibidores de proteasas

En pacientes que toman ciclosporina o inhibidores de la proteasa del VIH (tipranavir con ritonavir) o el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C (telaprevir), se debe evitar la terapia con LIPITOR. En los pacientes con VIH que toman lopinavir con ritonavir, se debe tener precaución cuando se prescriba LIPITOR y emplear la dosis más baja necesaria. En pacientes que toman claritromicina, itraconazol, o en pacientes con HIV que toman una combinación de saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, o fosamprenavir más ritonavir, la terapia de LIPITOR se debe limitar a 20 mg, y la evaluación clínica apropiada es recomendada para asegurar que la dosis más baja necesaria de LIPITOR sea empleada. En los paciente que toman el inhibidor de proteasas para VIH nelfinavir o el inhibidor de proteasas para hepatitis C boceprevir, la terapia con LIPITOR se debe limitar a 40 mg, y se recomienda una evaluación clínica adecuada para asegurar que la dosis más baja necesaria de LIPITOR es empleada [*ver Advertencias y Precauciones (8.1) e Interacciones Medicamentosas (10)*].

7. CONTRAINDICACIONES

- **Enfermedad hepática activa, la cual puede incluir elevaciones persistentes sin causa conocida en niveles de transaminasas hepáticas.**
- **Hipersensibilidad a algún componente de éste medicamento**
- **Embarazo** [*ver Uso en Poblaciones Específicas (11.1)*]
- **Madres en lactancia** [*ver Uso en Poblaciones Específicas (11.2)*]

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Músculo Esquelético

Casos raros de rabdomiólisis con falla renal aguda secundaria a mioglobinuria han sido reportados con LIPITOR y con otros fármacos en ésta clase. Una historia de deterioro renal puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiólisis. Tales pacientes ameritan un monitoreo más cercano para efectos en el músculo esquelético.

Atorvastatina, similar a otras estatinas, ocasionalmente causa miopatía, definida como dolor muscular o debilidad muscular en conjunción con incrementos en los valores de creatina fosfoquinasa (CPK) >10 veces ULN. El uso concomitante de dosis más altas de atorvastatina con ciertos fármacos tales como ciclosporina y potentes inhibidores del CYP3A4 (ejemplo, claritromicina, itraconazol, e inhibidores de la proteasa de VIH) incrementa el riesgo de miopatía/rabdomiólisis.

Se han notificado casos raros de miopatía necrotizante inmunológicamente mediada (IMNM), una miopatía autoinmune asociada con el uso de la estatina. IMNM es caracterizada por: debilidad muscular proximal y creatina quinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatina; biopsia muscular mostrando miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejora con agentes inmunosupresores.

La miopatía debe ser considerada en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad muscular o debilidad, y/o elevaciones marcadas de CPK. Los pacientes deben ser avisados de reportar prontamente dolor muscular inexplicado, sensibilidad, o debilidad, particularmente si está acompañada con malestar o fiebre o si los signos y síntomas musculares persisten después de discontinuar el uso de LIPITOR. La terapia de LIPITOR debe ser discontinuada si niveles marcadamente elevados de CPK ocurren o si se diagnostica o sospecha miopatía.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con medicamentos de ésta clase aumenta con la administración concurrente

de ciclosporina, derivados del ácido fibrico, eritromicina, claritromicina, telaprevir inhibidor de la proteasa de la Hepatitis C, combinación de inhibidores de la proteasa de VIH, incluyendo saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, tipranavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, y fosamprenavir más ritonavir, niacina, o antifúngicos azoles. Los médicos que consideran la terapia combinada con LIPITOR y derivados del ácido fibrico, eritromicina, claritromicina, una combinación de saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, o fosamprenavir más ritonavir, antifúngicos azoles, o dosis de niacina modificadora de lípidos deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y deben controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de dolor muscular, sensibilidad, o debilidad, particularmente durante los meses iniciales de terapia y durante cualquier período de ajuste de dosificación ascendente de cualquiera de los fármacos. Dosis iniciales más bajas y de mantenimiento de atorvastatina deben ser consideradas cuando se tome concomitantemente con los fármacos ya mencionadas [ver *Interacciones Medicamentosas (10)*]. Las determinaciones periódicas de creatina fosfoquinasa (CPK) pueden ser consideradas en tales situaciones, pero no es seguro que tal monitoreo prevenga la ocurrencia de miopatía severa.

Recomendaciones de prescripción para agentes interactivos son resumidas en la Tabla 1 [ver *Dosis y Administración (6.6)*, *Interacciones Medicamentosas (10)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

Tabla 1. Interacciones de los Fármacos Asociados con Riesgo Incrementado de Miopatía/ Rbdomiólisis

Agentes Interactivos	Recomendaciones de Prescripción
Ciclosporina, Inhibidores de la proteasa VIH (tipranavir más ritonavir), inhibidores de la proteasa C (telaprevir)	Evitar atorvastatina
Inhibidores de la proteasa HIV (lopinavir más ritonavir)	Usar con precaución y a bajas dosis de ser necesario.
Claritromicina, itraconazol, inhibidores de proteasa VIH (saquinavir más ritonavir*, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir más ritonavir)	No exceder de 20 mg de atorvastatina diaria.
Inhibidores de la proteasa VIH (nelfinavir), inhibidores de la proteasa de la Hepatitis C (boceprevir)	No exceder de 40 mg de atorvastatina diaria.

* Usar con precaución y a bajas dosis de ser necesario (13.3)

Los casos de miopatía, incluyendo rbdomiólisis, se han reportado con atorvastatina co-administrado con colchicina, y se debe tener precaución cuando se prescriba la atorvastatina con colchicina [véase *Interacciones medicamentosas (10.11)*].

La terapia de LIPITOR debe ser temporalmente detenida o discontinuada en cualquier paciente con una condición seria, aguda sugestiva de una miopatía o teniendo un factor de riesgo que predispone al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rbdomiólisis (ejemplo, infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, desórdenes metabólico severo, endocrino y de electrolitos, y convulsiones descontroladas).

8.2 Disfunción Hepática

Las estatinas, similar a algunas otras terapias de reductores de lípidos, han sido asociadas con anomalías bioquímicas de la función hepática. **Elevaciones persistentes (>3 veces el límite superior de normal [ULN] ocurriendo en 2 o más ocasiones) en transaminasas séricas ocurrió en el 0.7% de pacientes quienes recibieron LIPITOR en estudios clínicos. La incidencia de éstas anomalías fue de 0.2%, 0.2%, 0.6%, y 2.3% para 10, 20, 40, y 80 mg, respectivamente.**

Un paciente en estudios clínicos desarrolló ictericia. Incrementos en los ensayos de función hepática (LFT) en otros pacientes no fueron asociados con ictericia u otros signos clínicos o síntomas. Bajo la reducción de dosis, interrupción del fármaco, o discontinuación, los niveles de transaminasas retornaron a los niveles o cerca a los niveles del pre-

tratamiento sin secuelas. Dieciocho de 30 pacientes con elevaciones de LFT persistente continuaron el tratamiento con una dosis reducida de LIPITOR.

Se recomienda que las pruebas de enzimas hepáticas deban ser obtenidas antes de iniciar el tratamiento con LIPITOR y repetirlo como este clínicamente indicado. Ha habido pocos informes posteriores de insuficiencia hepática mortal y no mortal en pacientes que toman estatinas, como atorvastatina. Si ocurre lesión hepática grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con LIPITOR, interrumpir rápidamente la terapia. Si una etiología alternativa no es encontrada, no reiniciar con LIPITOR.

LIPITOR debe ser usado con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen una historia de enfermedad hepática. Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes sin causa conocida de transaminasas son contraindicaciones para el uso de LIPITOR [ver *Contraindicaciones (7)*].

8.3 Función Endocrina

Los aumentos en los niveles de HbA1c y de glucosa en suero en ayunas han sido reportados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo LIPITOR.

Las estatinas interfieren con la síntesis del colesterol y teóricamente podrían mitigar la producción de esteroides suprarrenales y/o gonadales. Estudios clínicos han demostrado que LIPITOR no reduce la concentración basal de cortisol en plasma o deterioro de la reserva adrenal. Los efectos de las estatinas sobre la fertilidad masculina no han sido estudiados en un número adecuado de pacientes. Los efectos, si los hubiera, en el eje pituitaria-gonadal en mujeres pre-menopáusicas son desconocidos. Se debe tener precaución si una estatina se administra concomitantemente con fármacos que pueden disminuir los niveles o la actividad de hormonas esteroides endógenos, tales como ketoconazol, espironolactona, y cimetidina.

8.4 Toxicidad del SNC (Sistema Nervioso Central)

La hemorragia cerebral fue vista en una perra tratada por 3 meses a 120 mg/kg/día. Hemorragia cerebral y vacuolización del nervio óptico fueron vistos en otra perra que fue sacrificada en estado moribunda después de 11 semanas de dosis escalonadas a 280 mg/kg/día. La dosis 120 mg/kg resultó en una exposición sistémica aproximadamente 16 veces el área plasmático humano bajo la curva (AUC, 0-24 horas) basada en la dosis humana máxima de 80 mg/día. Una única convulsión tónica fue vista en cada uno de los 2 perros (uno tratado con 10 mg/kg/día y otro con 120 mg/kg/día) en un estudio de 2 años. Ninguna lesión al SNC ha sido observada en ratones después del tratamiento crónico por hasta 2 años a dosis de hasta 400 mg/kg/día o en ratas a dosis hasta de 100 mg/kg/día. Estas dosis fueron de 6 a 11 veces (ratones) y 8 a 16 veces (ratas) el AUC humano (0-24) basada en la dosis humana máxima recomendada de 80 mg/día.

Lesiones vasculares del SNC, caracterizadas por hemorragias perivascular, edema, e infiltración celular mononuclear de espacios perivasculares, han sido observados en perros tratados con otros miembros de ésta clase. Un fármaco químicamente similar en ésta clase produjo degeneración del nervio óptico (degeneración Wallerian de fibras retinogénicas) en perros clínicamente normales en una manera de dosis dependiente en una dosis que produjo niveles plasmáticos del fármaco aproximadamente de 30 veces más alto que el nivel promedio del fármaco en humanos tomando la dosis recomendada más alta.

8.5 Uso en Pacientes con Accidente Cerebro Vascular (ACV) Reciente o Ataque Isquémico Transitorio (TIA).

En un análisis post-hoc del estudio de la Prevención del ACV por Reducción Agresiva en los Niveles de Colesterol (SPARCL) donde fue administrado LIPITOR 80 mg vs. placebo en 4,731 pacientes sin CHD quienes tuvieron un ACV o TIA dentro del precedente de 6 meses, una incidencia más alta de ACV hemorrágico fue visto en el grupo de LIPITOR 80 mg comparado a placebo (55, 2.3% atorvastatina vs. 33, 1.4% placebo; HR: 1.68, 95% CI: 1.09, 2.59; p=0.0168). La incidencia de ACV hemorrágico fatal fue similar a través de los grupos de tratamiento (17 vs. 18 para los grupos de atorvastatina y placebo, respectivamente). La incidencia de ACV hemorrágico no fatal fue significativamente más alto en el grupo de atorvastatina (38, 1.6%) comparado al grupo de placebo (16, 0.7%). Algunas características en estado basal, incluyendo ACV hemorrágico y lacunar en la entrada al estudio, fueron asociadas con una más alta incidencia de ACV hemorrágico en el grupo de atorvastatina [ver *Reacciones Adversas (9.1)*].

9. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias son discutidas en mayor detalle en otras secciones del etiquetado:

Rabdomiólisis y miopatía [ver Advertencias y Precauciones (8.1)]

Anormalidades de enzimas hepáticas [ver Advertencias y Precauciones (8.2)]

9.1 Experiencias en Ensayos Clínicos

Como los ensayos clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparadas a las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y no puede reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

En la base de datos de estudios clínicos controlados con placebo de LIPITOR de 16,066 pacientes (8755 LIPITOR vs. 7311 placebo; de rango de edad de 10–93 años, 39% mujeres, 91% caucásicas, 3% de raza negra, 2% asiáticos, 4% otros) con un tratamiento de 53 semanas de duración media, 9.7% de pacientes con LIPITOR y 9.5% de pacientes con placebo discontinuaron debido a reacciones adversas independientemente de la causalidad. Las cinco reacciones adversas más comunes en pacientes tratados con LIPITOR que llevó a la discontinuación del tratamiento y ocurrió en una tasa mayor que la del placebo fueron: mialgia (0.7%), diarrea (0.5%), náusea (0.4%), incremento de alanina aminotransferasa (0.4%), e incremento de la enzima hepática (0.4%).

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas (incidencia $\geq 2\%$ y mayor que placebo) independientemente de la causalidad, en pacientes tratados con LIPITOR en estudios controlados con placebo (n=8755) fueron: nasofaringitis (8.3%), artralgia (6.9%), diarrea (6.8%), dolor en extremidades (6.0%), e infección del tracto urinario (5.7%).

La Tabla 2 resume la frecuencia de reacciones adversas clínicas, independientemente de la causalidad, reportadas en $\geq 2\%$ y en una tasa mayor que placebo en pacientes tratados con LIPITOR (n=8755), de diecisiete estudios controlados con placebo.

Tabla 2. Reacciones adversas clínicas que ocurren en $\geq 2\%$ en pacientes tratados con alguna dosis de LIPITOR y en una incidencia mayor que placebo independientemente de la causalidad (% de pacientes).

Reacción Adversa*	Alguna dosis N=8755	10 mg N=3908	20 mg N=188	40 mg N=604	80 mg N=4055	Placebo N=7311
Nasofaringitis	8.3	12.9	5.3	7.0	4.2	8.2
Artralgia	6.9	8.9	11.7	10.6	4.3	6.5
Diarrea	6.8	7.3	6.4	14.1	5.2	6.3
Dolor extremidades	6.0	8.5	3.7	9.3	3.1	5.9
Infección del tracto urinario	5.7	6.9	6.4	8.0	4.1	5.6
Dispepsia	4.7	5.9	3.2	6.0	3.3	4.3
Náusea	4.0	3.7	3.7	7.1	3.8	3.5
Dolor Musculoquelético	3.8	5.2	3.2	5.1	2.3	3.6
Espasmos Muscular	3.6	4.6	4.8	5.1	2.4	3.0
Mialgia	3.5	3.6	5.9	8.4	2.7	3.1
Insomnio	3.0	2.8	1.1	5.3	2.8	2.9
Dolor faringolaríngeo	2.3	3.9	1.6	2.8	0.7	2.1

*Reacción Adversa $\geq 2\%$ en cualquier dosis mayor que placebo

Otras reacciones adversas reportadas en estudios controlados por placebo incluyen:

Cuerpo como un todo: malestar, pirexia; *Sistema digestivo:* malestar abdominal, eructos, flatulencia, hepatitis, colestasis; *Sistema musculoesquelético:* dolor musculoesquelético, fatiga muscular, dolor de cuello, hinchazón de articulaciones; *Sistema metabólico y nutricional:* incremento de transaminasas, ensayo de función hepática anormal, incremento de fosfatasa alcalina en sangre, incremento de creatina fosfoquinasa, hiperglicemia; *Sistema nervioso:* pesadillas; *Sistema respiratorio:* epistaxis; *Piel y apéndices cutáneos:* urticaria; *Sentidos especiales:* visión borrosa, zumbidos de oídos; *Sistema urogenital:* glóbulos blancos positivos en orina.

Estudio Anglo-Escandinavo de Resultados Cardíacos (ASCOT)

En ASCOT se involucró a 10,305 participantes (rango de edad 40-80 años, 19% mujeres; 94.6% caucásicos, 2.6% africanos, 1.5% sur asiáticos, 1.3% mixtos/otros) tratados con LIPITOR 10 mg diariamente (n=5,168) o placebo (n=5,137), el perfil de seguridad y tolerabilidad del grupo tratado con LIPITOR fue comparable al del grupo tratado con placebo durante una media de 3.3 años de seguimiento.

Estudio Colaborativo de Atorvastatina en Diabetes (CARDS)

En CARDS donde participaron 2,838 pacientes (rango de edad 39-77 años, 32% mujeres; 94.3% caucásicos, 2.4% sur asiáticos, 2.3% afro-Caribeños, 1.0% otros) con diabetes tipo 2 tratados con LIPITOR 10 mg al día (n=1,428) o placebo (n=1,410), no hubo diferencia en la frecuencia global de las reacciones adversas o reacciones adversas serias entre los grupos de tratamiento durante una media de seguimiento de 3.9 años. Ningún caso de rhabdomiólisis fue reportado.

Estudio Tratando Nuevos Objetivos (TNT)

En TNT donde participaron 10,001 pacientes (rango de edad 29-78 años, 19% mujeres; 94.1% caucásicos, 2.9% de raza negra, 1.0% asiáticos, 2.0% otros) con CHD clínicamente evidente tratados con LIPITOR 10 mg al día (n=5006) o LIPITOR 80 mg al día (n=4995), hubo más reacciones adversas serias y discontinuación debido a las reacciones adversas en el grupo de alta dosis de atorvastatina (92, 1.8%; 497, 9.9%, respectivamente) comparado al grupo de baja dosis (69, 1.4%; 404, 8.1%, respectivamente) durante un seguimiento medio de 4.9 años. Elevaciones persistentes de transaminasas (≥ 3 x ULN dos veces dentro de 4-10 días) ocurrió en 62 (1.3%) individuos con atorvastatina 80 mg y en nueve (0.2%) individuos con atorvastatina 10 mg. Elevaciones de CK (≥ 10 x ULN) fueron bajas globalmente, pero fueron más altas en el grupo de tratamiento de dosis alta de atorvastatina (13, 0.3%) comparadas al grupo de atorvastatina de dosis baja (6, 0.1%).

Estudio de Reducción Incremental en Criterios de Valoración Mediante la Reducción Agresiva en los Niveles de Lípidos (IDEAL)

En IDEAL participaron 8,888 pacientes (rango de edad 26-80 años, 19% mujeres; 99.3% caucásicos, 0.4% asiáticos, 0.3% raza negra, 0.04% otros) tratados con LIPITOR 80 mg/día (n=4439) o simvastatina 20-40 mg al día (n=4449), no hubo diferencias en la frecuencia global de las reacciones adversas o reacciones adversas serias entre los grupos de tratamiento durante una media de seguimiento de 4.8 años.

Prevención de Accidente Cerebrovascular Mediante la Reducción Agresiva en Niveles de Colesterol (SPARCL)

En SPARCL donde participaron 4731 pacientes (rango de edad 21-92 años, 40% mujeres; 93.3% caucásicos, 3.0% raza negra, 0.6% asiáticos, 3.1% otros) sin CHD clínicamente evidente pero con ACV o ataque isquémico transitorio (TIA) dentro de los 6 meses previos tratados con LIPITOR 80 mg (n=2365) o placebo (n=2366) para una media de seguimiento de 4.9 años, hubo una incidencia más alta de elevaciones persistentes de transaminasas hepáticas (≥ 3 x ULN dos veces dentro de 4-10 días) en el grupo de atorvastatina (0.9%) comparado al del placebo (0.1%). Elevaciones de CK (>10 x ULN) fueron raras, pero fueron más altas en el grupo de atorvastatina (0.1%) comparado al del placebo (0.0%). Diabetes fue reportada como una reacción adversa en 144 participantes (6.1%) en el grupo de atorvastatina y 89 participantes (3.8%) en el grupo de placebo [ver Advertencias y Precauciones (8.5)].

En un análisis post-hoc, LIPITOR 80 mg redujo la incidencia de ACV isquémico (218/2365, 9.2% vs. 274/2366, 11.6%) e incrementó la incidencia de ACV hemorrágico (55/2365, 2.3% vs. 33/2366, 1.4%) comparado a placebo. La incidencia de ACV hemorrágico fatal fue similar entre los grupos (17 LIPITOR vs. 18 placebo). La incidencia de ACV hemorrágico no fatal fue significativamente mayor en el grupo de atorvastatina (38 ACV hemorrágico no-fatal) comparado al grupo de placebo (16 ACV hemorrágico no-fatal). Sujetos quienes ingresaron al estudio con un ACV hemorrágico parecieron estar en un riesgo incrementado para ACV hemorrágico [7 (16%) LIPITOR vs. 2 (4%) placebo].

No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para todas las causas de mortalidad: 216 (9.1%) en el grupo de LIPITOR 80 mg/día vs. 211 (8.9%) en el grupo de placebo. Las proporciones de sujetos quienes experimentaron muerte cardiovascular fueron numéricamente más pequeñas en el grupo de LIPITOR 80 mg (3.3%) que en el grupo de placebo (4.1%). Las proporciones de sujetos quienes experimentaron muerte no-cardiovascular fueron numéricamente más grandes en el grupo de LIPITOR 80 mg (5.0%) que en el grupo de placebo (4.0%).

Reacciones Adversas de Estudios Clínicos de LIPITOR en Pacientes Pediátricos

En un estudio controlado de 26 semanas en niños y niñas postmenárquicas con HFHe (de 10 años a 17 años) (n=140, 31% mujeres, 92% caucásicos, 1.6% de raza negra, 1.6% asiáticos, 4.8% otros), el perfil de tolerabilidad y seguridad de LIPITOR 10 a 20 mg diarios, como complemento de la dieta para reducir los niveles de colesterol total, LDL-C y apo B, fue generalmente similar al del placebo [ver *Uso en Poblaciones Especiales (11.4)*].

9.2 Experiencia Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-aprobación de LIPITOR. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del fármaco.

Las reacciones adversas asociadas con la terapia de LIPITOR reportadas desde la introducción al mercado, que no están listadas arriba, independientemente de la evaluación de la causalidad, incluyen las siguientes: anafilaxia, edema angioneurótico, prurito bulloso (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica), rabdomiólisis, miositis, fatiga, ruptura de tendón, insuficiencia hepática fatal y no fatal, vértigo, depresión, neuropatía periférica, pancreatitis y enfermedad pulmonar intersticial.

Se han notificado casos raros de miopatía necrotizante inmunológicamente mediada, miopatía asociada con el uso de estatinas [ver *Advertencias y Precauciones (8.1)*].

Ha habido pocos informes posteriores de deterioro cognitivo (por ejemplo, pérdida de la memoria, olvido, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas. Estas cuestiones cognitivas se han reportado para todas las estatinas. Los reportes suelen ser poco serios, y reversible al suspender las estatinas, con tiempos variables a comienzo de los síntomas (1 día al año) y la resolución de los síntomas (mediana de 3 semanas).

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con estatinas esta incrementado con la administración concurrente de los derivados del ácido fibríco, dosis de niacina modificadoras de lípidos, ciclosporina, o potentes inhibidores del CYP3A4 (ejemplo, claritromicina, inhibidores proteasa VIH, e itraconazol) [ver *Advertencias y Precauciones (8.1)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

10.1 Potentes inhibidores del CYP 3A4

LIPITOR es metabolizado por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de LIPITOR con potentes inhibidores de CYP 3A4 pueden conducir a aumentos en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. La extensión de la interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto en CYP 3A4.

Claritromicina

El AUC de atorvastatina fue significativamente incrementado con la administración concomitante de LIPITOR 80 mg con claritromicina (500 mg dos veces al día) comparada a la de LIPITOR sólo [ver *Farmacología Clínica (13.3)*]. Por lo tanto, en pacientes tomando claritromicina, debe tenerse precaución cuando la dosis de LIPITOR exceda los 20 mg [ver *Dosis y Administración (6.6)* y *Advertencias y Precauciones (8.1)*].

Combinación de Inhibidores de la Proteasa

El AUC de atorvastatina fue incrementada significativamente con la administración concomitante de LIPITOR con varias combinaciones de inhibidores de la proteasa de VIH, así como con los inhibidores de la proteasa de la hepatitis C telaprevir, comparado a la de LIPITOR sólo [ver *Farmacología Clínica (13.3)*]. Por lo tanto, en pacientes tomando inhibidores de proteasa de VIH tipranavir más ritonavir, o inhibidores de la proteasa de la hepatitis C telaprevir, debe evitarse el uso concomitante de LIPITOR. En pacientes que toman inhibidores de la proteasa de VIH lopinavir más ritonavir debe tomarse precaución cuando se prescriba LIPITOR y utilizarse la menor dosis necesaria. En pacientes que toman inhibidores de la proteasa de VIH saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, o fosamprenavir más ritonavir, la dosis de LIPITOR no debe exceder de 20 mg y debe ser usado con precaución [ver

Dosis y Administración (6.6) y Advertencias y Precauciones (8.1)]. En pacientes que toman el inhibidor de las proteasas para VIH nelfinavir o el inhibidor de las proteasas para la hepatitis C boceprevir, la dosis de LIPITOR no debe exceder los 40 mg y se recomienda una estrecha monitorización clínica.

Itraconazol

El AUC de atorvastatina fue incrementada significativamente con la administración concomitante de LIPITOR 40 mg e itraconazol 200 mg [*ver Farmacología Clínica (13.3)*]. Por lo tanto, en pacientes tomando itraconazol, debe tomarse precaución cuando la dosis de LIPITOR exceda los 20 mg [*ver Dosis y Administración (6.6) y Advertencias y Precauciones (8.1)*].

10.2 Jugo de Toronja

Contiene uno o más componentes que inhiben el CYP 3A4 y puede incrementar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con el consumo excesivo del jugo de toronjas (>1.2 litros por día).

10.3 Ciclosporina

La atorvastatina y los metabolitos de la atorvastatina son sustratos del transportador OATP1B1. Los inhibidores de la OATP1B1 (ejemplo, ciclosporina) pueden incrementar la biodisponibilidad de atorvastatina. El AUC de atorvastatina fue incrementada significativamente con la administración concomitante de LIPITOR 10 mg y ciclosporina 5.2 mg/kg/día comparada a la de LIPITOR sólo [*ver Farmacología Clínica (13.3)*]. La coadministración de LIPITOR con ciclosporina debe evitarse [*ver Advertencias y Precauciones (8.1)*].

10.4 Gemfibrozilo

Debido a un mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis cuando la HMG-CoA reductasa se administra conjuntamente con gemfibrozilo, la administración concomitante de LIPITOR con gemfibrozilo debe evitarse [*ver Advertencias y Precauciones (8.1)*].

10.5 Otros Fibratos

Debido a que se sabe que el riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa aumenta con la administración concomitante de otros fibratos, LIPITOR se debe administrar con precaución cuando se utiliza de forma concomitante con otros fibratos [*ver Advertencias y Precauciones (8.1)*].

10.6 Niacina

El riesgo de efectos sobre el músculo esquelético puede aumentar cuando LIPITOR se usa en combinación con niacina; una reducción de la dosis de LIPITOR debe considerarse en este contexto [*ver Advertencias y Precauciones (8.1)*].

10.7 Rifampicina u otro Inductor del Citocromo P450 3A4

La administración concomitante de LIPITOR con inductores del citocromo P450 3A4 (ejemplo, efavirenz, rifampicina) puede conducir a reducciones variables en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de rifampicina, la co-administración simultánea de LIPITOR con rifampicina es recomendada, como administración retrasada de LIPITOR después de la administración de rifampicina ha sido asociada con una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

10.8 Digoxina

Cuando múltiples dosis de LIPITOR y digoxina fueron co-administradas, concentraciones de digoxina plasmática en estado estable incrementaron por aproximadamente 20%. Los pacientes tomando digoxina deben ser monitoreados apropiadamente.

10.9 Anticonceptivos Orales

La co-administración de LIPITOR y un anticonceptivo oral incrementó los valores del AUC para noretindrona y etinil estradiol [ver *Farmacología Clínica (13.3)*]. Estos incrementos deben ser considerados cuando se seleccione un anticonceptivo oral para una mujer tomando LIPITOR.

10.10 Warfarina

LIPITOR no tiene efecto clínicamente significativo en el tiempo de protrombina cuando es administrado a pacientes recibiendo tratamiento crónico de warfarina.

10.11 Colchicina

Se han reportado casos de miopatía, incluyendo rhabdomiólisis cuando atorvastatina se co-administró conjuntamente con colchicina, y se debe tener precaución cuando se prescriba la atorvastatina con colchicina.

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Resumen del riesgo

LIPITOR está contraindicado para su uso en mujeres embarazadas, ya que no se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas y no hay ningún beneficio aparente de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo. Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa reducen la síntesis de colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, LIPITOR puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. LIPITOR debe interrumpirse tan pronto como se reconozca el embarazo [ver *Contraindicaciones (7)*]. Los datos publicados limitados sobre el uso de atorvastatina son insuficientes para determinar un riesgo asociado a fármacos de malformaciones congénitas o abortos espontáneos mayores. En estudios de reproducción animal en ratas y conejos no hubo evidencia de toxicidad embriofetal o malformaciones congénitas a dosis de hasta 30 y 20 veces, respectivamente, la exposición humana a la dosis humana máxima recomendada (MRHD) de 80 mg, basada en la superficie del cuerpo (mg/m^2). En ratas a las que se administró atorvastatina durante la gestación y la lactancia, se observó un crecimiento y desarrollo postnatal disminuidos a dosis ≥ 6 veces mayores que el MRHD (ver *Datos*).

Se desconoce el riesgo inicial estimado de malformaciones congénitas graves y abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo inicial estimado de malformaciones congénitas y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Datos

Datos Humanos

Los datos limitados publicados sobre la atorvastatina cálcica a partir de estudios observacionales, metaanálisis e informes de casos no han mostrado un mayor riesgo de malformaciones congénitas mayores o abortos espontáneos. Se han recibido informes raros de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos seguidos prospectivamente en mujeres expuestas a simvastatina o lovastatina, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos, y muertes del feto/alumbramiento de un mortinato no excedieron lo que se esperaba en la población general. El número de casos es adecuado para excluir un aumento de tres a cuatro veces en las anomalías congénitas sobre la incidencia de base. En el 89% de los embarazos prospectivamente seguidos, el tratamiento con fármacos se inició antes del embarazo y se interrumpió en algún momento del primer trimestre cuando el embarazo fue identificado.

Datos en Animales

La atorvastatina cruza la placenta de la rata y alcanza un nivel en el hígado del feto equivalente al del plasma materno. La atorvastatina se administró a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis a dosis orales de hasta 300 mg/kg/día y 100 mg/kg/día, respectivamente. La atorvastatina no fue teratogénico en ratas en dosis de hasta 300 mg/kg/día o en conejos a dosis de hasta 100 mg/kg/día. Estas dosis resultaron en múltiplos de alrededor de 30 veces (ratas) o 20 veces (conejas) la exposición humana MRHD basada en el área de superficie (mg/m^2). En ratas, la dosis tóxica materna de 300 mg/kg dio como resultado un aumento de la pérdida post-implante y una disminución del peso

corporal fetal. En las dosis tóxicas para la madre de 50 y 100 mg/kg/día en conejas, hubo una mayor pérdida post-implantación, y a 100 mg/kg/día el peso corporal fetal fue reducido.

En un estudio en ratas preñadas a las que se les administro 20, 100, o 225 mg/kg/día, desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia (destete), hubo disminución en la sobrevida al nacer, al día 4 post- parto, destete, y después del destete en crías de madres que recibieron una dosis de 225 mg/kg/día, dosis a la que se observó toxicidad materna. El peso corporal de la cría fue disminuido a través del día 21 post-natal con 100 mg/kg/día, y a través del día post-natal 91 con 225 mg/kg/día. El desarrollo de la cría fue retrasado (desempeño en el rotorod con 100 mg/kg/día y sobresalto acústico con 225 mg/kg/día; desprendimiento del pabellón auricular y apertura ocular con 225 mg/kg/día). Estas dosis corresponden a 6 veces (100 mg/kg) y 22 veces (225 mg/kg) la exposición humana MRHD, basado en el AUC.

11.2 Lactancia

Resumen del Riesgo

El uso de LIPITOR está contraindicado durante la lactancia [ver *Contraindicaciones (7)*]. No hay información disponible sobre los efectos del fármaco sobre el lactante amamantado ni sobre los efectos del fármaco sobre la producción de leche. No se sabe si la atorvastatina está presente en la leche humana, pero se ha demostrado que otro fármaco en esta clase pasa a la leche humana y la atorvastatina está presente en la leche de rata. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en un lactante amamantado, aconsejar a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con LIPITOR.

11.3 Mujeres y Varones con Potencial Reproductivo

Anticoncepción

LIPITOR pueden causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con LIPITOR [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.1)*].

11.4 Uso pediátrico

Hipercolesterolemia Heterocigota Familiar (HFHe)

La seguridad y eficacia de LIPITOR se han establecido en pacientes pediátricos, de 10 años a 17 años de edad, con HFHe, como complemento a la dieta para reducir los niveles de colesterol total, LDL-C y apo B cuando, después de un ensayo adecuado de terapia dietética, los siguientes están presentes:

- LDL-C \geq 190 mg / dL, o
- LDL-C \geq 160 mg / dL y
 - una historia familiar positiva de HF, o ECV prematura en un pariente de primer o segundo grado, o
 - dos o más factores de riesgo de ECV están presentes.

El uso de LIPITOR para esta indicación se apoya en la evidencia de [ver *Dosis y Administración (6.2)*, *Reacciones Adversas (9.1)*, *Farmacología Clínica (13.3)*]:

- Un ensayo clínico controlado con placebo, de 6 meses de duración en 187 niños y niñas postmenárquicas, de 10 años a 17 años de edad. Los pacientes tratados con LIPITOR 10 mg o 20 mg diarios presentaron un perfil de reacciones adversas generalmente similar al de los pacientes tratados con placebo. En este estudio controlado limitado, no hubo efecto significativo en el crecimiento o maduración sexual en niños o en la duración del ciclo menstrual en niñas.
- Un ensayo abierto no controlado de tres años que incluía 163 pacientes pediátricos de 10 a 15 años de edad con HFHe que fueron titulados para alcanzar un objetivo C-LDL $<$ 130 mg/dL. La seguridad y la eficacia de LIPITOR en la disminución del C-LDL aparecían generalmente en consonancia con la observada en pacientes adultos, a pesar de las limitaciones del diseño de estudio no controlado.

Asesorar a las niñas post-menárquicas sobre las recomendaciones de anticoncepción, si es apropiado para el paciente [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.1)*, *(11.3)*].

No se ha establecido la eficacia a largo plazo de la terapia con LIPITOR iniciada en la infancia para reducir la morbilidad y la mortalidad en la edad adulta.

La seguridad y la eficacia de LIPITOR no se han establecido en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad con HFHe.

Hipercolesterolemia homocigótica familiar (HFHo)

La eficacia clínica de LIPITOR con dosis de hasta 80 mg/día por 1 año fue evaluada en un estudio no controlado de pacientes con HFHo incluyendo 8 pacientes pediátricos.

11.5 Uso Geriátrico

De los 39,828 pacientes que recibieron LIPITOR en estudios clínicos, 15,813 (40%) fueron ≥ 65 años de edad y 2,800 (7%) fueron ≥ 75 años de edad. Ninguna diferencia global en seguridad o efectividad fueron observadas entre éstos pacientes y sujetos más jóvenes, y otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes, pero mayor sensibilidad de algún adulto mayor no puede ser descartada. Desde que una avanzada edad (≥ 65 años) es un factor de predisposición para miopatía, LIPITOR debe ser prescrito con precaución en el anciano.

11.5 Deterioro Hepático

LIPITOR está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa la cual podría incluir elevaciones persistentes sin causa conocida en niveles de transaminasas hepáticas [ver *Contraindicaciones (7)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

12. SOBREDOSIS

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de LIPITOR. En el evento de una sobredosis, el paciente debe ser tratado sintómicamente, e instituir medidas de soporte como sea requerido. Debido a la extensa unión del fármaco a las proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis mejore significativamente la eliminación de LIPITOR.

13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

13.1 Mecanismo de Acción

LIPITOR es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de velocidad que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A, a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol. En modelos animales, LIPITOR reduce los niveles plasmáticos de colesterol y lipoproteína inhibiendo la síntesis de HMG-CoA reductasa y colesterol en el hígado e incrementando el número de receptores LDL hepáticos en la superficie de la célula para reforzar la recaptación y catabolismo de LDL; LIPITOR también reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL.

13.2 Farmacodinámica

LIPITOR, así como algunos de sus metabolitos, son farmacológicamente activos en humanos. El hígado es el sitio de acción y el principal sitio de síntesis de colesterol y depuración de LDL. La dosificación del fármaco, más que la concentración sistémica del fármaco, se correlaciona mejor con la reducción de LDL-C. La individualización de dosificación de fármaco debe estar basada en la respuesta terapéutica [ver *Dosis y Administración (6)*].

13.3 Farmacocinética

Absorción: LIPITOR es rápidamente absorbido después de la administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas ocurren dentro de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción a la dosis de LIPITOR. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina (fármaco madre) es aproximadamente 14% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de HMG-CoA reductasa es aproximadamente 30%. La disponibilidad sistémica baja es atribuida

a la depuración pre-sistémica en la mucosa gastrointestinal y/o metabolismo hepático de primer paso. Aunque los alimentos disminuyen la tasa y grado de absorción del fármaco por aproximadamente 25% y 9%, respectivamente, evaluada por C_{max} y AUC, la reducción de LDL-C es similar ya sea que LIPITOR es dado con o sin comida. Concentraciones plasmáticas de LIPITOR son más bajas (aproximadamente 30% para C_{max} y AUC) después de la administración del fármaco en la tarde en comparación con la mañana. Sin embargo la reducción de LDL-C es la misma independientemente del momento del día en el que se administra el fármaco [ver *Dosis y Administración* (6)].

Distribución: El volumen medio de distribución de LIPITOR es aproximadamente 381 litros. LIPITOR está $\geq 98\%$ unido a las proteínas del plasma. Una relación sangre/plasma de aproximadamente 0.25 indica una pobre penetración del fármaco dentro de los glóbulos rojos. Basado en observaciones en ratas, es probable que LIPITOR sea secretado en la leche humana [ver *Contraindicaciones* (4) y *Uso en Poblaciones Específicas* (11.2)].

Metabolismo: LIPITOR es extensamente metabolizado a derivados orto- y parahidroxilados y varios productos de beta-oxidación. La inhibición *in vitro* de HMG-CoA reductasa por metabolitos orto- y parahidroxilados es equivalente al de LIPITOR. Aproximadamente 70% de actividad inhibitoria circulante para HMG-CoA reductasa es atribuido a metabolitos activos. Estudios *in vitro* sugieren la importancia del metabolismo de LIPITOR mediante el citocromo P450 3A4, consistente con concentraciones plasmáticas incrementadas de LIPITOR en humanos después de la co-administración con eritromicina, un conocido inhibidor de esta isozima [ver *Interacciones Medicamentosas* (10.1)]. En animales, el orto-hidroximetabolito se somete a glucuronidación adicional.

Excreción: LIPITOR y sus metabolitos son eliminados principalmente en la bilis después del metabolismo hepático y/o extra hepático; sin embargo, el fármaco no parece experimentar recirculación enterohepática. La vida media de eliminación plasmática promedio de LIPITOR en humanos es aproximadamente 14 horas, pero la vida media de actividad inhibitoria para HMG-CoA reductasa es 20 a 30 horas debido a la contribución de metabolitos activos. Menos que el 2% de una dosis de LIPITOR es recuperada en la orina después de la administración oral.

Poblaciones Específicas

Geriátrica: Concentraciones plasmáticas de LIPITOR son más altas (aproximadamente 40% para C_{max} y 30% para AUC) en individuos ancianos sanos (edad ≥ 65 años) que en adultos jóvenes. Los datos clínicos sugieren un mayor grado de disminución de LDL a cualquier dosis del fármaco en la población de pacientes ancianos en comparación con adultos jóvenes [ver *Uso en Poblaciones Específicas* (11.5)].

Pediátrica: El aclaramiento oral aparente de la atorvastatina en sujetos pediátricos parecía similar al de los adultos cuando se comparó alométricamente con el peso corporal, ya que el peso corporal era la única covariable significativa en el modelo de farmacocinética de la población de atorvastatina, con datos que incluían pacientes pediátricos con HFHe (de 10 a 17 años, n=29) en un estudio abierto de 8 semanas de duración.

Género: Concentraciones plasmáticas de LIPITOR en mujeres difiere de aquellas en hombres (aproximadamente 20% más alta para C_{max} y 10% más baja para AUC); sin embargo, no hay diferencia clínicamente significativa en reducción de LDL-C con LIPITOR entre hombres y mujeres.

Deterioro Renal: La enfermedad renal no tiene influencia sobre las concentraciones plasmáticas o la reducción LDL-C de LIPITOR; así que, no es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con disfunción renal [ver *Dosis y Administración* (6.5), *Advertencias y Precauciones* (8.1)].

Hemodiálisis: Aunque no se han llevado a cabo estudios en pacientes con enfermedad renal en fase final, no se espera que la hemodiálisis refuerce significativamente la depuración de LIPITOR ya que el fármaco este ampliamente unido a las proteínas.

Deterioro Hepático: En pacientes con enfermedad hepática por alcoholismo crónico, las concentraciones plasmáticas de LIPITOR son marcadamente incrementadas. C_{max} y AUC son cada una 4 veces mayor en pacientes con la enfermedad de Childs-Pugh A. C_{max} y AUC son aumentadas aproximadamente 16 veces y 11 veces, respectivamente, en pacientes con enfermedad de Childs-Pugh B [ver *Contraindicaciones* (7)].

TABLA 3. Efecto del fármaco Co-administradas en la Farmacocinética de Atorvastatina

Fármaco co-administrada y régimen de dosificación	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio en AUC ^{&}	Cambio en Cmax ^{&}
#Ciclosporina 5.2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg una vez al día por 28 días	↑ 8.7 veces	↑ 10.7 veces
#Tipranavir 500 mg dos veces al día/ritonavir 200 mg dos veces al día, 7 días	10 mg, dosis única	↑ 9.4 veces	↑ 8.6 veces
#Telaprevir 750 mg cada 8 horas, 10 días	20 mg, dosis única	↑ 7.88 veces	↑ 10.6 veces
#.‡Saquinavir 400 mg dos veces al día/ ritonavir 400mg dos veces al día, 15 días	40 mg una vez al día por 4 días	↑ 3.9 veces	↑ 4.3 veces
#Claritromicina 500 mg dos veces al día , 9 días	80 mg una vez al día por 8 días	↑ 4.4 veces	↑ 5.4 veces
#Darunavir 300 mg dos veces al día/ritonavir 100 mg dos veces al día, 9 días	10 mg una vez al día por 4 días	↑ 3.4 veces	↑ 2.25 veces
#Itraconazol 200 mg una vez al día, 4 días	40 mg dosis única	↑ 3.3 veces	↑ 20%
#Fosamprenavir 700 mg dos veces al día/ritonavir 100 mg dos veces al día, 14 días	10 mg una vez al día, por 4 días	↑ 2.53 veces	↑ 2.84 veces
#Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día, 14 días	10 mg una vez al día por 4 días	↑ 2.3 veces	↑ 4.04 veces
#Nelfinavir 1250 mg dos veces al día, 14 días	10 mg una vez al día por 28 días	↑ 74%	↑ 2.2 veces
#Jugo de toronja, 240 mL una vez al día *	40 mg, dosis única	↑ 37%	↑ 16%
Diltiazem 240 mg una vez al día, 28 días	40 mg, dosis única	↑ 51%	Ningún cambio
Eritromicina 500 mg cuatro veces al día, 7 días	10 mg, dosis única	↑ 33%	↑ 38%
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, dosis única	↑ 15%	↓ 12 %
Cimetidina 300 mg cuatro veces al día, 2 semanas	10 mg una vez al día por 2 semanas	↓ Menos que 1%	↓ 11%
Colestipol 10 mg dos veces al día, 28 semanas	40 mg una vez al día por 28 semanas	No determinado	↓ 26%**
Maalox TC® 30 mL una vez al día, 17 días	10 mg una vez al día por 15 días	↓ 33%	↓ 34%
Efavirenz 600 mg una vez al día, 14 días	10 mg por 3 días	↓ 41%	↓ 1%
#Rifampicina 600 mg una vez al día, 7 días (coadministrada)†	40 mg dosis única	↑ 30%	↑ 2.7 veces
#Rifampicina 600 mg una vez al día, 5 días (dosis separadas)†	40 mg dosis única	↓ 80%	↓ 40%
#Gemfibrozilo 600 mg dos veces al día, 7 días	40 mg dosis única	↑ 35%	↓ Menos que 1%
#Fenofibrato 160 mg una vez al día, 7 días	40 mg dosis única	↑ 3%	↑ 2%
Boceprevir 800 mg tres veces	40 mg dosis única	↑ 2.30 veces	↑ 2.66 veces

al día, 7 días			
----------------	--	--	--

[&] Datos dados como cambio “x-veces” representa una relación simple entre atorvastatina co-administrada y atorvastatina sola (es decir., 1-vez = ningún cambio). Datos dados como “cambio %” representa diferencia relativa % para atorvastatina sola (es decir., 0% = ningún cambio).

[#] Ver Secciones 8.1 y 10 para significancia clínica.

* Mayores incrementos en AUC (hasta 2.5 veces) y/o Cmax (hasta 71%) han sido reportados con excesivo consumo de jugo de toronja (≥ 750 mL - 1.2 litros por día).

** Toma de muestra única 8-16 horas post-dosis.

[†] Debido al mecanismo de interacción dual de rifampicina, se recomienda la co-administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración retrasada de atorvastatina después de la administración de rifampicina ha sido asociada con una reducción significativa en concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

[‡] La dosis de saquinavir más ritonavir en este estudio no es la dosis clínicamente usada. El aumento de la exposición cuando se utiliza clínicamente la 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.

TABLA 4. Efecto de Atorvastatina sobre la Farmacocinética de los fármacos Co-administradas

Atorvastatina	Fármaco Co-administrada y régimen de dosis		
	Fármaco/Dosis (mg)	Cambio en AUC	Cambio en Cmax
80 mg una vez al día por 15 días	Antipirina, 600 mg dosis única	↑ 3%	↓ 11%
80 mg una vez al día por 14 días	[#] Digoxina 0.25 mg una vez al día, 20 días	↑ 15%	↑ 20%
40 mg una vez al día por 22 días	Anticonceptivo oral una vez al día, 2 meses -noretindrona 1 mg -etinil estradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	↑ 23% ↑ 30%
10 mg, dosis única	Tipranavir 500 mg dos veces al día/ritonavir 200 mg dos veces al día, 7 días	No hay cambios	No hay cambios
10 mg una vez al día por 4 días	Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día, 14 días	↓ 27%	↓ 18%
10 mg una vez al día por 4 días	Fosamprenavir 700 mg dos veces al día/ritonavir 100 mg dos veces al día, 14 días	No hay cambios	No hay cambios

[#]Ver sección 10 para significación clínica

14. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

14.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas a dosis de 10, 30 y 100 mg/kg/día, se encontraron 2 tumores raros en el músculo en hembras que recibían la dosis más alta: en uno, hubo un rhabdomyosarcoma y, en otro, había un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor de AUC del plasma (0-24) de aproximadamente 16 veces la exposición media del fármaco en plasma humano después de una dosis oral de 80 mg.

Un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones que recibieron 100, 200 o 400 mg/kg/día resultó en un aumento significativo en los adenomas hepáticos en machos que recibían la dosis más alta y carcinomas hepáticos en hembras que recibían la dosis más alta. Estos hallazgos ocurrieron en valores de AUC (0-24) en plasma de aproximadamente 6 veces la exposición media del fármaco en plasma humano después de una dosis oral de 80 mg.

In vitro, la atorvastatina no fue mutagénica ni clastogénica en los siguientes ensayos con y sin activación metabólica: el ensayo de Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, el ensayo de mutación directa HGPRT en células de pulmón de hámster Chino y el ensayo de aberración cromosómica en células de pulmón de hámster Chino. La

atorvastatina fue negativa en la prueba *in vivo* del micronúcleo de ratón.

En ratas hembra, la atorvastatina en dosis de hasta 225 mg/kg (56 veces la exposición humana) no causó efectos adversos sobre la fertilidad. Los estudios en ratas machos realizados con dosis de hasta 175 mg/kg (15 veces la exposición humana) no produjeron cambios en la fertilidad. Hubo aplasia y aspermia en el epidídimo de 2 de las 10 ratas tratadas con 100 mg/kg/día de atorvastatina durante 3 meses (16 veces el AUC humano a la dosis de 80 mg); los pesos del testículo fueron significativamente más bajos en 30 y 100 mg/kg y el peso epididimario fue menor a 100 mg/kg. Las ratas macho que recibieron 100 mg/kg/día durante 11 semanas antes del apareamiento tuvieron disminución de la motilidad espermática, concentración de la cabeza de espermátides y aumento del esperma anormal. La atorvastatina no causó efectos adversos en los parámetros del semen ni en la histopatología de órganos reproductivos en perros que recibieron dosis de 10, 40 o 120 mg/kg durante dos años.

15. DATOS FARMÁCEUTICOS

15.1 Lista de excipientes

LIPITOR 10 mg y 20 mg Tabletas recubiertas

Carbonato de Calcio, Celulosa Microcristalina, Lactosa Monohidratada, Croscarmelosa Sódica, Polisorbato 80, Hidroxipropilcelulosa, Agua purificada, Estearato de Magnesio, Opadry Blanco YS-1-7040*, Emulsión de simeticona, Cera candelila.

*El Opadry Blanco YS-1-7040 contiene: Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol 8000, Dióxido de titanio C.I. 77891, Talco.

15.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida

15.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque

15.4 Precauciones especiales de conservaciones

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque

15.5 Naturaleza y contenido del envase

LIPITOR 10 mg Tabletas recubiertas

Caja de cartón x 30 tabletas recubiertas en envase blíster de Aluminio.

LIPITOR 20 mg Tabletas recubiertas

Caja de cartón x 30 tabletas recubiertas en envase blíster de Aluminio/Aluminio.

15.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Sin requisitos específicos

Fabricado por: Laboratorios Pfizer LTDA. – BRASIL

Teléfono: +511-615-2100 (Perú); +591-2-2112202 (Bolivia)

LLD_Per_USPI_23Junio2017_v2