



## DOCUMENTO LOCAL DEL PRODUCTO

Título del Documento del Producto: Atorvastatina  
Fecha de CDS que reemplaza: 05 de noviembre de 2014  
Fecha Efectiva: 09 de Octubre de 2015  
Versión CDS: 15.0

### 1. NOMBRE(S) DE MARCA DEL MEDICAMENTO

LIPITOR®

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: atorvastatina.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas: 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg.

### 4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicaciones Terapéuticas

Lipitor 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg: La atorvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta en el manejo de las dislipoproteinemias. Útil en pacientes con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria, las cuales pueden incluir diabetes mellitus, historia de trombosis u otra enfermedad cerebrovascular o enfermedad cardíaca coronaria asintomática, para disminuir el riesgo de infarto de miocardio no fatal y trombosis no fatal.

Atorvastatina también está indicada para la reducción del colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica. Reduce el riesgo de infarto del miocardio no fatal, eventos cerebrales fatales y no fatales, angina, procedimientos de revascularización y necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva en adultos con enfermedad coronaria clínicamente evidente, con niveles de colesterol controlado. Está indicada en pacientes con enfermedad vascular periférica o enfermedad cardíaca coronaria asintomática para disminuir el riesgo de infarto al miocardio no fatal y trombosis no fatal. Uso pediátrico para niños mayores de 6 años.

Atorvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta en el tratamiento de pacientes con colesterol total elevado (C total), colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (C-LDL, según sus siglas en inglés) apolipoproteína B (apo B), y triglicéridos (TG) y para aumentar el colesterol unido a lipoproteína de alta densidad (C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia familiar heterocigota y no familiar), hiperlipidemia combinada (mixta), hiperlipidemia Fredrickson tipos IIa y IIb, niveles de TG séricos elevados (Fredrickson tipo IV), y para los pacientes con disbetalipoproteinemia (Fredrickson Tipo III) que no responden adecuadamente a la dieta.

### **Prevención de Complicaciones Cardiovasculares**

En pacientes adultos sin enfermedad cardiovascular clínicamente evidente, y con o sin dislipidemia, pero con múltiples factores de riesgo para enfermedad coronaria, tales como edad, tabaquismo, hipertensión, C-HDL bajo, o historia familiar de enfermedad coronaria temprana, atorvastatina está indicada para:

- Reducir el riesgo de enfermedad coronaria fatal e infarto de miocardio no fatal
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina

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

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular fatal o no fatal
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización
- Reducir el riesgo de hospitalización en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva
- Reducir el riesgo de angina

### **Pacientes Pediátricos**

Atorvastatina está indicada como coadyuvante en la dieta para reducir los niveles de colesterol total (C-Total), colesterol LDL (C-LDL) y apolipoproteína B (apo B) en niños, y en niñas que ya han tenido su primera menstruación con hipercolesterolemia familiar heterocigota, que aún después de recibir un tratamiento adecuado o dieta presenten los siguientes parámetros:

- ✓ Colesterol LDL permanece  $\geq 190$  mg/dL o
- ✓ Colesterol LDL permanece  $\geq 160$  mg/dL y:
  - Existencia de historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura o
  - Presencia de dos o más factores de riesgo de ACV.

## **4.2 Posología y Método de Administración**

**Generales** – Antes de instituir un tratamiento con atorvastatina, se debe intentar controlar la hipercolesterolemia con dieta apropiada, ejercicio y disminución de peso en los pacientes obesos, así como tratar los problemas médicos subyacentes. Durante el tratamiento con atorvastatina, el paciente debe mantener una dieta de disminución del colesterol estándar. El rango de dosis es de 10 mg a 80 mg, una vez al día. Las dosis se pueden administrar en cualquier momento del día, con o sin alimentos. Las dosis inicial y de mantenimiento se deben individualizar, de acuerdo con los niveles basales de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. Después del inicio o titulación de la atorvastatina, los niveles de lípidos deben ser analizados durante las 2 a 4 semanas siguientes, ajustando la dosis de acuerdo con los resultados.

**Hipercolesterolemia Primaria e Hiperlipidemia Combinada (Mixta)** – La mayoría de los pacientes se controlan con 10 mg de atorvastatina una vez al día. Una respuesta terapéutica es evidente en el lapso de 2 semanas, y la respuesta máxima se alcanza usualmente en el lapso de 4 semanas. Esta respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

**Hipercolesterolemia Familiar Homocigota** – En un estudio de uso compasivo de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, la mayoría de los pacientes respondieron a 80 mg de atorvastatina, con más de 15% de disminución del C-LDL (18%-45%).

**Dislipidemias Graves en Niños** – La experiencia en población pediátrica se limita a un número reducido de pacientes (edades de 4-17 años) con dislipidemias graves, como hipercolesterolemia familiar. La dosis de inicio recomendada en esta población es 10 mg de atorvastatina una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo de la terapia recomendado (véase la **sección 4.1 Indicaciones terapéuticas** y la **sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas**). Se debe hacer ajustes con intervalos de 4 semanas o más.

**Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática** – (Véase la **sección 4.3 Contraindicaciones** y la **sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

**Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal** – La enfermedad renal no influye sobre las concentraciones plasmáticas o la reducción de los niveles del C-LDL con la atorvastatina. Por lo tanto, no se requiere ajuste dosis. (Véase la **sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

**Uso en Ancianos** – No se observaron diferencias en la seguridad, se observó eficacia en el logro de las metas de tratamiento hipolipemiante, entre los pacientes de edad avanzada y la población en general (Véase la **sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas: Poblaciones Especiales**).

**Uso en Combinación con Otros Compuestos Medicinales** – En los casos en los que es necesaria la co-administración de atorvastatina con ciclosporina, telaprevir o la combinación de tipranavir/ritonavir, la dosis de atorvastatina no debe exceder los 10 mg.

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

### 4.3 Contraindicaciones

La atorvastatina está contraindicada en pacientes que tengan:

- Hipersensibilidad a algún componente de este medicamento,
- Enfermedad hepática activa, antigua o aumentos persistentes inexplicados de las transaminasas séricas, que excedan tres veces el límite superior normal (LSN),

O en quienes estén:

Embarazadas, amamantando o sean fértiles y no estén utilizando medidas anticonceptivas adecuadas. La atorvastatina solo se le debe administrar a mujeres en edad fértil, si es altamente improbable que conciban y han sido informadas de los peligros potenciales para el feto.

Además, pacientes que tengan un consumo importante de alcohol.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

##### **Efectos Hepáticos**

Igual que con otros agentes hipolipemiantes de clase de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, después del tratamiento con atorvastatina se han reportado elevaciones moderadas de las transaminasas séricas ( $> 3 \times$  LSN). La función hepática fue monitoreada en estudios clínicos de atorvastatina previos y posteriores a su comercialización, administrada en dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.

En el 0,7% de los pacientes que recibieron la atorvastatina en esos estudios clínicos, se presentaron elevaciones persistentes de las transaminasas séricas ( $> 3 \times$  LSN en dos o más ocasiones). La incidencia de dichas anomalías fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3%, para las dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg, respectivamente. Generalmente las elevaciones no estuvieron asociadas con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Cuando se redujo la dosis de atorvastatina, o se interrumpió o discontinuó el tratamiento con el fármaco, las concentraciones de las transaminasas volvieron a los niveles pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de atorvastatina, sin secuelas.

Antes de iniciar el tratamiento y después en forma periódica, se deben efectuar exámenes de función hepática. A los pacientes que presenten cualquier signo o síntoma que sugiera un daño hepático, se les deben practicar exámenes de función hepática. Los pacientes que presenten niveles elevados de transaminasas, deben ser monitoreados hasta que la(s) anomalía(s) se resuelva(n). Si persiste la elevación de ALAT o la ASAT  $>3 \times$  LSN, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con atorvastatina. La atorvastatina puede causar un aumento en las transaminasas (véase la **sección 4.8 Efectos indeseables**).

La atorvastatina se debe emplear con precaución en pacientes que consuman cantidades sustanciales de alcohol y/o tengan una historia de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas, constituyen contraindicaciones para el uso de la atorvastatina (véase la sección **4.3 Contraindicaciones**).

**Efectos Musculoesqueléticos** – Se ha reportado mialgia en pacientes tratados con atorvastatina (véase la **sección 4.8 Efectos indeseables**). La miopatía, definida como dolor o debilidad muscular, en conjunto con un incremento en los valores de la creatinina fosfoquinasa (CPK) en  $> 10 \times$  LSN, debe ser tomada en cuenta en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular, y/o elevación marcada de la CPK. Los pacientes deben ser advertidos de que deben reportar inmediatamente cualquier aparición de dolor, hipersensibilidad o debilidad muscular inexplicados, especialmente si están acompañados por malestar general o fiebre. El tratamiento con atorvastatina se debe discontinuar si se presentan niveles marcadamente elevados de la CPK o si se diagnostica, o se sospecha una miopatía. El riesgo de una miopatía durante el tratamiento con fármacos de esta clase, aumenta con la administración simultánea de ciclosporina, derivados del ácido fíbrico, eritromicina, niacina, antimicóticos azólicos, colchicina, telaprevir, boceprevir o la combinación de tipranavir/ritonavir. Muchos de estos fármacos inhiben el metabolismo del citocromo P450-3A4 (CYP 3A4), y/o el transporte de fármacos. CYP-3A4 es la principal isoenzima hepática involucrada en la biotransformación de la atorvastatina. Los médicos que consideren la posibilidad de un tratamiento combinado con atorvastatina y derivados del ácido fíbrico, eritromicina, fármacos inmunosupresores, antimicóticos azólicos o dosis de modificación de lípidos de niacina, deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y vigilar estrechamente a los pacientes para determinar la posible presencia de signos y síntomas de dolor, hipersensibilidad anormal o debilidad muscular, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento y

durante cualquier periodo de ajuste incremental de la dosis de cualquiera de los fármacos. Por lo tanto, dosis bajas de inicio y mantenimiento de atorvastatina también deben considerarse cuando se toma concomitante con los fármacos anteriormente mencionados. No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto se aconseja la suspensión temporal de la atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico (véase sección **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**). En estas situaciones se deberían considerar determinaciones periódicas de la CPK), aunque no hay seguridad de que con dicho monitoreo se vaya a prevenir la aparición de miopatía severa. La atorvastatina puede causar un aumento de la CPK (véase la **sección 4.8 Efectos indeseables**).

Al igual que para otros fármacos de esta clase, se han reportado casos raros de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda, secundaria a mioglobinuria. Los antecedentes de insuficiencia renal pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiólisis. Estos pacientes necesitan una vigilancia más estrecha de los efectos en el músculo esquelético. El tratamiento con atorvastatina debe ser suspendido temporalmente o discontinuado, en cualquier paciente con una afección aguda seria que sugiera una miopatía o implique un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rabdomiólisis (por ejemplo, infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos y convulsiones incontroladas).

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

**Función Endocrina** - Se han reportado aumentos en las concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa sérica en ayunas con inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), incluida atorvastatina. Sin embargo, el riesgo de hiperglicemia se compensa por la reducción del riesgo vascular con estatinas.

#### **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con medicamentos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fíbrico, niacina en dosis modificadoras de lípidos o inhibidores del transportador del CYP 3A4 (por ejemplo, eritromicina y antimicóticos azólicos). (Véase también la **sección 4.2 Posología y Método de Administración: Uso en Combinación con Otros Compuestos Medicinales y la sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales en el uso: Efectos sobre el Músculo Esquelético**).

##### **Inhibidores del CYP 3A4.**

La atorvastatina es metabolizada por el CYP 3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores del CYP 3A4 puede resultar en aumentos de las concentraciones

plasmáticas de atorvastatina. La magnitud de la interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el CYP 3A4.

**Eritromicina/Claritromicina:** La coadministración de atorvastatina con eritromicina (500 mg cuatro veces al día) o claritromicina (500 mg dos veces al día), inhibidores conocidos del citocromo 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina. (Véase la **sección 4.4 advertencias especiales y precauciones especiales en el uso: Efectos sobre el Músculo Esquelético** y sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

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

**Clorhidrato de diltiazem:** La coadministración de atorvastatina (40mg) con diltiazem (240mg), se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina.

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

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

**Jugo de toronja:** Contiene uno o más componentes que inhiben CYP3A4 y pueden producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con consumo excesivo de este jugo (>1,2 L/día) (ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

### **Inhibidores de transportadores.**

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

La administración concomitante de Atorvastatina 10 mg y ciclosporina 5.2 mg/kg/día resultó en un incremento en la exposición a la Atorvastatina (relación de ABC: 8.7 ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**). La ciclosporina es un inhibidor del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteína de resistencia a múltiples medicamentos 1 (MDR1), y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés), así como del CYP3A4, de esta manera este incrementa su exposición a la Atorvastatina. No exceder los 10 mg de Atorvastatina por día (ver sección **4.2 Posología y método de administración: Uso en combinación con otros compuestos medicinales**).

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 y BCRP, de esta manera estos incrementan la exposición a la Atorvastatina. No exceder los 10 mg de Atorvastatina por día (ver sección **4.2 posología y método de administración: Uso en combinación con otros compuestos medicinales**).

La administración concomitante de atorvastatina 20 mg y letermovir 480 mg diariamente, resultó en un incremento en la exposición a atorvastatina (relación de ABC; 3.29, ver sección **5.2 Propiedades Farmacocinéticas**). Letermovir inhibe los transportadores de eflujo P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 y el transportador hepático OATP1B1/1B3, de esta manera incrementa la exposición a la atorvastatina. No exceder 20 mg de atorvastatina diariamente (ver sección **4.2 Posología y método de administración: Uso en combinación con otros productos**).

**medicinales).**

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

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 y BCRP, de esta manera estos incrementan la exposición a la Atorvastatina. Use con precaución y en la menor dosis necesaria (ver sección **4.2 Posología y método de administración: Uso en combinación con otros compuestos medicinales**).

**Inductores del CYP 3A4.**

La administración concomitante de atorvastatina con inductores del CYP 3A4 (p.ej. efavirenz, rifampicina), puede resultar en disminuciones variables en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de la rifampicina, (inducción del CYP3A4 e inhibición del transportador de captación por el hepatocito OATP1B1), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la demora de la administración de la atorvastatina después de la administración de la rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

**Antiácidos:** La coadministración de atorvastatina con una suspensión antiácida oral, conteniendo hidróxidos de magnesio y aluminio, disminuyó las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina en (relación ABC; 0.66 sin embargo, la reducción del colesterol LDL no se alteró.

**Antipirina:** Dado que la atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con otros fármacos que son metabolizados por las mismas isoenzimas del citocromo.

**Colestipol:** Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina fueron más bajas (relación de concentración: 0.74), cuando se administró el colestipol con la atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se coadministraron la atorvastatina y el colestipol, que cuando se administró cada fármaco solo.

**Digoxina:** Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado de equilibrio no resultaron afectadas. Sin embargo, las concentraciones de digoxina aumentaron (relación ABC: 1.15), después de su administración con 80 mg de atorvastatina al día. Los pacientes que estén tomando digoxina, deben ser monitoreados apropiadamente.

**Azitromicina:** La administración conjunta de atorvastatina (10 mg una vez al día) con azitromicina (500 mg una vez al día), no produjo alteración de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

**Anticonceptivos Orales:** La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos que contienen noretindrona y etinil estradiol, aumentó el área bajo la curva de concentración vs. tiempo (ABC) de la noretindrona (relación de ABC: 1.28) y del etinil estradiol (relación ABC: 1.19). Estos aumentos se deben tener en cuenta, cuando se seleccione un anticonceptivo oral para una mujer que esté tomando atorvastatina.

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

**Colchicina:** Aunque no se han conducido estudios de interacción con atorvastatina y colchicina, se han reportado casos de miopatía con atorvastatina coadministrada con colchicina y deberá tenerse precaución cuando se prescribe atorvastatina con colchicina.

**Amlodipino:** En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de atorvastatina 80 mg con amlodipino 10 mg resultó en un aumento en la exposición a atorvastatina (relación ABC: 1.18), lo cual no fue clínicamente significativo.

**Ácido fusídico:** Aunque no se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y ácido fusídico, existe un mayor riesgo de rhabdomiólisis en pacientes que reciben una combinación de estatinas, incluyendo atorvastatina, y ácido fusídico. El mecanismo de esta interacción no se conoce. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas durante toda la duración del tratamiento de ácido fusídico. El tratamiento con estatinas puede ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando se necesita ácido fusídico sistémico prolongado, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de atorvastatina y ácido fusídico sólo debe considerarse en un análisis caso a caso y bajo estrecha supervisión médica. El paciente debe ser informado de acudir inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

**Otros Tratamientos Concomitantes:** En estudios clínicos, la atorvastatina ha sido utilizada concomitantemente con agentes antihipertensivos y tratamiento de reemplazo estrogénico, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. No se han efectuado estudios de interacción con agentes específicos.

#### **4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

La atorvastatina está contraindicada en el embarazo. Las mujeres en edad reproductiva, deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados. La atorvastatina solamente se debe administrar a mujeres en edad reproductiva, cuando sea muy improbable que tales pacientes queden embarazadas y después de haberles informado los riesgos potenciales para el feto.

La atorvastatina está contraindicada durante la lactancia. No se sabe si la atorvastatina se excreta en la leche materna. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas en los infantes lactantes, las mujeres que estén tomando atorvastatina no deberán lactar.

#### **4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Máquinas**

Ninguno conocido.

#### **4.8 Efectos Indeseables**

Generalmente, la atorvastatina es bien tolerada. En general, las reacciones adversas han sido leves y transitorias. En la base de datos de estudios clínicos de atorvastatina controlados con placebo compuesta por 16.066 (8755 Lipitor frente a 7311 placebo) pacientes tratados durante

una mediana de 53 semanas, 5,2% de los pacientes de atorvastatina suspendieron a causa de reacciones adversas en comparación con 4,0% de los pacientes de placebo.

Los efectos adversos más frecuentes ( $\geq 1\%$ ) que se pueden asociar con el tratamiento con atorvastatina, reportados en pacientes participantes en estudios clínicos controlados con placebo incluyen:

**Infecciones e infestaciones:** nasofaringitis.

**Trastornos del metabolismo y la nutrición:** hiperglucemia.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:** dolor faringo-laríngeo, epistaxis.

**Trastornos gastrointestinales:** diarrea, dispepsia, náusea, flatulencia.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** artralgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, mialgia, inflamación articular.

**Investigaciones:** Anormalidades de las pruebas de función hepática, aumento de la Creatin fosfoquinasa en sangre.

Otros efectos adversos informados en estudios clínicos de atorvastatina controlados con placebo incluyen:

**Trastornos psiquiátricos:** pesadillas.

**Trastornos oculares:** visión borrosa.

**Trastornos del oído y el laberinto:** tinnitus.

**Trastornos gastrointestinales:** malestar abdominal, eructos.

**Trastornos hepatobiliares:** hepatitis, colestasis.

**Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:** urticaria.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** fatiga muscular, dolor en el cuello.

**Trastornos generales y problemas del sitio de administración:** malestar general, pirexia.

**Investigaciones:** leucocituria.

No todos los efectos listados antes, han sido asociados causativamente con el tratamiento con atorvastatina.

### **Pacientes Pediátricos.**

Los pacientes tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de experiencias adversas generalmente similar al de pacientes tratados con placebo, las experiencias adversas más frecuentes observadas en los dos grupos, sin importar la valoración de causalidad, fueron infecciones.

No se observó ningún efecto significativo a nivel clínico en el crecimiento y maduración sexual en un estudio de 3 años, en niños de 6 años y mayores, basados en la evaluación de la maduración general y el desarrollo, evaluación de la escala de Tanner, y mediciones de altura y peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de atorvastatina en pacientes adultos.

### **Experiencia post-comercialización.**

*En la experiencia post-comercialización, se han reportado los siguientes efectos adversos adicionales con la atorvastatina:*

**Trastornos de la sangre y el sistema linfático:** trombocitopenia,

**Trastornos del sistema inmunológico:** reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxis),

**Lesiones, envenenamiento o complicaciones al procedimiento:** ruptura de tendón,

**Trastornos del metabolismo y la nutrición:** aumento de peso,

**Trastornos del sistema nervioso:** hipoestesia, amnesia, mareo, disgeusia,

**Trastornos gastrointestinales:** pancreatitis,

**Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:** síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, angioedema, erupciones ampulosas,

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** rabdomiólisis, miopatía necrotizante inmunomediada, artralgia, miositis, dolor de espalda,

**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:** dolor precordial, edema periférico, fatiga.

## **4.9 Sobredosificación**

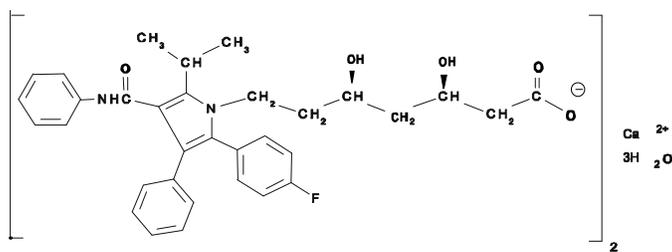
No existe un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. Si llegase a ocurrir una sobredosificación, el paciente debe ser tratado sintomáticamente, con implementación de medidas de soporte que se requieran. Como la atorvastatina se une extensamente a las proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis favorezca la depuración de la atorvastatina.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades Farmacodinámicas**

La atorvastatina cálcica es un agente hipolipemiante sintético, que es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, que es una etapa temprana y limitante en la biosíntesis del colesterol.

La fórmula empírica de la atorvastatina cálcica, es  $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$  y su peso molecular es 1.209,42. Su fórmula estructural es:



La atorvastatina cálcica es un polvo cristalino blanco o blanquecino, prácticamente insoluble en soluciones acuosas de pH 4 e inferiores. Es muy ligeramente soluble en agua destilada, buffer fosfato pH 7,4 y acetonitrilo, ligeramente soluble en etanol y libremente soluble en metanol.

**Mecanismo de Acción** – La atorvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, que es la enzima limitativa de la velocidad, que convierte la HMG-CoA a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol. En pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) homocigota y heterocigota, formas no-familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta, la atorvastatina reduce el C-total, el C-LDL y la apo B. La atorvastatina también reduce el C-VLDL (lipoproteína de muy baja densidad del colesterol) y los TG (triglicéridos) y produce aumentos variables en el C-HDL.

La atorvastatina baja los niveles plasmáticos de colesterol y lipoproteínas, a través de la inhibición de la HMG-CoA reductasa y de la síntesis de colesterol en el hígado, así como por el incremento del número de los receptores hepáticos del LDL (**lipoproteína de baja densidad**) en la superficie de la célula, para mayor captación y catabolismo de la LDL.

La atorvastatina baja la producción del LDL y el número de partículas de esta lipoproteína. La atorvastatina produce un incremento profundo y sostenido de la actividad de los receptores de LDL, acoplado con un cambio favorable en la calidad de las partículas circulantes de LDL. La atorvastatina es eficaz para disminuir el LDL en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, una población que normalmente no ha respondido a la medicación hipolipemiente. La atorvastatina y algunos de sus metabolitos son farmacológicamente activos en los humanos. El sitio primario de acción de la atorvastatina es el hígado, que es el sitio principal de la síntesis del colesterol y de la depuración del LDL. La disminución del colesterol LDL, se correlaciona mejor con la dosis del fármaco, que con la concentración sistémica del mismo. La individualización de la dosis del fármaco se debe establecer con base en la respuesta terapéutica (véase la **sección 4.2 Posología dosis y método de administración**).

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

En los pacientes con hipertrigliceridemia aislada, la atorvastatina disminuye el C-total, el colesterol LDL, el colesterol VLDL-, la apo B, los TG y el colesterol no asociado al HDL, y aumenta el colesterol HDL. En los pacientes con disbetalipoproteinemia, la atorvastatina disminuye la lipoproteína de densidad intermedia del colesterol (C-IDL).

En pacientes con hiperlipoproteinemia Fredrickson Tipos IIa y IIb, agrupados de 24 estudios controlados, los porcentajes de las medianas del colesterol HDL desde la línea de base aumentaron desde 5,1% a 8,7% para la atorvastatina (10-80 mg), en forma no-relacionada con la dosis. Además, el análisis de estos datos combinados demostró disminuciones significativas,

asociados con la dosis, en las relaciones C-total / colesterol HDL y colesterol LDL / colesterol HDL, que variaron desde -29% a -44% y desde -37% a -55%, respectivamente.

Los efectos de la atorvastatina sobre los eventos isquémicos y la mortalidad total, fueron investigados en el estudio Reducción de la Isquemia Miocárdica con la Reducción Agresiva del Colesterol (MIRACL por sus siglas en inglés). En este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, se le hizo seguimiento a 3.086 pacientes con síndromes coronarios agudos, angina inestable o IM sin ondas Q. Los pacientes fueron tratados con cuidados convencionales, incluyendo dieta y 80 mg al día de atorvastatina o placebo, con una duración promedio de 16 semanas. Los niveles finales del colesterol LDL, el C-total, el colesterol HDL y los TG, fueron 72mg/dL, 147 mg/dL, 48 mg/dL y 139 mg/dL, respectivamente en el grupo atorvastatina, y 135 mg/dL, 217 mg/dL, 46 mg/dL y 187 mg/dL, en el grupo placebo, respectivamente. La atorvastatina redujo significativamente el riesgo de eventos isquémicos y muerte, en 16%. El riesgo de experimentar re-hospitalización por angina de pecho, con evidencia documentada de isquemia miocárdica, se redujo significativamente en 26%. La atorvastatina redujo el riesgo de eventos isquémicos y muerte en un grado similar en todo el intervalo de C-LDL inicial. Además, la atorvastatina redujo el riesgo de eventos isquémicos y muerte en grados similares en pacientes con IM sin elevación de la onda Q y angina inestable, así como en hombres y mujeres y en pacientes  $\leq 65$  años de edad y  $>65$  años de edad.

### Prevención de Complicaciones Cardiovasculares

En el Brazo Hipolipemiantes del Estudio Anglo-Escandinavo de Desenlaces Cardíacos (ASCOT-LLA por sus siglas en inglés), se evaluó el efecto de la atorvastatina sobre la enfermedad coronaria fatal y no-fatal en 10.305 pacientes hipertensos de 40a 80 años de edad (media de 63 años), sin infarto de miocardio previo y con niveles de C-total  $<6,5$  mmoles/L (251 mg/dL). Además, todos los pacientes presentaban por lo menos 3 de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: género masculino, edad  $>55$  años, tabaquismo, diabetes, historia de ECC en un familiar de primer grado, C-total: HDL  $>6$ , enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, evento cerebrovascular previo, anormalidad específica en el electrocardiograma (ECG), proteinuria/albuminuria. En este estudio doble-ciego, controlado con placebo, los pacientes fueron tratados con terapia antihipertensiva (Meta de Presión arterial (PA):  $<140/90$  mmHg para los pacientes no-diabéticos,  $<130/80$  mmHg para los pacientes diabéticos) y se asignaron para recibir o 10 mg de atorvastatina (n=5.168) o placebo (n=5.137). Como el efecto del tratamiento con atorvastatina en comparación con placebo superó el umbral de significancia durante un análisis interino, el ASCOT-LLA se terminó anticipadamente a los 3,3 años en vez de a los 5 años. Adicionalmente, la presión arterial estuvo bien controlada y similar en los pacientes asignados a atorvastatina y a placebo. Esos cambios persistieron durante todo el período de tratamiento.

La atorvastatina redujo la frecuencia de los siguientes eventos:

Evento	Disminución del Riesgo (%)	No de Eventos (atorvastatina vs. placebo)	valor-p
Eventos coronarios (ECC mortal <sup>a</sup> más IM no mortal <sup>b</sup> )	36%	100 vs. 154	0,0005
Eventos cardiovasculares totales y procedimientos de revascularización	20%	389 vs. 483	0,0008
Eventos coronarios totales	29%	178 vs. 247	0,0006

Accidente cerebrovascular fatal y no-fatal*	26%	89 vs. 119	0,0332
---------------------------------------------	-----	------------	--------

a Enfermedad Coronaria.

b Infarto de miocardio

\*Si bien la reducción de ACV mortales y no mortales no alcanzó un nivel predefinido de significancia ( $p=0,01$ ), a se observó una tendencia favorable con una reducción de 26% del riesgo relativo.

La mortalidad total y la mortalidad CV no disminuyeron significativamente, aunque se observó una tendencia favorable.

En el Estudio Colaborativo de Atorvastatina y Diabetes (CARDS por su siglas en inglés), se evaluó el efecto de la atorvastatina sobre enfermedad cardiovascular fatal y no-fatal en 2.838 pacientes de 40-75 años de edad, con diabetes tipo 2, sin una historia previa de enfermedad CV y con una LDL  $\leq 4,14$  mmoles/L (160 mg/dL) y TG  $\leq 6,78$  mmoles/L (600 mg/dL). Adicionalmente, todos los pacientes tenían por lo menos uno de los siguientes factores de riesgo: hipertensión, tabaquismo actual, retinopatía, microalbuminuria o macroalbuminuria. En este estudio aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico, controlado con placebo, los pacientes fueron tratados o con 10 mg diarios de atorvastatina ( $n=1.428$ ) o con placebo ( $n=1.410$ ), para una mediana de seguimiento de 3,9 años. Como el efecto del tratamiento con atorvastatina sobre el punto final primario alcanzó las reglas de eficacia predefinidas, el CARDS fue terminado 2 años antes de lo previsto.

Los efectos de reducción del riesgo absoluto y relativo de la atorvastatina, son los siguientes:

Evento	Disminución del Riesgo Relativo (%)	No. de Eventos (atorvastatina vs. placebo)	valor-p
Eventos cardiovasculares mayores [IAM fatal y no-fatal, IM silencioso, muerte por ECC aguda, angina inestable, IDAC, ACTP, revascularización, accidente cerebrovascular]	37 %	83 vs. 127	0,0010
IM (IAM fatal y no-fatal, IM silencioso)	42 %	38 vs. 64	0,0070
Accidente cerebrovascular (Fatal y no-fatal)	48 %	21 vs. 39	0,0163

IAM = infarto agudo de miocardio; IDAC = injerto de derivación de arteria coronaria; ECC = enfermedad cardíaca coronaria; IM = infarto del miocardio; ACTP = angioplastia coronaria transluminal percutánea.

No hubo evidencias de una diferencia en el efecto del tratamiento de acuerdo con la edad, el sexo, o el nivel inicial de C-LDL del paciente.

Se observó una disminución de 27% en el riesgo relativo de muerte (82 muertes en el grupo placebo, comparado con 61 muertes en el brazo tratamiento), con una significación estadística limítrofe ( $p=0,0592$ ). La incidencia global de eventos adversos o de eventos adversos serios, fue similar entre los grupos de tratamiento.

### Aterosclerosis

En el Estudio Reversión de Aterosclerosis con Hipolipemiente Agresivo (REVERSAL por sus siglas en inglés), se evaluó durante la angiografía, por ultrasonido intravascular (USIV), el efecto de la atorvastatina 80 mg y la pravastatina 40 mg sobre la aterosclerosis coronaria, en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria. En este estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego,

controlado con placebo, el USIV se realizó en línea-base y a los 18 meses en 502 pacientes. En el grupo atorvastatina (n=253), la mediana del cambio porcentual desde línea-base en el volumen total del ateroma (el criterio primario del estudio), fue -0,4% (p=0,98) en el grupo atorvastatina y +2,7% (p=0,001) en el grupo pravastatina (n=249). Cuando se compararon con los de la pravastatina, los efectos de la atorvastatina fueron estadísticamente significativos (p=0,02).

En el grupo atorvastatina, el C-LDL se redujo en promedio a 2,04 mmoles/L  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dL  $\pm$  30) desde una línea-base de 3,89 mmoles/L  $\pm$  0,7 (150 mg/dL  $\pm$  28) y en el grupo pravastatina el C-LDL se redujo en promedio a 2,85 mmoles/L  $\pm$  0,7 (110 mg/dL  $\pm$  26) desde una línea-base de 3,89 mmoles/L  $\pm$  0,7 (150 mg/dL  $\pm$  26) (p<0,0001). La atorvastatina también redujo significativamente los niveles promedios de TC en 34,1% (pravastatina: -18,4%, p<0,0001), los niveles promedios de TG en 20% (pravastatina: -6,8%, p<0,0009) y la media de apolipoproteína B en 39,1% (pravastatina: -22,0%, p<0,0001). La atorvastatina aumentó la media del C-HDL en 2,9% (pravastatina: +5,6%, p=NS). Hubo una disminución promedio de 36,4% en la proteína C reactiva (PCR) en el grupo atorvastatina, comparado con una disminución de 5,2% en el grupo pravastatina (p<0,0001).

Los perfiles de seguridad y tolerabilidad de los dos grupos de tratamiento, fueron comparables.

### **Accidente Cerebrovascular Recurrente**

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

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

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

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

adversos serios, fue similar entre los grupos de tratamiento.

### Prevención secundaria de eventos cardiovasculares

En el estudio Treating to New Targets (TNT por sus siglas en inglés), se valoró el efecto de atorvastatina a dosis de 80 mg /día vs atorvastatina 10 mg/día sobre la disminución de eventos cardiovasculares en 10,001 sujetos (94% de raza blanca 81% hombres, 38% ≥65 años) con cardiopatía coronaria clínicamente evidente que habían alcanzado una cifra blanco de C-LDL < 130 mg/dL después de concluir un periodo de ocho semanas de tipo abierto con atorvastatina 10 mg /día. Los sujetos se distribuyeron en forma aleatoria para recibir 10 mg u 80 mg /día de atorvastatina y se vigilaron durante un promedio de 4.9 años. Las cifras promedio de C-LDL, C total, TG, no-HDL y HDL a las doce semanas fueron 73 mg/dL, 145 mg/dL, 128 mg/dL, 98 mg/dL y 47 mg/dL respectivamente durante el tratamiento con 80 mg de atorvastatina y 99 mg/dL, 177 mg/dL, 152 mg/dL, 129 mg/dL y 48 mg/dL respectivamente durante el tratamiento con 10 mg de atorvastatina.

El tratamiento con atorvastatina a dosis de 80 mg/día disminuyó significativamente la tasa de eventos cardiovasculares mayores (MCVE) (434 eventos en el grupo de 80 mg/día vs 548 en el de 10 mg/día) con una disminución relativa del riesgo de 22%.

Atorvastatina a dosis de 80 mg disminuyó significativamente el riesgo de:

Punto Final significativo	Atorvastatina 10 mg (N=5,006)		Atorvastatina 80 mg (N=4,995)		HR <sup>a</sup> (CI del 95%)
	N	%	n	%	
<b>PUNTO FINAL PRIMARIO*</b>					
Punto final cardiovascular mayor principal.	548	10.9	434	8.7	0.78 (0.69, 0.89)
<b>Componentes del Punto Final Primario</b>					
IM no fatal sin relación con el procedimiento	308	6.2	243	4.9	0.78 (0.66, 0.93)
Evento Vascular Cerebral (fatal y no fatal)	155	3.1	117	2.3	0.75 (0.59, 0.96)
<b>PUNTOS FINALES SECUNDARIOS**</b>					
Primera falla cardíaca con hospitalización	164	3.3	122	2.4	0.74 (0.59, 0.94)
Primer CAGB u otro procedimiento de revascularización coronaria <sup>b</sup>	904	18.1	667	13.4	0.72 (0.65, 0.80)
Primer Punto Final de angina documentado <sup>b</sup>	615	12.3	545	10.9	0.88 (0.79, 0.99)

<sup>a</sup> atorvastatina 80 mg: atorvastatina 10 mg

<sup>b</sup> componente de criterios de valoración secundarios

\* Criterio de Valoración cardiovascular mayor (MCVE= muerte por CHD, infarto miocárdico no mortal, paro cardíaco con reanimación y apoplejía mortal y no mortal.

\*\* los criterios de valoración secundarios no se incluyeron en el primario.

HR= razón de riesgo; CI= intervalo de confianza; IM=infarto de miocardio; ICC=insuficiencia cardíaca congestiva; CABG= injerto de derivación de arterias coronarias.

Los intervalos de confianza para los criterios de valoración secundarios no se ajustaron para comparaciones múltiples.

No hubo diferencia significativa entre los grupos de tratamiento para la mortalidad por todas las causas: 282 muertes (5.6%) en el grupo con 10 mg/día vs 284 (5.7%) en el de 80 mg /día de atorvastatina. Los porcentajes de sujetos que experimentaron muerte cardiovascular, incluidos los componentes de la muerte por enfermedad coronaria y la apoplejía mortal, fueron numéricamente

menores en el grupo de tratamiento con 80 mg que en el de 10 mg de atorvastatina. Los porcentajes de sujetos que experimentaron una muerte de origen no cardiovascular fueron numéricamente mayores en el grupo con tratamiento de 80 mg que en el de 10 mg de atorvastatina.

En el estudio Incremental Decrease in EndPoints Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL por sus siglas en inglés), se comparó el tratamiento con atorvastatina a dosis de 80 mg/día con el de simvastatina a dosis de 20-40 mg/día en 8,888 sujetos de hasta 80 años de edad con antecedente de enfermedad coronaria para valorar si podría lograrse la disminución del riesgo CV. Los pacientes fueron principalmente hombres (81%) de raza blanca (99%) con una edad promedio de 61.7 años y un C-LDL promedio de 121.5 mg/dL en el momento de la distribución aleatoria. 76% estaba bajo tratamiento con estatinas. En este estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, de punto final ciego (PROBE), sin periodo de inducción, los sujetos fueron seguidos por un tiempo promedio de 4.8 años. Las cifras promedio de C-LDL, TC, TG, colesterol HDL y no HDL en la semana 12 fueron 78 mg/dL, 145 mg/dL, 115 mg/dL, 45 mg/dL y 100 mg/dL, en ese orden, durante el tratamiento con 80 mg de atorvastatina y 105 mg/dL, 179 mg/dL, 142 mg/dL, 47 mg/dL y 132 mg/dL, respectivamente, durante el tratamiento con 20-40 mg de simvastatina.

No hubo diferencia significativa entre los grupos de tratamiento para el Punto Final Primario, la tasa de primeros eventos coronarios mayores (Enfermedad coronaria fatal, IM no fatal y reanimación después de un paro cardíaco): 411 (9.3%) en el grupo de atorvastatina a dosis de 80 mg/día vs 463 (10.4%) en el de simvastatina a dosis de 20 mg/día a -40 mg/día, HR 0.89, CI del 95% (0.78, 1.01), p=0.07.

No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a la mortalidad por todas las causas; 366 (8.2%) en el grupo con atorvastatina a dosis de 80 mg/día vs 374 (8.4%) en el grupo de simvastatina a dosis de 20-40 mg/día. Los porcentajes de sujetos que experimentaron muerte cardiovascular o de origen no cardiovascular, fueron similares para el grupo de atorvastatina de 80 mg y el de 20-40 mg de simvastatina.

### **Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota en Pacientes Pediátricos**

En un estudio doble-ciego, controlado con placebo, seguido por una fase abierta, 187 niños y niñas posmenárgicas de 10 a 17 años de edad (edad promedio 14,1 años), con hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota o hipercolesterolemia severa, fueron aleatorizados para recibir atorvastatina (n=140) o placebo (n=47) durante 26 semanas y luego todos ellos recibieron atorvastatina durante 26 semanas. La inclusión en el estudio requería 1) un nivel de LDL-C  $\geq$ 190 mg/dL en línea-base o 2) un nivel de C-LDL  $\geq$ 160 mg/dL en línea-base y una historia familiar positiva de HF o enfermedad cardiovascular prematura, en un pariente de primer o segundo grado. El valor promedio de C-LDL en línea-base fue 218,6 mg/dL (rango: 138,5-385,0 mg/dL) en el grupo atorvastatina, comparado con 230,0 mg/dL (rango: 160,0-324,5 mg/dL) en el grupo placebo. La dosis de atorvastatina (una vez al día) fue 10 mg durante las primeras 4 semanas, con titulación posterior hasta 20 mg si el nivel de C-LDL era  $>$ 130 mg/dL. El número de pacientes tratados con atorvastatina que requirieron la titulación hasta 20 mg después de la Semana 4 de la fase doble-ciega, fue de 78 (55.7%).

La atorvastatina disminuyó significativamente el nivel plasmático de C-total, C-LDL, TG y apo B, durante la fase doble-ciega de 26 semanas (véase la Tabla 5).

**Tabla 5. Efectos Hipolipemiantes de la Atorvastatina en Hombres y Mujeres Adolescentes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota o Hipercolesterolemia Severa (Media del Cambio Porcentual desde Línea-Base hasta el Punto-Final en la Población Intención-de-Tratar)**

Dosis	N	C-Total	C-LDL	C-HDL	TG	Apolipoproteína B
-------	---	---------	-------	-------	----	-------------------

Placebo	47	-1,5	-0,4	-1,9	1,0	0,7
Atorvastatina	140	-31,4	-39,6	2,8	-12,0	-34,0

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

La media alcanzada del valor de C-LDL, fue 130,7 mg/dL (rango: 70,0-242,0 mg/dL) en el grupo atorvastatina, comparada con 228,5 mg/dL (rango: 152,0,-385,0 mg/dL) en el grupo placebo, durante la fase doble-ciega de 26 semanas.

En este estudio controlado y limitado, no hubo efectos detectables sobre el crecimiento o la maduración sexual de los varones o en la duración del ciclo menstrual en las mujeres. La atorvastatina no ha sido estudiada en estudios clínicos controlados, involucrando pacientes prepúberes o pacientes menores de 10 años. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de dosis superiores a 20 mg, en estudios clínicos controlados en niños. No se ha establecido la eficacia a largo-plazo del tratamiento con atorvastatina en la niñez, para reducir la morbilidad y mortalidad en la edad adulta.

## 5.2 Propiedades Farmacocinéticas

### Farmacocinética y Metabolismo

**Absorción** – La atorvastatina es absorbida rápidamente después de su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas se presentan después de 1 a 2 horas. La magnitud de la absorción y las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, aumentan en proporción a la dosis de atorvastatina. Las tabletas de atorvastatina tienen una biodisponibilidad de 95% a 99%, en comparación con las soluciones. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina es aproximadamente de 14% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa, es aproximadamente de 30%. La baja disponibilidad sistémica es atribuida a su depuración presistémica en la mucosa gastrointestinal y/o su metabolismo hepático de primer paso. Aunque la presencia de alimentos disminuye la velocidad y la magnitud de absorción del fármaco en aproximadamente 25% y 9%, respectivamente, evidenciado por los parámetros  $C_{máx}$  y ABC, la reducción de la C-LDL es similar, independientemente de si se administra con o sin alimentos. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son más bajas (aproximadamente 30% para  $C_{máx}$  y ABC), después de la administración nocturna del fármaco, en comparación con la administración matutina. Sin embargo, la disminución de la C-LDL es la misma, independientemente de la hora del día en que se administre el fármaco (véase la **sección 4.2 Posología y método de administración**).

**Distribución** – El volumen de distribución promedio de la atorvastatina, es aproximadamente 381 litros. La atorvastatina se une en  $\geq 98\%$  a las proteínas plasmáticas. Una relación eritrocitos/plasma de aproximadamente 0,25, indica una pobre penetración en los eritrocitos.

**Metabolismo** – La atorvastatina se metaboliza extensamente a derivados orto- y para-hidroxilados y varios productos de beta-oxidación. La inhibición *in vitro* de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto- y para-hidroxilados, es equivalente a la que produce la atorvastatina, Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria circulante de la reductasa de la HMG-CoA, se atribuye a los metabolitos activos. Varios estudios *in vitro* sugieren la importancia del metabolismo de la atorvastatina por el CYP-450 3A4 hepático, lo cual es compatible con el aumento de las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina en los seres humanos, después su administración simultánea con eritromicina, un inhibidor conocido de esta isoenzima. Estudios *in vitro* también indican que la atorvastatina es un inhibidor débil del CYP-450 3A4, La co-administración de la atorvastatina, no produjo efectos clínicamente significativos

en las concentraciones plasmáticas de la terfenadina, un compuesto metabolizado predominantemente por el CYP-450 3A4; por lo tanto, no es probable que la atorvastatina altere significativamente la farmacocinética de otros substratos del CYP-450 3A4. (Véase la **sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). En los animales, el metabolito orto-hidroxi sufre glucuronidación posterior.

**Excreción** – La atorvastatina y sus metabolitos se eliminan principalmente en la bilis, después de su metabolismo hepático y/o extrahepático; sin embargo, este fármaco no parece experimentar recirculación enterohepática. La vida media de eliminación plasmática promedio de la atorvastatina en los humanos, es de aproximadamente 14 horas, pero la vida media de su actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de 20 a 30 horas, debido a la contribución de sus metabolitos activos. Después de su administración oral, se recupera en la orina menos del 2% de una dosis de atorvastatina.

### **Poblaciones Especiales**

**Ancianos** – Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son más altas (aproximadamente 40% en la  $C_{\max}$  y 30% en el ABC) en sujetos saludables de edad avanzada (edad  $\geq 65$  años), que en los adultos jóvenes. El estudio ACCESS evaluó específicamente pacientes de edad avanzada, con respecto al logro de sus objetivos del tratamiento en el Programa de Educación Nacional sobre Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés). Este estudio incluyó 1.087 pacientes menores de 65 años, 815 pacientes mayores de 65 años y 185 pacientes mayores de 75 años de edad. No se encontraron diferencias, con respecto a la seguridad, eficacia o alcance de los objetivos lipídicos, entre los pacientes de edad avanzada y la población total.

**Pediatría** – No se han realizado estudios farmacocinéticos en la población pediátrica.

**Género** – Las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina en la mujer, difieren (aproximadamente 20% superiores para la  $C_{\max}$  y 10% inferiores para el ABC) de las observadas en hombres. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias clínicamente significativas en sus efectos sobre los lípidos, entre hombres y mujeres.

**Insuficiencia Renal** – La enfermedad renal no tiene influencia sobre las concentraciones plasmáticas, ni en los efectos sobre los lípidos de la atorvastatina. Por consiguiente, en los pacientes con disfunción renal no es necesario un ajuste de las dosis. (Véase la **sección 4.2 Posología y método de administración**).

**Hemodiálisis.** - Aunque no se han conducido estudios en pacientes en fase final de insuficiencia renal, la hemodiálisis no parece tener ningún efecto significativo sobre la depuración de atorvastatina, dada su alta unión a proteínas plasmáticas.

**Insuficiencia Hepática** – Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentan marcadamente (aproximadamente 16 veces para la  $C_{\max}$  y 11 veces para el ABC), en los pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Child-Pugh clase B). (Véase la **sección 4.3 Contraindicaciones**),

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

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

Medicamento administrado conjuntamente y régimen de dosificación	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio en ABC <sup>&amp;</sup>	Cambio en C <sub>máx</sub> <sup>&amp;</sup>
#Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg QD durante 28 días	↑ 7,7 veces	↑ 9,7 veces
#Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 días	10 mg, SD	↑ 8,4 veces	↑ 7,6 veces
#Telaprevir 750 mg q8h, 10 días	20 mg, SD	↑ 6,9 veces	↑ 9,6 veces
#Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg, SD	↑ 2,30 veces	↑ 2,66 veces
#Lopinavir 400 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg QD durante 4 días	↑ 5,9 veces	↑ ,4,7 veces
#‡Saquinavir 400 mg BID/ ritonavir 400 mg BID, 15 días	40 mg QD durante 4 días	↑ 2,9 veces	↑ 3,3 veces
#Claritromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg QD durante 8 días	↑ 3,4 veces	↑ 4,4 veces
#Darunavir 300 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg QD durante 4 días	↑ 2,4 veces	↑ 1,3 veces
#Itraconazol 200 mg QD, 4 días	40 mg SD	↑ 2,3 veces	2,3 veceses
#Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 4 días	↑ 1,5 veces	↑ 1,8 veces
#Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 4 días	↑ 1,3 veces	↑ 3,0 veces
#Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 28 días	↑ 0,74 veces	↑ 1,2 veces
#Zumo de toronja, 240 mL QD *	40 mg, SD	↑ 0,37 veces	↑ 0,16 veces
Diltiazem 240 mg QD, 28 días	40 mg, SD	↑ 0,51 veces	0 veces
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	10 mg, SD	↑ 0,33 veces	↑ 0,38 veces
Amlodipino 10 mg, single dosis	80 mg, SD	↑ 0,15 veces	↓ 0,12 veces
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg QD durante 2 semanas	↓ 0,001 veces	↓ 0,11 veces
Colestipol 10 mg BID, 28 semanas	40 mg QD durante 28 semanas	No se determinó	↓ 0,26 veces**
Maalox TC® 30 mL QD, 17 días	10 mg QD durante 15 días	↓ 0,33 veces	↓ 0,34 veces
Efavirenz 600 mg QD, 14 días	10 mg durante 3 días	↓ 00,41 veces	↓ 0,01 veces
#Rifampicina 600 mg QD, 7 días (administrada conjuntamente) †	40 mg SD	↑ 00,30 veces	↑ 1,72 veces
#Rifampicina 600 mg QD, 5 días (dosis separadas) †	40 mg SD	↓ 00,80 veces	↓ ,0,40 veces
#Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg SD	↑ 0,35 veces	↓ 0,004 veces
#Fenofibrato 160 mg QD, 7 días	40 mg SD	↑ 0,03 veces	↑ 0,02 veces

& “veces” de cambio = cociente de cambio [(I-B)/B], en donde I = valor farmacocinético durante la fase de interacción y B = valor farmacocinético durante la fase inicial.

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

\* Se ha informado de mayores aumentos del ABC (hasta 1,5 veces) y/o la C<sub>máx</sub>. (hasta 0,71 veces) con el consumo excesivo de zumo de toronja (≥ 750 mL – 1,2 litros al día).

\*\* Se tomó una muestra única 8-16 h después de la dosis

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

‡ En este estudio la dosis de saquinavir más ritonavir no es la dosis utilizada clínicamente. Probablemente cuando se utiliza clínicamente el aumento de la exposición a atorvastatina sea mayor a la observada en este estudio. Por lo tanto deberá tenerse precaución y utilizarse la dosis más baja necesaria.

### Efecto de la atorvastatina sobre la farmacocinética de los medicamentos Administrados conjuntamente

Atorvastatina	Medicamento administrado conjuntamente y régimen de Dosificación		
	Medicamento/Dosis (mg)	Cambio en ABC <sup>&amp;</sup>	Cambio en C <sub>máx</sub> <sup>&amp;</sup>
80 mg QD durante 15 días	Antipirina, 600 mg SD	↑ 0,03 veces	↓ 0,11 veces
80 mg QD durante 14 días	#Digoxina 0,25mg QD, 20 días	↑ 0,15 veces	↑ 0,20 veces
40 mg QD durante 22 días	Anticonceptivo oral QD, 2 meses - noretindrona 1mg -etinilestradiol 35µg	↑ 0,28 veces ↑ 0,19 veces	↑ 0,23 veces ↑ 0,30 veces
10 mg, SD	Tripanavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 días	Ningún Cambio	Ningún Cambio
10 mg, QD durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	↓ 0,27 veces	↓ 0,18 veces
10 mg, QD durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	Ningún Cambio	Ningún Cambio

<sup>&</sup> "Veces" de cambio = cociente de cambios [(I-B)/B], en donde I = valor farmacocinético durante las fases de interacción y B = valor farmacocinético durante la fase inicial

# Puede ver el significado clínico en la Sección 4.5

### 5.3 Información de Seguridad Preclínica

**Carcinogénesis, Mutagénesis, Impedimento de la Fertilidad** – La atorvastatina no fue carcinogénica en las ratas. La máxima dosis utilizada, fue 63 veces más alta que la dosis humana máxima (80 mg/día), sobre una base de mg/kg de peso corporal y de 8 a 16 veces más alta, con base en los valores del ABC<sub>(0-24)</sub>. En un estudio de 2 años en ratones, las incidencias de los adenomas hepatocelulares en los machos y de carcinomas hepatocelulares en las hembras, se vieron aumentadas en los animales tratados con la dosis máxima usada, la cual era 250 veces más alta que la dosis humana máxima, sobre una base de mg/kg de peso corporal. La exposición sistémica, con base en el ABC<sub>(0-24)</sub>, fue de 6 a 11 veces más alta.

Todos las demás drogas pertenecientes a esta clase similares químicamente, han inducido tumores, tanto en ratones como en ratas, en múltiplos de 12 a 125 veces sus dosis clínicas máximas recomendadas sobre una base de mg/kg peso corporal.

La atorvastatina no demostró potencial mutagénico o clastogénico en cuatro pruebas *in vitro* con y sin activación metabólica, ni en un ensayo *in vivo*. Resultó negativa en la prueba de Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli* y en el ensayo *in vitro* de mutación anterógrada de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HGPRT, por sus siglas en inglés) en células de pulmón de hámster Chino. La atorvastatina no produjo aumentos significativos de las aberraciones cromosómicas en el ensayo *in vitro* de células pulmonares de hámster Chino y

resultó negativa en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o la reproducción, en ratas machos que recibieron dosis de atorvastatina de hasta 175 mg/kg/día o en ratas hembras que recibieron dosis de hasta 225 mg/kg/día. Estas dosis son de 100 a 140 veces la dosis humana máxima recomendada, sobre una base de mg/kg. La atorvastatina no produjo efectos adversos sobre los parámetros de los espermatozoides o el semen, ni sobre la histopatología de los órganos reproductivos, en perros que recibieron dosis de 10 mg/kg, 40 mg/kg o 120 mg/kg por 2 años.