LIPITOR®
(Atorvastatina)
Tabletas recubiertas

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

LIPITOR 10 mg Tabletas recubiertas
LIPITOR 20 mg Tabletas recubiertas
LIPITOR 40 mg Tabletas recubiertas
LIPITOR 80 mg Tabletas recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta de LIPITOR 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg contiene:
Atorvastatina cálcica equivalente a 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg de atorvastatina, respectivamente.

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 significantemente para enfermedad vascular ateroesclerótica debido a hipercolesterolemia. La terapia con el medicamento 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, *por sus siglas en inglés*) 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 cerebrovascular.
- 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 cerebrovascular.

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

- Reducir el riesgo de infarto al miocardio no mortal.
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular mortal y no mortal.
- Reducir el riesgo para procedimientos de revascularización.
- Reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva (CHF, *por sus siglas en inglés*).
- 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 familiar homocigota (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 familiar heterocigota (HFHe) si después de un ensayo adecuado de terapia de dieta están presentes los siguientes hallazgos:
    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, *por sus siglas en inglés*) que están presentes en el paciente pediátrico

5.3 Limitaciones de Uso
LIPITOR no ha sido estudiado en condiciones donde la principal anormalidad 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 Familiar Heterocigota 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 Familiar Homocigota

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 Farmacológicas (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, Letermovir o ciertos inhibidores de proteasas

Se debe evitar la terapia con LIPITOR en pacientes que toman ciclosporina o el inhibidor de la proteasa del VIH, tipranavir más ritonavir, o el inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC), glecaprevir más pibrentasvir o letermovir cuando se administra conjuntamente con ciclosporina. En los pacientes con VIH que toman lopinavir más ritonavir, se debe usar la dosis más baja necesaria de LIPITOR. En pacientes que toman claritromicina, itraconazol, elbasvir más grazoprevir o en pacientes con VIH que toman una combinación de saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir más ritonavir, o letermovir con la terapia de LIPITOR se debe limitar a 20 mg, y se recomienda una evaluación clínica adecuada para asegurar que se utilice la dosis más baja necesaria de LIPITOR. En pacientes que toman el inhibidor de la proteasa del VIH, la terapia con nelfinavir se debe limitar a 40 mg [*ver Advertencias y Precauciones (8.1) e Interacciones Farmacológicas (10.1)*].

7. CONTRAINDICACIONES

- **Enfermedad Hepática Activa, la cual puede incluir Elevaciones Persistentes sin causa conocida en Niveles de Transaminasas Hepáticas.**
- **Hipersensibilidad a Algún Componente de Este Medicamento.**
- **Embarazo** [*ver Uso en Poblaciones Específicas (11.1, 11.3)*].
- **Madres en lactancia** [*ver Uso en Poblaciones Específicas (11.2)*].

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Miopatía y Rabdomiólisis

LIPITOR puede causar miopatía (dolor muscular, sensibilidad o debilidad con creatina-cinasa (CK, por sus siglas en inglés) por encima de diez veces el límite superior de lo normal) y rabdomiólisis (con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria).
Se han producido muertes raras como resultado de la rabdomiólisis con el uso de estatinas, incluido LIPITOR.

<u>Factores de Riesgo para la Miopatía</u>
Los factores de riesgo para la miopatía incluyen 65 años o más, hipotiroidismo incontrolado, insuficiencia renal, uso concomitante con ciertos otros medicamentos y dosis más altas de LIPITOR *[ver Interacciones Farmacológicas (10.1)]*.

<u>Pasos para Prevenir o Reducir el Riesgo de Miopatía y Rabdomiólisis</u>
La exposición a LIPITOR puede aumentar por interacciones farmacológicas debido a la inhibición de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) y/o transportadores (por ejemplo, proteína resistente al cáncer de mama [BCRP], polipéptido transportador de aniones orgánicos [OATP1B1/OATP1B3] y glicoproteína P [P- gp]), lo que aumenta el riesgo de miopatía y rabdomiólisis. No se recomienda el uso concomitante de ciclosporina, gemfibrozil, tipranavir más ritonavir o glecaprevir más pibrentasvir con LIPITOR. Se recomiendan modificaciones de la dosis de LIPITOR para pacientes que toman ciertos medicamentos antivirales, antifúngicos azólicos o antibióticos macrólidos *[ver Dosis y*

Administración (6.6)]. Se han notificado casos de miopatía/rabdomiólisis con atorvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos (> 1 gramo/día) de niacina, fibratos, colchicina y ledipasvir más sofosbuvir. Considere si el beneficio del uso de estos productos supera el mayor riesgo de miopatía y rabdomiólisis *[consulte Interacciones Farmacológicas (10.1)]*.

No se recomienda la ingesta concomitante de grandes cantidades, más de 1,2 litros diarios, de jugo de toronja en pacientes que toman LIPITOR *[ver Interacciones Farmacológicas (10.1)]*.

Suspenda LIPITOR si se producen niveles de CK marcadamente elevados o si se diagnostica o sospecha miopatía. Los síntomas musculares y los aumentos de CK pueden resolverse si se suspende LIPITOR. Interrumpir temporalmente LIPITOR en pacientes que experimentan una afección aguda o grave con alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, shock, hipovolemia grave, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o epilepsia incontrolada).

Informe a los pacientes del riesgo de miopatía y rabdomiólisis al iniciar o aumentar la dosis de LIPITOR. Indique a los pacientes que informen de inmediato sobre cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, especialmente si se acompaña de malestar o fiebre.

8.2 Miopatía Necrotizante Inmunomediada

Ha habido informes raros de miopatía necrotizante inmunomediada (IMNM, por sus siglas en inglés), una miopatía autoinmune, asociada con el uso de estatinas. La IMNM se caracteriza por: debilidad muscular proximal y creatina-cinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas; anticuerpo anti-HMG CoA reductasa positivo; biopsia de músculo que muestra miopatía necrotizante; y mejora con agentes inmunosupresores. Pueden ser necesarias pruebas neuromusculares y serológicas adicionales. Puede requerirse tratamiento con agentes inmunosupresores. Considere cuidadosamente el riesgo de IMNM antes de iniciar una estatina diferente. Si la terapia se inicia con una estatina diferente, controle los signos y síntomas de IMNM.

8.3 Disfunción Hepática

Las estatinas, similar a algunas otras terapias de reductores de lípidos, han sido asociadas con anormalidades bioquímicas de la función hepática. **Elevaciones persistentes (>3 veces el límite superior de normal [ULN, por sus siglas en inglés] 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 estas anormalidades 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, por sus siglas en inglés) en otros pacientes no fueron asociados con ictericia u otros signos clínicos o síntomas. Bajo la reducción de dosis, interrupción del medicamento, 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 a la comercialización de insuficiencia hepática mortal y no mortal en pacientes que toman estatinas, como atorvastatina. Si ocurre lesión hepática seria con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con LIPITOR, interrumpir rápidamente la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa, 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)*].

8.4 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 daña 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 medicamentos que pueden disminuir los niveles o la actividad de hormonas esteroides endógenos, tales como ketoconazol, espironolactona, y cimetidina.

8.5 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 bajo la curva en plasma humano (ABC, 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 ABC 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 observadas en perros tratados con otros miembros de esta clase. Un medicamento químicamente similar en esta clase produjo degeneración del nervio óptico (degeneración Wallerian de fibras retinogeniculares) en perros clínicamente normales en una manera de dosis dependiente en una dosis que produjo niveles plasmáticos del medicamento aproximadamente de 30 veces más alto que el nivel promedio del medicamento en humanos tomando la dosis recomendada más alta.

8.6 Uso en Pacientes con Accidente Cerebrovascular (ACV) Reciente o Ataque Isquémico Transitorio (TIA, por sus siglas en inglés)

En un análisis post-hoc del estudio de la Prevención del ACV por Reducción Agresiva en los Niveles de Colesterol (SPARCL, por sus siglas en inglés) donde fue administrado LIPITOR 80 mg vs. placebo en 4731 pacientes sin CHD quienes tuvieron un ACV o TIA dentro del precedente de 6 meses, se observó una incidencia más alta de ACV hemorrágico en el grupo de LIPITOR 80 mg comparado a placebo (55, 2,3% atorvastatina vs. 33, 1,4% placebo; HR: 1,68, IC de 95%: 1,09, 2,59; p=0,0168). La incidencia de ACV hemorrágico mortal 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 mortal fue significantemente más alto en el grupo de atorvastatina (38, 1,6%) comparado al grupo de placebo (16, 0,7%). Algunas características del periodo inicial, 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 analizadas en mayor detalle en otras secciones del documento:
Miopatía y Rabdomiólisis [*ver Advertencias y Precauciones (8.1)*].
Anormalidades de enzimas hepáticas [*ver Advertencias y Precauciones (8.3)*].

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 medicamento no pueden ser directamente comparadas a las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

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 una mediana de duración de tratamiento de 53 semanas, 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 llevaron a la discontinuación del tratamiento y ocurrieron en una tasa mayor que la del placebo fueron: mialgia (0,7%), diarrea (0,5%), náuseas (0,4%), incremento de alanina aminotransferasa (0,4%), e incremento de la enzima hepática (0,4%).

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas (incidencia ≥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 1 resume la frecuencia de reacciones adversas clínicas, independientemente de la causalidad, reportadas en ≥2% y en una tasa mayor que placebo en pacientes tratados con LIPITOR (n=8755), de diecisiete estudios controlados con placebo.

Tabla 1. Reacciones Adversas Clínicas que Ocurren en ≥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	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	Placebo
	N=8755	N=3908	N=188	N=604	N=4055	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 en 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
Náuseas	4,0	3,7	3,7	7,1	3,8	3,5
Dolor musculoesquelético	3,8	5,2	3,2	5,1	2,3	3,6
Espasmos musculares	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 ≥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 fosfocinasa, 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, por sus siglas en inglés)
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=5168) o placebo (n=5137), el perfil de seguridad y tolerabilidad del grupo tratado con LIPITOR fue comparable al del grupo tratado con placebo durante una mediana de 3,3 años de seguimiento.

Estudio Colaborativo de Atorvastatina en Diabetes (CARDS, por sus siglas en inglés)
En CARDS donde participaron 2838 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=1428) o placebo (n=1410), no hubo diferencia en la frecuencia global de las reacciones adversas o reacciones adversas serias entre los grupos de tratamiento durante una mediana de seguimiento de 3,9 años. Ningún caso de rabdomiólisis fue reportado.

Estudio Tratando Nuevos Objetivos (TNT, por sus siglas en inglés)
En TNT donde participaron 10.001 pacientes (rango de edad 29 a 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 una mediana de seguimiento de 4,9 años. Las elevaciones persistentes de transaminasas (≥3 x ULN dos veces dentro de 4-10 días) ocurrieron en 62 (1,3%) individuos con atorvastatina 80 mg y en nueve (0,2%) individuos con atorvastatina 10 mg. Las 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, por sus siglas en inglés)
En IDEAL participaron 8888 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 mediana 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%). Las 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%). La 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 mortal fue similar entre los grupos (17 LIPITOR vs. 18 placebo). La incidencia de ACV hemorrágico no mortal fue significantemente mayor en el grupo de atorvastatina (38 ACV hemorrágico no-mortal) comparado al grupo de placebo (16 ACV hemorrágico no mortal). Los sujetos quienes ingresaron al estudio con un ACV hemorrágico parecieron estar en un mayor riesgo de 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%).

<u>Reacciones Adversas de Estudios Clínicos de LIPITOR en Pacientes Pediátricos</u>
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 Poscomercialización

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 medicamento.

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 mortal y no mortal, vértigo, depresión, neuropatía periférica, pancreatitis y enfermedad pulmonar intersticial.

Se han notificado casos raros de miopatía necrotizante mediada inmunológicamente asociada con el uso de estatinas [*ver*

Advertencias y Precauciones (8.2)].

Ha habido pocos informes posteriores a la comercialización de deterioro cognitivo (por ejemplo, pérdida de la memoria, olvido, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas. Estos problemas cognitivos se han informado para todas las estatinas. Los informes suelen ser poco serios, y reversibles al suspender las estatinas, con tiempos variables a comienzo de los síntomas (1 día hasta años) y la resolución de los síntomas (mediana de 3 semanas).

Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas
Es importante informar las sospechas de reacciones adversas al medicamento después de su autorización. Permite la supervisión continua de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales de salud a notificar sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico farmacovigilancia@minsa.gob.pe a través del formato correspondiente. Si se encuentra en Bolivia puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono +591-2-2112202 y/o escribir a la Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud a través de la plataforma https://misa.agemed.gob.bo/externo. .

10. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

10.1 Interacciones Farmacológicas que pueden Aumentar el Riesgo de Miopatía y Rabdomiólisis con LIPITOR

LIPITOR es un sustrato de CYP3A4 y transportadores (por ejemplo, OATP1B1/1B3, P-gp o BCRP). Los niveles plasmáticos de LIPITOR pueden incrementarse significativamente con la administración concomitante de inhibidores de CYP3A4 y transportadores. La Tabla 2 incluye una lista de medicamentos que pueden aumentar la exposición a LIPITOR y pueden aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis cuando se usan concomitantemente e instrucciones para prevenirlos o manejarlos [*ver Advertencias y Precauciones (8.1) y Farmacología Clínica (13.3)*].

Tabla 2: Interacciones Farmacológicas que pueden aumentar el riesgo de Miopatía y Rabdomiólisis con LIPITOR

Ciclosporina o Gemfibrozilo	
Impacto Clínico:	Los niveles plasmáticos de atorvastatina aumentaron significativamente con la administración concomitante de LIPITOR y ciclosporina, un inhibidor de CYP3A4 y OATP1B1 *[ver Farmacología Clínica (13.3)]*. Gemfibrozilo puede causar miopatía cuando se administra solo. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa con el uso concomitante de ciclosporina o gemfibrozilo con LIPITOR.
Intervención:	No se recomienda el uso concomitante de ciclosporina o gemfibrozilo con LIPITOR.
Medicamentos antivirales	
Impacto Clínico:	Los niveles plasmáticos de atorvastatina aumentaron significativamente con la administración concomitante de LIPITOR con muchos medicamentos antivirales, que son inhibidores de CYP3A4 y/o transportadores (por ejemplo, BCRP, OATP1B1/1B3, P-gp, MRP2 y/o OAT2) *[ver Farmacología Clínica (13.3)]*. Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis con el uso concomitante de ledipasvir más sofosbuvir con LIPITOR.
Intervención:	• No se recomienda el uso concomitante de tipranavir más ritonavir o glecaprevir más pibrentasvir con LIPITOR. • En pacientes que toman lopinavir más ritonavir, o simeprevir, se debe considerar el riesgo/beneficio del uso concomitante con atorvastatina. • En pacientes que toman saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir más ritonavir, elbasvir más grazoprevir o letermovir, no exceda de 20 mg de LIPITOR. • En pacientes que toman nelfinavir, no exceda de 40 mg de LIPITOR *[ver Dosis y Administración (6.6)]*. • Considerar el riesgo/beneficio del uso concomitante de ledipasvir más sofosbuvir con LIPITOR. • Monitorizar a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de miopatía, particularmente al inicio del tratamiento y durante el ajuste ascendente de dosis de cualquiera de los dos fármacos.

Ejemplos:	Tipranavir más ritonavir, glecaprevir más pibrentasvir, lopinavir más ritonavir, simeprevir, saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir más ritonavir, elbasvir más grazoprevir, letermovir, nelfinavir y ledipasvir más sofosbuvir.
Antifúngicos Azólicos o Antibióticos Macrólidos Seleccionados	
Impacto Clínico:	Los niveles plasmáticos de atorvastatina aumentaron significativamente con la administración concomitante de LIPITOR con determinados antifúngicos azólicos o antibióticos macrólidos, debido a la inhibición de CYP3A4 y/o transportadores *[ver Farmacología Clínica (13.3)]*.
Intervención:	En pacientes que toman claritromicina o itraconazol, no exceda de 20 mg de LIPITOR *[ver Dosis y Administración (6.6)]*. Considerar el riesgo/beneficio del uso concomitante de otros antifúngicos azólicos o antibióticos macrólidos con LIPITOR. Monitorizar a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de miopatía, particularmente al inicio del tratamiento y durante el ajuste de dosis ascendente de cualquiera de los dos fármacos.
Ejemplos:	Eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, posaconazol y voriconazol.
Niacina	
Impacto Clínico:	Se han observado casos de miopatía y rabdomiólisis con el uso concomitante de dosis modificadoras de lípidos de niacina (≥1 gramo/día de niacina) con LIPITOR.
Intervención:	Considerar si el beneficio de utilizar dosis de niacina modificadoras de lípidos de forma concomitante con LIPITOR es superior al riesgo aumentado de miopatía y rabdomiólisis. Si se decide el uso concomitante, monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de miopatía, particularmente durante el inicio del tratamiento y durante el ajuste de la dosis de cualquiera de los dos fármacos.
Fibratos (excepto Gemfibrozilo)	
Impacto Clínico:	Los fibratos pueden causar miopatía cuando se administran solos. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con el uso concomitante de fibratos con LIPITOR.
Intervención:	Considere si el beneficio del uso concomitante de fibratos con LIPITOR es superior al aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis. Si se decide el uso concomitante, monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de miopatía, particularmente durante el inicio del tratamiento y durante el ajuste ascendente de la dosis de cualquiera de los dos fármacos.
Colchicina	
Impacto Clínico:	Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis con el uso concomitante de colchicina con LIPITOR.
Intervención:	Considerar el riesgo/beneficio del uso concomitante de colchicina con LIPITOR. Si se decide el uso concomitante, monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de miopatía, particularmente durante el inicio del tratamiento y durante el ajuste ascendente de la dosis de cualquiera de los dos fármacos.
Jugo de Toronja	
Impacto Clínico:	El consumo de jugo de toronja, especialmente el consumo excesivo, de más de 1,2 litros/día, puede aumentar los niveles plasmáticos de atorvastatina y puede aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis.
Intervención:	Evitar la ingesta de grandes cantidades de jugo de toronja, más de 1,2 litros al día, cuando se esté tomando LIPITOR.

10.2 Interacciones Farmacológicas que pueden Disminuir la Exposición al LIPITOR

La Tabla 3 presenta interacciones farmacológicas que pueden disminuir la exposición a LIPITOR e instrucciones para prevenirlas o administrarlas.

Tabla 3: Interacciones Farmacológicas que pueden Disminuir la Exposición al LIPITOR

Rifampicina	
Impacto Clínico:	La administración concomitante de LIPITOR con rifampicina, un inductor del citocromo P450 3A4 e inhibidor del OATP1B1, puede dar lugar a reducciones variables de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de rifampicina, la administración tardía de LIPITOR tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Intervención:	Administrar LIPITOR y rifampicina simultáneamente.

10.3 Efectos de LIPITOR sobre Otros Medicamentos

La Tabla 4 presenta el efecto de LIPITOR sobre otros medicamentos e instrucciones para prevenirlos o administrarlos.

Tabla 4: Efectos de LIPITOR sobre Otros Medicamentos

Anticonceptivos Orales	
Impacto Clínico:	La administración conjunta de LIPITOR y un anticonceptivo oral incrementó las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinilestradiol *[ver Farmacología Clínica (13.3)]*.
Intervención:	Considere esto al seleccionar un anticonceptivo oral para pacientes que toman LIPITOR.
Digoxina	
Impacto Clínico:	Cuando se administraron dosis múltiples de LIPITOR y digoxina concomitantemente, aumentaron las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado estacionario *[ver Farmacología Clínica (13.3)]*.
Intervención:	Monitorizar adecuadamente a los pacientes que toman digoxina.

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 medicamentos 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 medicamentos de malformaciones congénitas mayores o abortos espontáneos. 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 la MRHD *(ver Datos)*.

Se desconoce el riesgo inicial estimado de malformaciones congénitas y abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo inicial estimado de malformaciones congénitas mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2% a 4% y de 15% a 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 esperada en la población general. El número de casos es adecuado para excluir un aumento de ≥3 a 4 veces en las anomalías congénitas sobre la incidencia de base. En el 89% de los embarazos prospectivamente seguidos, el tratamiento con medicamentos 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 teratogénica 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 postimplantación 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 postimplantación, 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 postparto, 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 hasta el día 21 postnatal con 100 mg/kg/día, y hasta el día postnatal 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 ABC.

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 medicamento sobre el lactante amamantado ni sobre los efectos del medicamento sobre la producción de leche. No se sabe si la atorvastatina está presente en la leche humana, pero se ha demostrado que otro medicamento 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 serias 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 Familiar Heterocigota (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 ≥ 190 mg/dL, o
- LDL-C ≥ 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 significante 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 LDL-C <130 mg/dL. La seguridad y la eficacia de LIPITOR en la disminución del LDL-C 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 postmenárquicas 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 Familiar Homocigótica (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 que incluyó 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 2800 (7%) fueron ≥75 años de edad. Ninguna diferencia global en seguridad o efectividad fueron observadas entre estos 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. Ya que una edad avanzada (≥65 años) es un factor de predisposición para miopatía, LIPITOR debe ser prescrito con precaución en los adultos mayores.

11.6 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 caso de una sobredosis, el paciente debe ser tratado sintomáticamente, e instituir medidas de soporte como sea requerido. Debido a la extensa unión del medicamento a las proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis mejore significantemente 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-coenzyma A, a mevalonato, un precursor de los esteroles, incluido 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 primario y el sitio principal de síntesis de colesterol y depuración de LDL. La dosificación del medicamento, más que concentración sistémica del medicamento, se correlaciona mejor con la reducción de LDL-C. La individualización de dosificación de medicamento debe estar basada en la respuesta terapéutica [*ver Dosis y Administración (6)*].

13.3 Farmacocinética

Absorción: LIPITOR se absorbe rápidamente 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 original) 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 presistémica en la mucosa gastrointestinal y/o metabolismo hepático de primer paso. Aunque los alimentos disminuyen la tasa y grado de absorción del medicamento por aproximadamente 25% y 9%, respectivamente, evaluada por $C_{máx}$ y ABC, la reducción de LDL-C es similar ya sea que LIPITOR se administre con o sin alimentos. Las concentraciones plasmáticas de LIPITOR son más bajas (aproximadamente 30% para $C_{máx}$ y ABC) después de la administración del medicamento 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 medicamento [*ver Dosis y Administración (6)*].

Distribución: El volumen medio de distribución de LIPITOR es aproximadamente 381 litros. LIPITOR está ≥98% unido a las proteínas del plasma. Una relación sangre/plasma de aproximadamente 0,25 indica una pobre penetración del medicamento dentro de los glóbulos rojos. Basado en observaciones en ratas, es probable que LIPITOR sea secretado en la leche humana [*ver Contraindicaciones (7) 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 Farmacológicas (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 extrahepático; sin embargo, el medicamento 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: Las concentraciones plasmáticas de LIPITOR son más altas (aproximadamente 40% para $C_{máx}$ y 30% para ABC) en individuos adultos mayores sanos (edad ≥65 años) que en adultos jóvenes. Los datos clínicos sugieren un mayor grado de disminución de LDL a cualquier dosis del medicamento en la población de pacientes adultos mayores en comparación con adultos jóvenes [*ver Uso en Poblaciones Específicas (11.5)*].

Pediátrica: La depuración 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: Las concentraciones plasmáticas de LIPITOR en mujeres difiere de aquellas en hombres (aproximadamente 20% más alta para $C_{máx}$ y 10% más baja para ABC); 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 medicamento está ampliamente unido a las proteínas plasmáticas.

Deterioro Hepático: En pacientes con enfermedad hepática por alcoholismo crónico, las concentraciones plasmáticas de LIPITOR aumentan notablemente. $C_{máx}$ y ABC son cada una 4 veces mayor en pacientes con la enfermedad de Childs-

Pugh A. $C_{máx}$ y ABC son aumentadas aproximadamente 16 veces y 11 veces, respectivamente, en pacientes con enfermedad de Childs-Pugh B [*ver Contraindicaciones (7)*].

Estudios sobre la Interacción Farmacológica

La atorvastatina es un sustrato de transportadores hepáticos, del transportador OATP1B1 y del OATP1B3. Los metabolitos de la atorvastatina son sustratos de OATP1B1. La atorvastatina también se conoce como un substrato del transportador de eflujo BCRP, que podría limitar la absorción intestinal y la eliminación biliar de atorvastatina.

TABLA 5. Efecto de Medicamentos Co-administrados en la Farmacocinética de Atorvastatina

Medicamento co-administrado y régimen de dosificación	**Atorvastatina**		
	Dosis (mg)	**Proporción de ABC[&]**	**Proporción de $C_{máx}$[&]**
[#]Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg una vez al día por 28 días	8,69	10,66
[#]Tipranavir 500 mg dos veces al día/ritonavir 200 mg dos veces al día, 7 días	10 mg, dosis única	9,36	8,58
[#]Glecaprevir 400 mg una vez al día/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	10 mg una vez al día por 7 días	8,28	22,00
[#]Telaprevir 750 mg cada 8 horas, 10 días	20 mg, dosis única	7,88	10,60
[#,‡]Saquinavir 400 mg dos veces al día/ ritonavir 400 mg dos veces al día, 15 días	40 mg una vez al día por 4 días	3,93	4,31
[#]Elbasvir 50 mg una vez al día/grazoprevir 200 mg una vez al día, 13 días	10 mg, dosis única	1,94	4,34
[#]Simeprevir 150 mg una vez al día, 10 días	40 mg, dosis única	2,12	1,70
[#]Claritromicina 500 mg dos veces al día, 9 días	80 mg una vez al día por 8 días	4,54	5,38
[#]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	3,45	2,25
[#]Itraconazol 200 mg una vez al día, 4 días	40 mg dosis única	3,32	1,20
[#] Letermovir 480 mg una vez al día, 10 días	20 mg dosis única	3,29	2,17
[#]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	2,84
[#]Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día, 14 días	10 mg una vez al día por 4 días	2,30	4,04
[#]Nelfinavir 1250 mg dos veces al día, 14 días	10 mg una vez al día por 28 días	1,74	2,22
[#]Jugo de toronja, 240 mL una vez al día*	40 mg, dosis única	1,37	1,16
Diltiazem 240 mg una vez al día, 28 días	40 mg, dosis única	1,51	1,00
Eritromicina 500 mg cuatro veces al día, 7 días	10 mg, dosis única	1,33	1,38
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, dosis única	1,18	0,91
Cimetidina 300 mg cuatro veces al día, 2 semanas	10 mg una vez al día por 2 semanas	1,00	0,89
Colestipol 10 g dos veces al día, 24 semanas	40 mg una vez al día por 8 semanas	NA	0,74**
Maalox TC® 30 mL cuatro veces al día, 17 días	10 mg una vez al día por 15 días	0,66	0,67
Efavirenz 600 mg una vez al día, 14 días	10 mg por 3 días	0,59	1,01
[#]Rifampicina 600 mg una vez al día, 7 días	40 mg dosis única	1,12	2,90

(coadministrada)†			
#Rifampicina 600 mg una vez al día, 5 días (dosis separadas) †	40 mg dosis única	0,20	0,60
#Gemfibrozilo 600 mg dos veces al día, 7 días	40 mg dosis única	1,35	1,00
#Fenofibrato 160 mg una vez al día, 7 días	40 mg dosis única	1,03	1,02
Boceprevir 800 mg tres veces al día, 7 días	40 mg dosis única	2,32	2,66

& Representa la proporción de tratamientos (fármaco administrado conjuntamente más atorvastatina frente a atorvastatina sola).

Ver Secciones 8.1 y 10 para significancia clínica.

***** Los mayores incrementos en ABC (proporción de ABC hasta 2,5) y/o $C_{máx}$ (proporción de $C_{máx}$ hasta 1,71) han sido reportados con excesivo consumo de jugo de toronja (≥750 mL - 1,2 litros por día).

****** Proporción basada en una 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 6. Efecto de Atorvastatina sobre la Farmacocinética de los Medicamentos Coadministrados

Atorvastatina	**Medicamento coadministrado y régimen de dosis**		
	Medicamento /Dosis (mg)	**Proporción de ABC**	**Proporción de $C_{máx}$**
80 mg una vez al día por 15 días	Antipirina, 600 mg dosis única	1,03	0,89
80 mg una vez al día por 10 días	# Digoxina 0,25 mg una vez al día, 20 días	1,15	1,20
40 mg una vez al día por 22 días	Anticonceptivo oral una vez al día, 2 meses -noretindrona 1 mg -etinil estradiol 35 µg	 1,28 1,19	 1,23 1,30
10 mg, dosis única	Tipranavir 500 mg dos veces al día/ritonavir 200 mg dos veces al día, 7 días	1,08	0,96
10 mg una vez al día por 4 días	Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día, 14 días	0,73	0,82
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	0,99	0,94

#Ver #Sección 10 para significación clínica.

LIPITOR no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre el tiempo de protombina cuando se administró a pacientes que recibieron tratamiento crónico con warfarina.

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 rabdomiosarcoma y, en otro, había un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor ABC del plasma (0-24) de aproximadamente 16 veces la exposición media del medicamento 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 ABC (0-24) en plasma de aproximadamente 6 veces la exposición media del medicamento 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* de micronúcleos 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 macho 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 ABC 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, 20 mg, 40 mg y 80 mg Tabletas recubiertas:
Carbonato de Calcio, Celulosa Microcristalina, Lactosa Monohidrato, Croscarmelosa de sodio, Polisorbato 80, Hidroxipropilcelulosa, Agua purificada, Estearato de Magnesio, Película de Recubrimiento*, Emulsión de simeticona**.
* La Película de recubrimiento contiene: Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol, Dióxido de titanio, Talco.
**La Emulsión de simeticona contiene: Simeticona, Emulsificadores de Estearato, Espesantes, Ácido Benzoico, Ácido Sórbico, agua purificada.

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 07, 10, 15, 20, 30, 50 y 100 tabletas recubiertas en envase blíster de PVC/Aluminio/Poliamida y Aluminio.

LIPITOR 20 mg Tabletas recubiertas
Caja de cartón x 2, 5, 10, 14, 20, 30, 50 y 100 tabletas recubiertas en envase blíster de PVC/Aluminio/Poliamida y Aluminio.

LIPITOR 40 mg Tabletas recubiertas
Caja de cartón plegable por 2, 5, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30 y 60 tabletas recubiertas en envase blíster de película de Poliamida/Aluminio/PVC plateado – Aluminio plateado.

LIPITOR 80 mg Tabletas recubiertas

Caja de cartón por 2, 5, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30 y 60 tabletas recubiertas en envase blíster de PVC/Aluminio/OPA–Aluminio plateado.

* Puede que algunas presentaciones no estén disponibles.

15.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación
Sin requisitos específicos.

Fabricado por: Pfizer Pharmaceuticals LLC – PUERTO RICO.
Acondicionado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – ALEMANIA.

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

LLD_Per_USPI_LAB-0021-39.0_09Dec2020_v2