

**LIPITOR**  
**ATORVASTATINA CÁLCICA**  
**Comprimidos recubiertos**

Control Médico Recomendado

Industria Alemana/Norteamericana

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

**Cada comprimido recubierto de LIPITOR 10 mg contiene:** Atorvastatina cálcica 10,85 mg. Excipientes: carbonato de calcio 33 mg; celulosa microcristalina 20 mg; lactosa monohidrato 27,25 mg; croscarmelosa sódica 6 mg; polisorbato 80 0,40 mg; hidroxipropilcelulosa 2 mg; estearato de magnesio 0,5 mg.

**Cada comprimido recubierto de LIPITOR 20 mg contiene:** Atorvastatina cálcica 21,70 mg. Excipientes: carbonato de calcio 66 mg; celulosa microcristalina 40 mg; lactosa monohidrato 54,50 mg; croscarmelosa sódica 12 mg; polisorbato 80 0,80 mg; hidroxipropilcelulosa 4 mg; estearato de magnesio 1 mg.

**Cada comprimido recubierto de LIPITOR 40 mg contiene:** Atorvastatina cálcica 43,38 mg. Excipientes: carbonato de calcio 132 mg; celulosa microcristalina 80 mg; lactosa monohidrato 109 mg; croscarmelosa sódica 24 mg; polisorbato 80 1,60 mg; hidroxipropilcelulosa 8 mg; estearato de magnesio 2 mg.

**Cada comprimido recubierto de LIPITOR 80 mg contiene:** Atorvastatina cálcica 86,76 mg. Excipientes: carbonato de calcio 264 mg; celulosa microcristalina 160 mg; lactosa monohidrato 218 mg; croscarmelosa sódica 48 mg; polisorbato 80 3,20 mg; hidroxipropilcelulosa 16 mg; estearato de magnesio 4 mg.

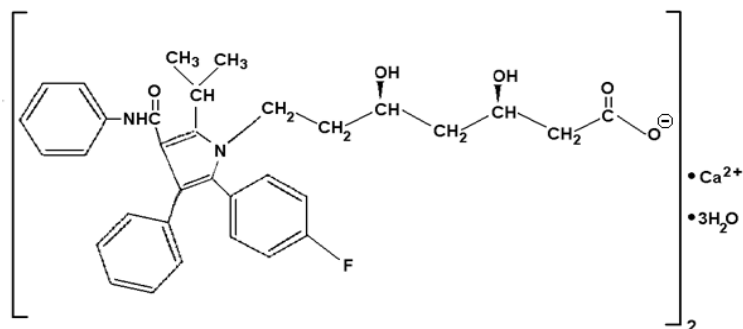
**Film de recubrimiento:** hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 8000, dióxido de titanio, talco.

**Emulsión de Simeticona:** Simeticona, emulsificadores esteáricos, espesantes, ácido benzoico, ácido sórbico y agua.

**DESCRIPCIÓN**

LIPITOR (Atorvastatina cálcica) es un agente sintético que reduce los lípidos. La Atorvastatina cálcica es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA en mevalonato, un paso temprano y velocidad-limitante de la biosíntesis del colesterol.

La Atorvastatina cálcica es [R-(R\*, R\*)]-2-(4-fluorofenil)-β, δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamina) carbonil]-1H-pirrol-1-ácido heptanoico, sal cálcica (2:1) trihidrato. La fórmula empírica de atorvastatina cálcica es (C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)<sub>2</sub>Ca•3H<sub>2</sub>O y su peso molecular es 1209,42. Su fórmula estructural es la siguiente:



La Atorvastatina cálcica es un polvo cristalino blanco o blancuzco que es insoluble en soluciones acuosas de pH ≤ 4. Atorvastatina cálcica es muy ligeramente soluble en agua destilada, buffer fosfato pH 7,4 y acetonitrilo, ligeramente soluble en etanol, y libremente soluble en metanol.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Hipolipemiante. Inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Código ATC: C10AA05.

### **INDICACIONES**

La terapia con agentes que alteran los lípidos debe ser solo un componente de la intervención de los múltiples factores de riesgo en individuos con un riesgo significativamente mayor de enfermedad vascular aterosclerótica debida a la 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 (CHD, por sus siglas en inglés) o factores de riesgo múltiples por CHD, LIPITOR puede ser iniciado simultáneamente con la dieta.

#### ***Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en adultos***

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

- Reducir el riesgo de infarto de 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 coronaria clínicamente evidente, pero con factores de riesgo múltiples para enfermedad coronaria, tales como retinopatía, albuminuria, tabaquismo o hipertensión, LIPITOR está indicado para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular

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

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio no mortal
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular mortal y no mortal
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización
- Reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva
- Reducir el riesgo de angina

#### ***Hiperlipidemia***

LIPITOR está indicado:

- Como un adyuvante a la dieta para reducir los niveles elevados de colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) y para incrementar el C-HDL en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (*Fredrickson* Tipo 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) que no responden adecuadamente a la dieta.
- Para reducir el C-Total y el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo), como un adyuvante a otros tratamientos para reducir lípidos (p ej., aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles;
- Como un adyuvante a la dieta para reducir los niveles de C-total, C-LDL y Apo B en pacientes pediátricos, de entre 10 y 17 años, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe), si después de un ensayo adecuado de terapia de dieta están presentes los siguientes hallazgos:
  - a. C-LDL se mantiene  $\geq 190$  mg/dL o
  - b. C-LDL se mantiene  $\geq 160$  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 pacientes pediátricos.

### **Limitaciones de uso**

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

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Farmacología clínica**

#### **Mecanismos de acción**

LIPITOR es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de la velocidad que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol. En modelos animales, LIPITOR reduce los niveles plasmáticos de colesterol y lipoproteínas inhibiendo la HMG-CoA reductasa y la síntesis de 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.

#### **Farmacodinamia**

LIPITOR, así como algunos de sus metabolitos, son farmacológicamente activos en humanos. El hígado es el sitio de acción primario y el principal sitio de síntesis del colesterol y de depuración de LDL. La dosificación del medicamento, más que la concentración sistémica del medicamento, se correlaciona mejor con la reducción de C-LDL. La individualización de la dosificación de medicamento debe basarse en la respuesta terapéutica (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

#### **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 del 14% y la biodisponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es aproximadamente del 30%. La disponibilidad sistémica baja se atribuye a una depuración presistémica en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo hepático de primer paso. Aunque los alimentos disminuyen la tasa y grado de absorción del medicamento por aproximadamente 25% y 9%, respectivamente, evaluados por  $C_{máx}$  y ABC, la reducción del C-LDL es similar cuando LIPITOR se administra con o sin alimentos. Las concentraciones plasmáticas de LIPITOR son menores (aproximadamente 30% para  $C_{máx}$  y ABC) después de la administración del medicamento por la tarde en comparación con la mañana. Sin embargo, la reducción del C-LDL es la misma independientemente de la hora del día en que se administre el medicamento (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

##### **Distribución**

El volumen medio de distribución de LIPITOR es de aproximadamente 381 litros. LIPITOR se une  $\geq 98\%$  a las proteínas del plasma. Una relación sangre/plasma de aproximadamente 0,25 indica una pobre penetración del medicamento en los glóbulos rojos. Basado en observaciones en ratas, es probable que LIPITOR sea secretado en la leche materna (ver CONTRAINDICACIONES y Poblaciones especiales).

##### **Metabolismo**

LIPITOR es extensamente metabolizado a derivados orto- y parahidroxilados y varios productos de betaoxidación. La inhibición *in vitro* de HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto- y para-hidroxilados es equivalente a la de LIPITOR. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria circulante para HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos. Los estudios *in vitro* sugieren la importancia del metabolismo de LIPITOR mediante el citocromo P450 3A4, de acuerdo con los aumentos de las concentraciones plasmáticas de LIPITOR en humanos después de una administración conjunta con eritromicina, un conocido inhibidor de esta isoenzima (ver Interacción con otros medicamentos). En animales, el ortohidroximetabolito se somete a glucuronidación adicional.

##### **Eliminación**

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 la actividad inhibitoria sobre HMG-CoA reductasa es 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos. Menos del 2% de una dosis de LIPITOR es recuperada en la orina después de la administración oral.

### **Poblaciones Especiales**

#### **Geriatría**

Las concentraciones plasmáticas de LIPITOR son mayores (aproximadamente 40% para la  $C_{m\acute{a}x}$  y 30% para el ABC) en individuos mayores sanos (edad  $\geq$  65 años) que en adultos jóvenes. Los datos clínicos indican un mayor grado de disminución del LDL a cualquier dosis del medicamento en la población de pacientes mayores en comparación con los adultos jóvenes (ver Uso en Adultos Mayores).

#### **Pediatría**

La depuración oral aparente de la atorvastatina en sujetos pediátricos parecía similar a la 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 en comparación a las observadas en los hombres (aproximadamente 20% mayores para la  $C_{m\acute{a}x}$  y 10% menores para el ABC); sin embargo, no hay diferencias clínicamente significativas en la reducción del C-LDL con LIPITOR entre hombres y mujeres.

#### **Insuficiencia Renal**

La enfermedad renal no tiene influencia sobre las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica o la disminución del C-LDL; por lo que no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### **Hemodiálisis**

Aunque no se han realizado estudios en pacientes con enfermedad renal en fase terminal, no se espera que la hemodiálisis aumente significativamente la depuración de LIPITOR debido a que el medicamento se encuentra extensamente unida a las proteínas plasmáticas.

#### **Insuficiencia Hepática**

En pacientes con enfermedad hepática por alcoholismo crónico, las concentraciones plasmáticas de LIPITOR aumentan notablemente. La  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC son cada una cuatro veces mayores en pacientes con enfermedad Child-Pugh A. En pacientes con la enfermedad Childs-Pugh B, la  $C_{m\acute{a}x}$  aumenta aproximadamente 16 veces y el ABC aumenta aproximadamente 11 veces (ver CONTRAINDICACIONES).

#### **Estudios de interacción farmacológica**

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

TABLA 1. Efecto de la administración concomitante de medicamentos en la farmacocinética de atorvastatina

<b>Medicamento administrado concomitantemente y régimen de dosificación</b>	<b>Atorvastatina</b>		
	<b>Dosis (mg)</b>	<b>Proporción del ABC<sup>&amp;</sup></b>	<b>Proporción de la <math>C_{m\acute{a}x}</math><sup>&amp;</sup></b>
<sup>#</sup> Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg una vez al	8,69	10,66

Medicamento administrado concomitantemente y régimen de dosificación	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción del ABC <sup>&amp;</sup>	Proporción de la C <sub>máx</sub> <sup>&amp;</sup>
	día durante 28 días		
#Tipranavir 500 mg dos veces al día/ritonavir 200 mg dos veces al día durante 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 durante 7 días	8,28	22,00
#Telaprevir 750 mg cada 8 horas durante 10 días	20 mg, dosis única	7,88	10,60
#, <sup>*</sup> Saquinavir 400 mg dos veces al día/ritonavir 400 mg dos veces al día durante 15 días	40 mg una vez al día durante 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 durante 9 días	80 mg una vez al día durante 8 días	4,54	5,38
#Darunavir 300 mg dos veces al día/ritonavir 100 mg dos veces al día durante 9 días	10 mg una vez al día durante 4 días	3,45	2,25
#Itraconazol 200 mg una vez al día durante 4 días	40 mg dosis única	3,32	1,20
#Letermovir 480 mg una vez al día durante 10 días	20 mg dosis única	3,29	2,17
#Fosamprenavir 700 mg dos veces al día/ritonavir 100 mg dos veces al día durante 14 días	10 mg una vez al día durante 4 días	2,53	2,84
#Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día durante 14 días	10 mg una vez al día durante 4 días	2,30	4,04
#Nelfinavir 1250 mg dos veces al día durante 14 días	10 mg una vez al día durante 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 durante 28 días	40 mg, dosis única	1,51	1,00
Eritromicina 500 mg cuatro veces al día durante 7 días	10 mg, dosis única	1,33	1,38
Amlodipina 10 mg, dosis única	80 mg, dosis única	1,18	0,91
Cimetidina 300 mg cuatro veces al día durante 2 semanas	10 mg una vez al día durante 2 semanas	1,00	0,89
Colestipol 10 g dos veces al día durante 24 semanas	40 mg una vez al día durante 8 semanas	NA	0,74**
Maalox TC <sup>®</sup> 30 mL cuatro veces al día durante 17 días	10 mg una vez al día durante 15 días	0,66	0,67
Efavirenz 600 mg una vez al día durante 14 días	10 mg durante 3 días	0,59	1,01
#Rifampicina 600 mg una vez al día durante 7 días (administrada concomitantemente) <sup>†</sup>	40 mg dosis única	1,12	2,90
#Rifampicina 600 mg una vez al día durante 5	40 mg dosis única	0,20	0,60

Medicamento administrado concomitantemente y régimen de dosificación	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción del ABC <sup>&amp;</sup>	Proporción de la C <sub>máx</sub> <sup>&amp;</sup>
días (dosis por separado) <sup>†</sup>			
#Gemfibrozil 600 mg dos veces al día durante 7 días	40 mg dosis única	1,35	1,00
#Fenofibrato 160 mg una vez al día durante 7 días	40 mg dosis única	1,03	1,02
Boceprevir 800 mg tres veces al día durante 7 días	40 mg dosis única	2,32	2,66

<sup>&</sup> Representa la relación entre tratamientos (administración concomitante del medicamento y la atorvastatina vs atorvastatina sola).

<sup>#</sup> Ver Miopatía y Rabdomiólisis e Interacción con otros medicamentos respecto a la importancia clínica.

<sup>\*</sup> Se han registrado mayores incrementos en el ABC (proporción del ABC hasta 2,5) y/o la C<sub>máx</sub> (proporción de la C<sub>máx</sub> hasta 1,71) con un consumo excesivo de jugo de toronja ( $\geq 750$  ml – 1,2 litros por día).

<sup>\*\*</sup> Proporción basada en una sola muestra tomada 8 a 16 horas después de la dosis.

<sup>†</sup> Debido al mecanismo de interacción dual de la rifampicina, se recomienda la administración concomitante de atorvastatina con rifampicina, ya que la demora en la administración de atorvastatina luego de la administración de rifampicina se ha asociado a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

<sup>‡</sup> La dosis de saquinavir más ritonavir en este estudio no es la dosis clínicamente utilizada. Es probable que el aumento en la exposición de atorvastatina cuando se utiliza clínicamente sea superior a lo observado en este estudio. Por consiguiente, se debe tener precaución y utilizar la dosis más baja necesaria.

TABLA 2. Efecto de la atorvastatina sobre la farmacocinética de los medicamentos administrados concomitantemente

Atorvastatina	Medicamento administrado concomitantemente y régimen de dosis	Proporción del ABC	Proporción de la C <sub>máx</sub>
80 mg una vez al día durante 15 días	Antipirina, 600 mg dosis única	1,03	0,89
80 mg una vez al día durante 10 días	# Digoxina 0,25 mg una vez al día durante 20 días	1,15	1,20
40 mg una vez al día durante 22 días	Anticonceptivo oral una vez al día durante 2 meses		
	- noretindrona 1mg - etinilestradiol 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 durante 7 días	1,08	0,96
10 mg una vez al día durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día durante 14 días	0,73	0,82
10 mg una vez al día durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg dos veces al día/ritonavir 100 mg dos veces al día durante 14 días	0,99	0,94

<sup>#</sup> Ver Interacción con otras medicamentos respecto a la importancia clínica.

LIPITOR no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre el tiempo de protrombina cuando se administró a pacientes que recibían tratamiento crónico con Warfarina.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Prevención de la enfermedad cardiovascular

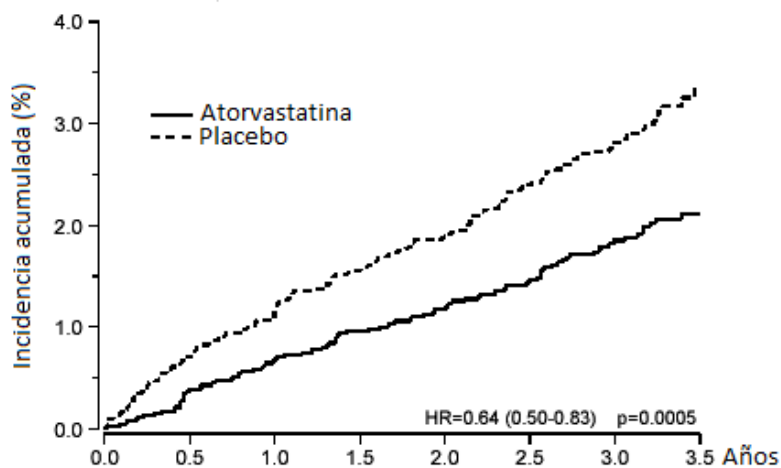
En el Estudio Angloescandinavo de Resultados Cardíacos (ASCOT), se evaluó el efecto de LIPITOR en la enfermedad coronaria mortal y no mortal en 10.305 pacientes con hipertensión de entre 40 y 80 años

(media de 63 años), sin infarto de miocardio (IM) previo y con niveles de colesterol total (C-Total)  $\leq 251$  mg/dL (6,5 mmol/L). Además, todos los pacientes presentaban al menos tres de los siguientes factores de riesgo cardiovasculares: sexo masculino (81,1%), edad  $>55$  años (84,5%), tabaquismo (33,2%), diabetes (24,3%), historial de enfermedad coronaria (CHD) en un familiar de primer grado (26%), C-Total: C-HDL  $>6$  (14,3%), enfermedad vascular periférica (5,1%), hipertrofia ventricular izquierda (14,4%), evento cerebrovascular previo (9,8%), anomalía específica del ECG (14,3%), proteinuria/albuminuria (62,4%). En este estudio doble ciego controlado con placebo, los pacientes recibieron tratamiento antihipertensivo (PA objetivo  $<140/90$  mmHg para los pacientes que no presentaban diabetes;  $<130/80$  mmHg para los pacientes con diabetes) y se asignaron a uno de dos grupos de tratamiento con LIPITOR a dosis de 10 mg diarias ( $n=5.168$ ) o placebo ( $n=5.137$ ), utilizando un método adaptativo de covariable que tomó en cuenta la distribución de nueve características iniciales de los pacientes ya inscritos y minimizó el desequilibrio de esas características entre los grupos. Se realizó el seguimiento de los pacientes durante un promedio de 3,3 años.

El efecto de la dosis de 10 mg/día de LIPITOR sobre los niveles lipídicos fue similar al observado en estudios clínicos anteriores.

LIPITOR redujo significativamente el índice de eventos coronarios [ya sea enfermedad coronaria mortal (46 eventos en el grupo de placebo frente a 40 eventos en el grupo de LIPITOR) o IM no mortal (108 eventos en el grupo de placebo frente a 60 eventos en el grupo de LIPITOR)], obteniendo una reducción del riesgo relativo del 36% [(basado en incidencias del 1,9% para LIPITOR frente al 3,0% para el placebo),  $p=0,0005$  (ver la Figura 1)]. La reducción del riesgo fue consecuente independientemente de la edad, el tabaquismo, la obesidad o la presencia de disfunción renal. El efecto de LIPITOR se observó independientemente de los niveles iniciales de C-LDL. Debido a la pequeña cantidad de eventos, los resultados para las mujeres no son concluyentes.

Figura 1. Efecto de LIPITOR 10 mg/día sobre la incidencia acumulada de infarto de miocardio no mortal o muerte por enfermedad coronaria (en ASCOT-LLA)



LIPITOR también redujo significativamente el riesgo relativo de procedimientos de revascularización en un 42% (incidencia del 1,4% para LIPITOR y 2,5% para placebo). Aunque la reducción de los accidentes cerebrovasculares mortales y no mortales no alcanzó un nivel de significancia predefinido ( $p=0,01$ ), se observó una tendencia favorable con una reducción del 26% del riesgo relativo (incidencias del 1,7% en el caso de LIPITOR y del 2,3% en el caso del placebo). No se observó una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento con respecto a la muerte por causas cardiovasculares ( $p=0,51$ ) o causas no cardiovasculares ( $p=0,17$ ).

En el estudio CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), se evaluó el efecto de LIPITOR sobre el punto final primario de enfermedad cardiovascular (ECV) en 2.838 sujetos (94% blancos, 68% varones) de

entre 40 y 75 años con diabetes de tipo 2 según los criterios de la OMS, sin historial previo de enfermedad cardiovascular y con C-LDL  $\leq$  160 mg/dL, y TG  $\leq$  600 mg/dL. Además de diabetes, los sujetos presentaban uno o más de los siguientes factores de riesgo: tabaquismo actual (23%), hipertensión (80%), retinopatía (30%), microalbuminuria (9%) o macroalbuminuria (3%). No se incluyeron en el estudio pacientes en hemodiálisis. En este estudio clínico multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, los sujetos se asignaron aleatoriamente para recibir LIPITOR a dosis de 10 mg por día (1.429) o placebo (1.411) a razón de 1:1, y se realizó un seguimiento promedio de 3,9 años. El punto final primario fue la aparición de cualquiera de los principales eventos cardiovasculares: infarto de miocardio, muerte por CHD aguda, angina inestable, revascularización coronaria o accidente cerebrovascular. El análisis primario fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición del punto final primario.

Las características iniciales de los sujetos fueron las siguientes: edad media 62 años; HbA1c media 7,7%; mediana de C-LDL 120 mg/dL; mediana de C-Total 207 mg/dL; mediana de TG 151 mg/dL; mediana de C-HDL 52 mg/dL.

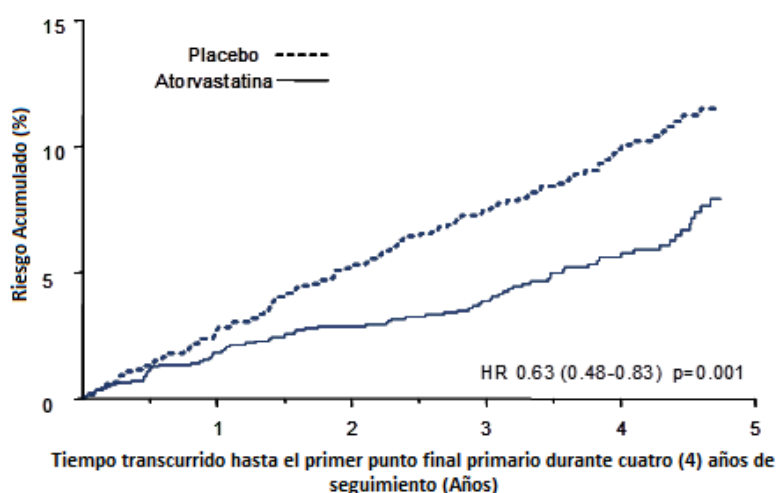
El efecto de LIPITOR 10 mg/día sobre los niveles lipídicos fue similar al observado en estudios clínicos anteriores.

LIPITOR redujo significativamente el índice de los principales eventos cardiovasculares (que constituyeron el punto final combinado) (83 eventos en el grupo de LIPITOR frente a 127 eventos en el grupo de placebo), obteniendo una reducción del riesgo relativo del 37%, cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR) de 0,63; IC del 95% (0,48; 0,83) ( $p=0,001$ ) (ver la Figura 2). El efecto de LIPITOR se observó independientemente de la edad, el sexo o los niveles lipídicos iniciales.

LIPITOR redujo significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular en un 48% (21 eventos en el grupo de LIPITOR frente a 39 eventos en el grupo de placebo), cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR) de 0,52; IC del 95% (0,31; 0,89) ( $p=0,016$ ) y redujo el riesgo de IM en un 42% (38 eventos en el grupo de LIPITOR frente a 64 eventos en el grupo de placebo), cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR) de 0,58; IC del 95,1% (0,39; 0,86) ( $p=0,007$ ). No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con respecto a la angina, los procedimientos de revascularización y la muerte por CHD aguda.

Se produjeron 61 muertes en el grupo de LIPITOR frente a 82 muertes en el grupo de placebo [cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR) de 0,73;  $p=0,059$ ].

Figura 2: Efecto de LIPITOR 10 mg/día en el tiempo hasta la aparición del evento cardiovascular principal (infarto de miocardio, muerte por CHD aguda, angina inestable, revascularización coronaria o accidente cerebrovascular) en el estudio CARDS





En el estudio TNT (*Treating to New Targets*), se evaluó el efecto de LIPITOR 80 mg/día en comparación con LIPITOR 10 mg/día sobre la reducción de eventos cardiovasculares en 10.001 sujetos (94% blancos, 81% varones, 38%  $\geq 65$  años) con cardiopatía coronaria clínicamente evidente, que habían alcanzado el nivel objetivo de C-LDL  $< 130$  mg/dL luego de completar un período de preinclusión a rótulo abierto y de ocho semanas con LIPITOR 10 mg/día. Los sujetos se asignaron aleatoriamente a grupos de 10 mg/día o de 80 mg/día de LIPITOR y se realizó un seguimiento promedio de 4,9 años. El punto final primario fue el tiempo transcurrido hasta la aparición de cualquiera de los siguientes eventos cardiovasculares principales (ECVP): muerte por CHD, infarto de miocardio no mortal, paro cardíaco recuperado y accidente cerebrovascular mortal y no mortal. Los niveles medios de C-LDL, C-Total, TG, colesterol no HDL y HDL a las 12 semanas fueron de 73, 145, 128, 98 y 47 mg/dL durante el tratamiento con dosis de 80 mg de LIPITOR, y 99, 177, 152, 129 y 48 mg/dL durante el tratamiento con dosis de 10 mg de LIPITOR.

El tratamiento con LIPITOR 80 mg/día redujo significativamente la tasa de ECVP (434 eventos en el grupo de 80 mg/día contra 548 eventos en el grupo de 10 mg/día), con una reducción del riesgo relativo del 22%, cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR) de 0,78; IC del 95% (0,69; 0,89),  $p=0,0002$  (ver la Figura 3 y la Tabla 3). La reducción total del riesgo fue consecuente independientemente de la edad ( $< 65$ ,  $\geq 65$ ) o el sexo.

Figura 3: Efecto de LIPITOR 80 mg/día contra 10 mg/día en el tiempo transcurrido hasta la aparición de los eventos cardiovasculares principales (estudio TNT)

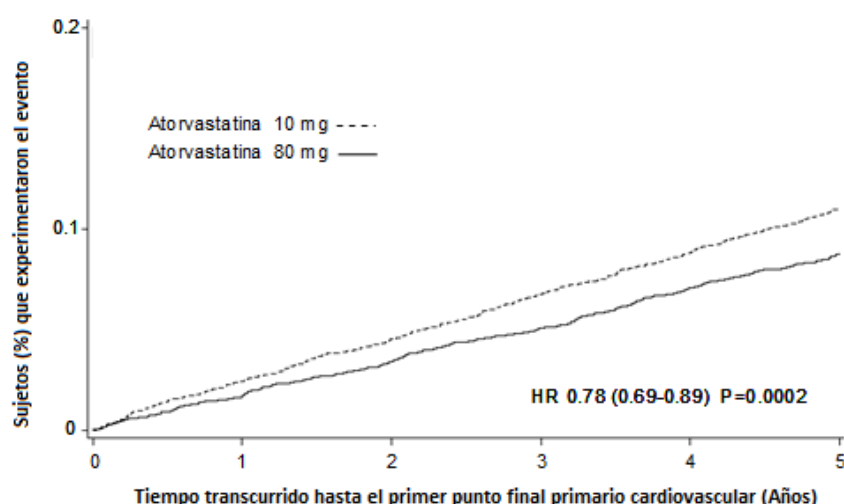


TABLA 3. Resumen de resultados de eficacia en el estudio TNT

Puntos finales	Atorvastatina		Atorvastatina		Cociente de riesgos instantáneos [ <i>hazard ratio</i> , HR (IC del 95%)] <sup>a</sup>
	n	(%)	n	(%)	
<b>PUNTO FINAL PRINCIPAL</b>					
Primer punto final de evento cardiovascular principal	548	(10,9)	434	(8,7)	0,78 (0,69; 0,89)
<b>Componentes del punto final combinado</b>					
Muerte por CHD	127	(2,5)	101	(2)	0,80 (0,61; 1,03)
IM no mortal, no relacionado a un procedimiento	308	(6,2)	243	(4,9)	0,78 (0,66; 0,93)
Paro cardíaco recuperado	26	(0,5)	25	(0,5)	0,96 (0,56; 1,67)

Puntos finales	Atorvastatina		Atorvastatina		Cociente de riesgos instantáneos [ <i>hazard ratio</i> , HR (IC del 95%)] <sup>a</sup>
	n	(%)	n	(%)	
<b>PUNTO FINAL PRINCIPAL</b>					
Accidente cerebrovascular (fatal y no fatal)	155	(3,1)	117	(2,3)	0,75 (0,59; 0,96)
<b>PUNTOS FINALES SECUNDARIOS*</b>					
Primera ICC con hospitalización	164	(3,3)	122	(2,4)	0,74 (0,59; 0,94)
Punto final de EVP	282	(5,6)	275	(5,5)	0,97 (0,83; 1,15)
Primer CABG u otro procedimiento de revascularización coronaria <sup>b</sup>	904	(18,1)	667	(13,4)	0,72 (0,65; 0,80)
Punto final de primera angina documentada <sup>b</sup>	615	(12,3)	545	(10,9)	0,88 (0,79; 0,99)
Mortalidad por todas las causas	282	(5,6)	284	(5,7)	1,01 (0,85; 1,19)
<b>Componentes de la mortalidad por todas las causas</b>					
Muerte por causas cardiovasculares	155	(3,1)	126	(2,5)	0,81 (0,64; 1,03)
Muerte por causas no cardiovasculares	127	(2,5)	158	(3,2)	1,25 (0,99; 1,57)
Muerte por cáncer	75	(1,5)	85	(1,7)	1,13 (0,83; 1,55)
Otras muertes por causas no CV	43	(0,9)	58	(1,2)	1,35 (0,91; 2,00)
Suicidio, homicidio y otras muertes traumáticas por causas no CV	9	(0,2)	15	(0,3)	1,67 (0,73; 3,82)

\* Puntos finales secundarios no incluidos en el punto final combinado

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

<sup>b</sup> Componente de otros puntos finales secundarios

Cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR); CHD = Enfermedad coronaria; IC = intervalo de confianza; IM = infarto de miocardio; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva; CV = cardiovascular; EVP = enfermedad vascular periférica; CABG = injerto de derivación de la arteria coronaria.

Los intervalos de confianza para los puntos finales secundarios no se ajustaron para comparaciones múltiples

Entre los eventos que constituyeron el punto final de eficacia principal, el tratamiento con LIPITOR 80 mg/día redujo significativamente el índice de IM no mortal, no relacionado a un procedimiento, y de accidente cerebrovascular fatal y no mortal, pero no el índice de muerte por CHD o de paro cardíaco recuperado (Tabla 3). Entre los puntos finales secundarios predefinidos, el tratamiento con LIPITOR 80 mg/día redujo significativamente el índice de revascularización coronaria, angina y hospitalización a causa de insuficiencia cardíaca, pero no el de enfermedad vascular periférica. La reducción en la tasa de ICC con hospitalización sólo se observó en el 8% de los pacientes con historial previo de ICC.

No se observó una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento con respecto a la mortalidad por todas las causas (Tabla 3). Las proporciones de sujetos que sufrieron muerte por causas cardiovasculares, incluidos los componentes de muerte por CHD y derrame cerebral mortal, fueron numéricamente menores en el grupo de tratamiento con LIPITOR 80 mg que en el grupo de LIPITOR 10 mg. Las proporciones de sujetos que sufrieron muerte por causas no cardiovasculares fueron numéricamente mayores en el grupo de tratamiento con LIPITOR 80 mg que en el de LIPITOR 10 mg.

En el estudio IDEAL (*Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering Study*) se comparó el tratamiento con LIPITOR 80 mg/día con el tratamiento con simvastatina 20-40 mg/día en 8.888 sujetos de hasta 80 años con historial de CHD para evaluar si se podía alcanzar una reducción del riesgo cardiovascular. Los pacientes fueron mayormente varones (81%), blancos (99%), con una edad promedio de 61,7 años y C-LDL promedio de 121,5 mg/dL al momento de la aleatorización; el 76% ya estaba recibiendo tratamiento con estatina. En este estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, con evaluación ciega de los puntos finales (PROBE, *por sus siglas en inglés*), sin período de preinclusión, se realizó un seguimiento de los sujetos durante un promedio de 4,8 años. Los niveles medios de C-LDL, C-Total, TG, colesterol no HDL y HDL a las 12 semanas fueron de 78, 145, 115, 45, y 100 mg/dL durante el tratamiento con dosis de 80 mg de LIPITOR, y 105, 179, 142, 47, y 132 mg/dL durante el tratamiento con dosis de 20-40 mg de simvastatina.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con respecto al punto final primario, la tasa del primer evento coronario principal (CHD mortal, IM no mortal y paro cardíaco recuperado): 411 (9,3%) en el grupo de LIPITOR 80 mg/día frente a 463 (10,4%) en el grupo de simvastatina 20-40 mg/día, cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR) de 0,89; IC del 95% (0,78; 1,01),  $p=0,07$ .

No se observó una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento con respecto a la mortalidad por todas las causas: 366 (8,2%) en el grupo de LIPITOR 80 mg/día contra 374 (8,4%) en el grupo de simvastatina 20-40 mg/día. Las proporciones de sujetos que sufrieron muerte por causas cardiovasculares y no cardiovasculares fueron similares en el grupo de LIPITOR 80 mg y en el grupo de simvastatina 20-40 mg.

#### Hiperlipidemia y dislipidemia mixta

LIPITOR reduce el C-Total, el C-LDL, el C-VLDL, la apo B y los TG, y aumenta el C-HDL en pacientes con hiperlipidemia (heterocigótica familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (tipos IIa y IIb de Fredrickson). La respuesta al tratamiento se observa dentro del plazo de dos semanas, y la respuesta máxima se suele alcanzar a las cuatro semanas y se mantiene durante el tratamiento crónico.

LIPITOR resulta efectivo en una amplia variedad de poblaciones de pacientes con hiperlipidemia, con o sin hipertrigliceridemia, en hombres y mujeres, y en ancianos.

En dos estudios multicéntricos, del tipo dosis/respuesta y controlados con placebo en pacientes con hiperlipidemia, la administración de dosis únicas de LIPITOR durante seis semanas redujo significativamente el C-Total, el C-LDL, la apo B y los TG (Los resultados agrupados se presentan en la Tabla 4).

TABLA 4. Relación dosis/respuesta en pacientes con hiperlipidemia primaria (cambio % medio ajustado respecto de los valores iniciales)<sup>a</sup>

Dosis	N	C-Total	C-LDL	Apo B	TG	C-HDL	C-no HDL/ C-HDL
<b>Placebo</b>	21	4	4	3	10	-3	7
<b>10</b>	22	-29	-39	-32	-19	6	-34
<b>20</b>	20	-33	-43	-35	-26	9	-41
<b>40</b>	21	-37	-50	-42	-29	6	-45
<b>80</b>	23	-45	-60	-50	-37	5	-53

<sup>a</sup> Se agruparon los resultados de dos estudios del tipo dosis/respuesta.

En pacientes con hiperlipoproteinemia tipos IIa y IIb de *Fredrickson* agrupados de 24 estudios controlados, las variaciones porcentuales medias (percentil 25 y 75) respecto de los valores basales en el C-HDL con LIPITOR 10, 20, 40, y 80 mg fueron 6,4 (-1,4; 14), 8,7 (0; 17), 7,8 (0; 16) y 5,1 (-2,7; 15), respectivamente. Asimismo, el análisis de los datos agrupados demostró disminuciones coherentes y significativas en el C-Total, el C-LDL, los TG, el C-Total/C-HDL y el C-LDL/C-HDL.

LIPITOR se comparó con otras estatinas en tres estudios multicéntricos doble ciego en pacientes con hiperlipidemia. Luego de la aleatorización, los pacientes recibieron tratamiento durante 16 semanas con LIPITOR 10 mg por día o una dosis fija del agente de comparación (Tabla 5).

TABLA 5. Cambio porcentual medio respecto de los valores basales en el punto final (estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con activo)

Tratamiento (Dosis diaria)	N	C-Total	C-LDL	apo B	TG	C-HDL	C-no HDL/ C-HDL
<i>Estudio 1</i>							
LIPITOR 10 mg	707	-27 <sup>a</sup>	-36 <sup>a</sup>	-28 <sup>a</sup>	-17 <sup>a</sup>	+7	-37 <sup>a</sup>
Lovastatina 20 mg	191	-19	-27	-20	-6	+7	-28
IC del 95% para la dif. <sup>1</sup>		-9,2; -6,5	-10,7; -7,1	-10,0; -6,5	-15,2; -7,1	-1,7; 2,0	-11,1; -7,1
<i>Estudio 2</i>							
LIPITOR 10 mg	222	-25 <sup>b</sup>	-35 <sup>b</sup>	-27 <sup>b</sup>	-17 <sup>b</sup>	+6	-36 <sup>b</sup>
Pravastatina 20 mg	77	-17	-23	-17	-9	+8	-28
IC del 95% para la dif. <sup>1</sup>		-10,8; -6,1	-14,5; -8,2	-13,4; -7,4	-14,1; -0,7	-4,9; 1,6	-11,5; -4,1
<i>Estudio 3</i>							
LIPITOR 10 mg	132	-29 <sup>c</sup>	-37 <sup>c</sup>	-34 <sup>c</sup>	-23 <sup>c</sup>	+7	-39 <sup>c</sup>
Simvastatina 10 mg	45	-24	-30	-30	-15	+7	-33
IC del 95% para la dif. <sup>1</sup>		-8,7; -2,7	-10,1; -2,6	-8,0; -1,1	-15,1; -0,7	-4,3; 3,9	-9,6; -1,9

<sup>1</sup>Un valor negativo en el IC del 95% para la diferencia entre los tratamientos favorece a LIPITOR en todos los casos excepto el C-HDL, para el cual un valor positivo favorece a LIPITOR. Si el rango no incluye 0, esto indica una diferencia estadísticamente significativa.

<sup>a</sup>Significativamente diferente a la lovastatina, ANCOVA,  $p \leq 0,05$

<sup>b</sup>Significativamente diferente a la pravastatina, ANCOVA,  $p \leq 0,05$

<sup>c</sup>Significativamente diferente a la simvastatina, ANCOVA,  $p \leq 0,05$

No se conoce el impacto en los resultados clínicos de las diferencias en los efectos de alteración de lípidos entre los tratamientos presentados en la Tabla 5. La tabla 5 no contiene datos que comparen los efectos de LIPITOR 10 mg con dosis más altas de lovastatina, pravastatina y simvastatina. Los medicamentos comparados en los estudios resumidos en la tabla no son necesariamente intercambiables.

### Hipertrigliceridemia

En la siguiente tabla (Tabla 6) se muestra la respuesta a LIPITOR de 64 pacientes con hipertrigliceridemia aislada (tipo IV de Fredrickson) tratados en varios ensayos clínicos. Para los pacientes tratados con LIPITOR, el nivel basal mediano (mín., máx.) de TG fue 565 (267–1502).

TABLA 6. Pacientes combinados con niveles elevados aislados de TG: mediana (mín., máx.) Cambio porcentual respecto de los valores iniciales

	Placebo (N=12)	LIPITOR 10 mg (N=37)	LIPITOR 20 mg (N=13)	LIPITOR 80 mg (N=14)
<b>Triglicéridos</b>	-12,4 (-36,6; 82,7)	-41,0 (-76,2; 49,4)	-38,7 (-62,7; 29,5)	-51,8 (-82,8; 41,3)
<b>C-Total</b>	-2,3 (-15,5; 24,4)	-28,2 (-44,9; -6,8)	-34,9 (-49,6; -15,2)	-44,4 (-63,5; -3,8)
<b>C-LDL</b>	3,6 (-31,3; 31,6)	-26,5 (-57,7; 9,8)	-30,4 (-53,9; 0,3)	-40,5 (-60,6; -13,8)
<b>C-HDL</b>	3,8 (-18,6; 13,4)	13,8 (-9,7; 61,5)	11,0 (-3,2; 25,2)	7,5 (-10,8; 37,2)
<b>C-VLDL</b>	-1,0 (-31,9; 53,2)	-48,8 (-85,8; 57,3)	-44,6 (-62,2; -10,8)	-62,0 (-88,2; 37,6)
<b>C-no HDL</b>	-2,8 (-17,6; 30,0)	-33,0 (-52,1; -13,3)	-42,7 (-53,7; -17,4)	-51,5 (-72,9; -4,3)

*Disbetalipoproteinemia* En la siguiente tabla (Tabla 7) se muestran los resultados de un estudio abierto cruzado de 16 pacientes (genotipos: 14 Apo E2/E2 y 2 Apo E3/E2) con disbetalipoproteinemia (tipo III de Fredrickson).

TABLA 7. Estudio abierto cruzado de 16 pacientes con disbetalipoproteinemia (tipo III de *Fredrickson*)

	Mediana (mín, máx) en los valores iniciales (mg/dL)	Mediana del Cambio % (mín., máx.)	
		LIPITOR 10 mg	LIPITOR 80 mg
<b>C-Total</b>	442 (225; 1320)	-37 (-85; 17)	-58 (-90; -31)
<b>Triglicéridos</b>	678 (273; 5990)	-39 (-92; -8)	-53 (-95; -30)
<b>C-IDL + C-VLDL</b>	215 (111; 613)	-32 (-76; 9)	-63 (-90; -8)
<b>C- no HDL</b>	411 (218; 1272)	-43 (-87; -19)	-64 (-92; -36)

#### Hipercolesterolemia familiar homocigótica

En un estudio sin grupo de control concurrente, 29 pacientes de entre 6 y 37 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica recibieron dosis diarias máximas de 20 a 80 mg de LIPITOR. La reducción media del C-LDL en este estudio fue del 18%. Veinticinco pacientes con una reducción en el colesterol LDL presentaron una respuesta media del 20% (rango del 7% al 53%, mediana del 24%); los cuatro pacientes restantes presentaron incrementos en el colesterol LDL del 7% al 24%. En cinco de los 29 pacientes se observó una ausencia de la función del receptor LDL. De los cinco, dos pacientes tenían además una derivación portocava y no presentaron una reducción significativa del colesterol LDL. Los tres pacientes restantes que carecían de receptores presentaron una reducción media del colesterol LDL del 22%.

#### Hipercolesterolemia familiar heterocigótica en pacientes pediátricos

En un estudio doble ciego controlado con placebo y seguido de una etapa abierta, 187 niños y niñas postmenárquicas, entre 10 y 17 años (edad media 14,1 años), con hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigótica o hipercolesterolemia grave, fueron asignados aleatoriamente a uno de dos tratamientos con LIPITOR (n=140) o placebo (n=47) durante 26 semanas, y luego todos recibieron LIPITOR durante 26 semanas. Los requisitos para la inclusión en el estudio eran 1) un nivel inicial de colesterol LDL  $\geq$  190 mg/dL o 2) un nivel inicial de colesterol LDL  $\geq$  160 mg/dL, y un historial familiar positivo de HF o enfermedad cardiovascular prematura documentada en un familiar de primer o segundo grado. El valor basal medio de colesterol LDL fue 218,6 mg/dL (rango: 138,5-385,0 mg/dL) en el grupo de LIPITOR en comparación con 230,0 mg/dL (rango: 160,0-324,5 mg/dL) en el grupo de placebo. La dosis de LIPITOR (una vez al día) fue de 10 mg durante las primeras cuatro semanas y escalonada a 20 mg si el nivel de colesterol LDL era  $>$  130 mg/dL. La cantidad de pacientes tratados con LIPITOR que requirió un ajuste ascendente de la dosis a 20 mg luego de la cuarta semana durante la etapa de doble ciego fue 78 (55,7%).

LIPITOR redujo significativamente los niveles plasmáticos de C-Total, C-LDL, triglicéridos y apolipoproteína B durante la etapa de doble ciego de 26 semanas de duración (ver la Tabla 8).

TABLA 8. Efectos de alteración de lípidos de LIPITOR en varones y mujeres adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica o hipercolesterolemia grave (cambio porcentual medio respecto de los valores iniciales en el punto final en la población por intención de tratar)

DOSIS	N	C-Total	C-LDL	C-HDL	TG	Apolipoproteína B
<b>Placebo</b>	47	-1,5	-0,4	-1,9	1,0	0,7
<b>LIPITOR</b>	140	-31,4	-39,6	2,8	-12,0	-34,0

El valor medio alcanzado de C-LDL fue 130,7 mg/dL (rango: 70,0 - 242,0 mg/dL) en el grupo de LIPITOR en comparación con 228,5 mg/dL (rango: 152,0-385,0 mg/dL) en el grupo de placebo durante la etapa de doble ciego de 26 semanas de duración.

La atorvastatina también se estudió en un ensayo abierto de tres años sin control que incluía 163 pacientes con HF heterocigótica de 10 a 15 años (82 niños y 81 niñas). Todos los pacientes tenían un diagnóstico

clínico de HF heterocigótica confirmado por análisis genético (si no ya confirmado por antecedentes familiares). Aproximadamente el 98% eran caucásicos y menos del 1% eran negros o asiáticos. La media de LDL-C en la línea de base fue de 232 mg/dL. La dosis inicial de atorvastatina fue de 10 mg una vez al día y las dosis se ajustaron para alcanzar un objetivo de C-LDL <130 mg/dl. Las reducciones en el C-LDL desde la línea de base fueron generalmente consistentes entre los grupos de edad dentro del ensayo, así como con estudios clínicos previos en ensayos controlados con placebo tanto en adultos como en pediatría.

No se ha establecido la eficacia a largo plazo del tratamiento con LIPITOR en la niñez para reducir la morbilidad y la mortalidad en la adultez.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Hiperlipidemia y Dislipidemia Mixta**

La dosis inicial recomendada de LIPITOR es 10 o 20 mg una vez al día. Los pacientes que requieren una reducción más grande en el C-LDL (más de 45%) pueden comenzar el tratamiento con 40 mg una vez al día. El rango de dosificación de LIPITOR es de 10 a 80 mg una vez al día. LIPITOR puede administrarse como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos. La dosis inicial y la dosis de mantenimiento de LIPITOR deben individualizarse de acuerdo con las características del paciente, tales como los objetivos de la terapia y las respuestas. Después del inicio y/o titulación de LIPITOR, los niveles de lípidos deben analizarse dentro de las 2 a 4 semanas y la dosis debe ser ajustada adecuadamente.

### **Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica en Pacientes Pediátricos (10-17 años)**

La dosis inicial de LIPITOR recomendada es de 10 mg/día; el rango usual de dosis es 10 a 20 mg/día oral, (ver ESTUDIOS CLÍNICOS). Las dosis deberán ser individualizadas de acuerdo al objetivo recomendado de terapia (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS e INDICACIONES). Los ajustes deberán ser hechos a intervalos de 4 semanas o más.

### **Hipercolesterolemia Homocigótica Familiar**

La dosis de LIPITOR en pacientes con HFHo es de 10 a 80 mg una vez al día. LIPITOR debe ser usado como adyuvante a otros tratamientos reductores de lípidos (por ej. aféresis de LDL) en estos pacientes o si tales tratamientos no estuvieran disponibles.

### **Terapia Concomitante de reducción de lípidos**

LIPITOR puede ser usado con resinas del ácido biliar. La combinación de los inhibidores de la reductasa HMG-CoA (estatinas) y fibratos debe generalmente ser usada con precaución (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES e Interacción con otros medicamentos).

### **Dosis en Pacientes con Insuficiencia Renal**

La enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción de C-LDL del LIPITOR; por tanto, los ajustes de la dosis en pacientes con disfunción renal no son necesarios (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y Farmacocinética).

### **Dosis en pacientes que toman ciclosporina, claritromicina, itraconazol, letermovir o ciertos inhibidores de la proteasa**

Se debe evitar el tratamiento 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 pacientes con VIH que toman lopinavir más ritonavir se debe emplear la dosis más baja necesaria de LIPITOR. En pacientes que toman claritromicina, itraconazol, elbasvir más grazoprevir o en los pacientes con VIH que toman una combinación de saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir o fosamprenavir más ritonavir o letermovir, la terapia de LIPITOR debe limitarse a 20 mg y se recomienda realizar las evaluaciones clínicas apropiadas para garantizar el uso de la dosis más baja necesaria de LIPITOR. En pacientes que toman el inhibidor de la proteasa del VIH nelfinavir, el tratamiento con LIPITOR debe limitarse a 40 mg (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES e Interacción con otros medicamentos).

## **CONTRAINDICACIONES**

- Enfermedad hepática activa o niveles persistentemente elevados de transaminasas séricas.
- Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.
- Embarazo (ver Poblaciones especiales).
- Lactancia (ver Poblaciones especiales).

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Miopatía y Rabdomiólisis**

LIPITOR puede causar miopatía (dolor muscular, sensibilidad, o debilidad con creatinina 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 mioglobulinuria). Se han producido muertes raras como resultado de la rabdomiólisis con el uso de estatinas, incluido LIPITOR.

#### Factores de riesgo para la Miopatía

Los factores de riesgo para la miopatía incluyen edad de 65 años o más, hipotiroidismo no controlado, insuficiencia renal, uso concomitante con otros medicamentos y dosis más altas de LIPITOR (ver Interacciones con Otros Medicamentos).

#### Pasos para Prevenir o Reducir el Riesgo de Miopatía y Rabdomiólisis

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 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). 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 con Otros Medicamentos).

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 con Otros Medicamentos).

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. Interrumpa 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, endócrinos o electrolíticos graves o epilepsia no controlada).

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.

### **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 de los músculos proximales y creatinina-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.

### **Disfunción Hepática**

Las estatinas, al igual que algunas otras terapias para reducir el colesterol, se han asociado con las anomalías bioquímicas de la función hepática. **Las elevaciones persistentes en las transaminasas séricas [ $> 3$  veces el límite superior de lo normal (LSN) que ocurrieron en 2 o más ocasiones] aparecieron en el 0,7% de los pacientes que recibieron atorvastatina cálcica en ensayos clínicos. La incidencia de estas anomalías fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3% para 10, 20, 40 y 80 mg respectivamente.**

En los ensayos clínicos un paciente desarrolló ictericia. Los aumentos en las pruebas de función hepática en otros pacientes no se asociaron con ictericia ni con otros signos ni síntomas clínicos. Con la reducción de dosis, interrupción del medicamento o la discontinuación, los niveles de transaminasas volvieron o se acercaron a los valores previos al tratamiento o similares sin secuelas. Dieciocho de 30 pacientes con elevaciones de LFT persistente continuaron el tratamiento con una dosis reducida de LIPITOR.

Se recomienda que se realicen pruebas de enzimas hepáticas antes de comenzar el tratamiento con LIPITOR y repetir las según sea clínicamente indicado. Ha habido informes raros posteriores a la comercialización sobre insuficiencia hepática mortal y no mortal en pacientes que toman estatinas, incluyendo atorvastatina. Interrumpir inmediatamente el tratamiento con LIPITOR si durante el mismo ocurre daño hepático serio con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento. Si no se encuentra una etiología alternativa, no reiniciar el tratamiento con LIPITOR.

LIPITOR debe usarse con cuidado en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o poseen antecedentes de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes de transaminasas sin causa conocida son contraindicaciones para el uso de LIPITOR (ver CONTRAINDICACIONES).

### **Función Endócrina**

Se han informado aumentos en los niveles de HbA1c y glucosa sérica en ayunas con los inhibidores HMG-CoA reductasa, incluyendo LIPITOR.

Las estatinas interfieren con la síntesis del colesterol y teóricamente podrían atenuar la producción de esteroides suprarrenales y/o gonadales. Los 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 pituitario-gonadal en mujeres premenopáusicas son desconocidos. Se debe tener cuidado si una estatina se administra en forma concomitante con medicamentos que pueden disminuir los niveles o la actividad de hormonas esteroides endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

### **Toxicidad del SNC (Sistema Nervioso Central)**

Se observó hemorragia cerebral en una perra tratada durante 3 meses con 120 mg/kg/día. La hemorragia cerebral y la vacuolización del nervio óptico se observaron en otra perra que fue sacrificada en condiciones moribundas después de 11 semanas luego de aumentar la dosis hasta 280 mg/kg diarios. La dosis de 120 mg/kg dio como resultado una exposición sistémica de 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. Se observó una única convulsión tónica en dos perros macho (uno tratado con 10 mg/kg/día y el otro con 120 mg/kg/día) en un estudio de dos años. En ratones no se han observado lesiones en el SNC (Sistema Nervioso Central) después de un tratamiento crónico por hasta 2 años con dosis de hasta 400 mg/kg/día, o en ratas con dosis de hasta 100 mg/kg/día. Estas dosis fueron de 6 a 11 veces (ratón) y 8 a 16 veces (rata) el ABC humano (0 – 24) basadas en la dosis humana máxima recomendada de 80 mg diarios.

Lesiones vasculares del SNC, caracterizadas por hemorragias perivasculares, edema e infiltración celular mononuclear de espacios perivasculares, se han observado en perros tratados con otros agentes de esta clase. Un medicamento químicamente similar en esta clase produjo degeneración nerviosa óptica (Degeneración walleriana de fibras retinogeniculadas) en perros clínicamente normales en un modo



dependiente de la dosis con una dosis que produce niveles plasmáticos del medicamento alrededor de 30 veces más altos que el nivel medio del medicamento en humanos que tomaron la dosis recomendada más alta.

#### **Uso en pacientes con accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (AIT) recientes**

En un análisis retrospectivo del estudio SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), en el que se administraron 80 mg de LIPITOR en comparación con placebo en 4.731 sujetos sin CHD pero que habían sufrido un accidente cerebrovascular o un AIT dentro de los seis meses anteriores, se observó una incidencia mayor de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos en el grupo de 80 mg de LIPITOR en comparación con el placebo (55, 2,3% atorvastatina contra 33, 1,4% placebo; *hazard ratio* HR: IC de 95%, 1,68, : 1,09, 2,59; p=0,0168). La incidencia de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos mortales fue similar en todos los grupos de tratamiento. La incidencia de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos no mortales fue significativamente más alta en el grupo de la atorvastatina (38, 1,6%) en comparación con el grupo del placebo (16, 0,7%). Algunas características iniciales, incluidos los accidentes cerebrovasculares lacunar y hemorrágico al inicio del estudio, se asociaron con una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo de la atorvastatina (ver REACCIONES ADVERSAS).

#### **Interacción con otros medicamentos**

##### **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 9 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 y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

**Tabla 9. Interacciones Farmacológicas que pueden aumentar el riesgo de Miopatía y Rabdomiólisis con LIPITOR**

<b>Ciclosporina o Gemfibrozilo</b>	
<b>Impacto Clínico:</b>	Los niveles plasmáticos de atorvastatina aumentaron significativamente con la administración concomitante de LIPITOR y ciclosporina, un inhibidor de CYP3A4 y OATP1B1 (ver Farmacocinética). 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.
<b>Intervención:</b>	No se recomienda el uso concomitante de ciclosporina o gemfibrozilo con LIPITOR.
<b>Medicamentos antivirales</b>	
<b>Impacto Clínico:</b>	Los niveles plasmáticos de atorvastatina aumentaron significativamente con la administración concomitante de LIPITOR con muchos medicamentos antivirales, los cuales son inhibidores de CYP3A4 y/o transportadores (por ejemplo, BCRP, OATP1B1/1B3, P-gp, MRP2 y/o OAT2) (ver Farmacocinética). Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis con el uso concomitante de ledipasvir más sofosbuvir con LIPITOR.
<b>Intervención:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se recomienda el uso concomitante de tipranavir más ritonavir o glecaprevir más pibrentasvir con LIPITOR.</li> <li>• En pacientes que toman lopinavir más ritonavir, o simeprevir, se debe considerar el riesgo/beneficio del uso concomitante con atorvastatina.</li> <li>• 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.</li> <li>• En pacientes que toman nelfinavir, no exceda de 40 mg de LIPITOR (ver POSOLOGÍA Y</li> </ul>

	<p>MODO DE ADMINISTRACIÓN).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar el riesgo/beneficio del uso concomitante de ledipasvir más sofosbuvir con LIPITOR.</li> <li>• 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.</li> </ul>
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.
<b>Antifúngicos Azólicos o Antibióticos Macrólidos Seleccionados</b>	
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 Farmacocinética).
Intervención:	En pacientes que toman claritromicina o itraconazol, no exceda de 20 mg de LIPITOR (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). 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.
<b>Niacina</b>	
Impacto Clínico:	Se han observado casos de miopatía y rabdomiólisis con el uso concomitante de dosis modificadoras de lípidos de niacina ( $\geq 1$ 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.
<b>Fibratos (excepto Gemfibrozilo)</b>	
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.
<b>Colchicina</b>	
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.
<b>Jugo de Toronja</b>	
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.

## Interacciones Farmacológicas que pueden Disminuir la Exposición al LIPITOR

La Tabla 10 presenta interacciones farmacológicas que pueden disminuir la exposición a LIPITOR e instrucciones para prevenirlas o manejarlas.

**Tabla 10: 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.

## Efectos de LIPITOR sobre Otros Medicamentos

La Tabla 11 presenta el efecto de LIPITOR sobre otros medicamentos e instrucciones para prevenirlas o administrarlos.

**Tabla 11: 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 Farmacocinética).
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 Farmacocinética).
Intervención:	Monitorizar adecuadamente a los pacientes que toman digoxina.

## **Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones de la Fertilidad**

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas con dosis de 10, 30 y 100 mg/kg/día, se encontraron 2 tumores raros en los músculos de hembras tratadas con altas dosis: en una había un rabdomiosarcoma y en la otra, había un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor plasmático ABC (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 a los que se les administraron 100, 200 o 400 mg/kg/día dio como resultado un aumento significativo en los adenomas del hígado en machos que recibían las dosis elevadas y carcinomas en el hígado en hembras que recibían las dosis elevadas. Estos hallazgos ocurrieron en valores plasmáticos ABC (0 – 24) de aproximadamente 6 veces la exposición media del medicamento en el plasma humano después de una dosis oral de 80 mg.

*In vitro*, 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 hámsters chinos y el ensayo de aberraciones cromosómicas en células de pulmón de hámsters chinos. La atorvastatina dio un resultado negativo en la prueba *in vivo* de micronúcleos en ratón.

En ratas hembra, la atorvastatina en dosis de hasta 225 mg/kg (56 veces la exposición humana), no produjo cambios en 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 en 2 de

10 ratas tratadas con 100 mg/kg diarios de atorvastatina durante 3 meses (16 veces el ABC en el hombre con la dosis de 80 mg); los resultados en el testículo fueron significativamente más bajos con 30 y 100 mg/kg y el resultado epididimal fue más bajo con 100 mg/kg. Las ratas macho que recibieron 100 mg/kg/día durante 11 semanas previas al apareamiento, tuvieron disminución de la motilidad espermática, la concentración de cabezas de espermátide y aumentó el espermia anormal. La atorvastatina no causó efectos adversos en los parámetros del semen, ni en la histopatología de los órganos reproductores en perros que recibieron dosis de 10, 40 o 120 mg/kg durante dos años.

## **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). Los datos publicados sobre el uso de atorvastatina son limitados e insuficientes para determinar un riesgo asociados 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 (DHMR) de 80 mg, basada en superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). En ratas a las que se administró atorvastatina durante la gestación y la lactancia, se observó un crecimiento y desarrollo postnatal disminuidos a dosis  $\geq 6$  veces mayores que el DHMR (ver Datos).

Se desconoce el riesgo inicial estimado de malformaciones congénitas graves y abortos espontáneos para la población en la que está indicado LIPITOR.

## **Datos**

### *Datos en 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. Raramente se han recibido informes de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos prospectivamente seguidos en mujeres expuestas a simvastatina o lovastatina, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muertes fetales/mortinatos no excedió lo que se esperaría en la población general. El número de casos es adecuado para excluir un aumento de  $\geq 3$  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 se identificó el embarazo.

### *Datos en animales*

La atorvastatina cruza la placenta de la rata y alcanza un nivel en el hígado fetal 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 a dosis de hasta 300 mg/kg/día o en conejos a dosis de hasta 100 mg/kg/día. Estas dosis dieron como resultado múltiplos de aproximadamente 30 veces (rata) o 20 veces (conejo) la exposición humana en el DHMR basado en el área superficial ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). 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 conejos, hubo una mayor pérdida postimplantación, y a 100 mg/kg/día, hubo una disminución del peso corporal fetal.

En un estudio en ratas gestantes a las que se les administraron 20, 100 o 225 mg/kg/día desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia (destete), hubo disminución en la supervivencia al nacer, al día 4 postparto, al destete y después del destete en crías de las madres con dosis de 225 mg/kg/día; una dosis a la que se observó toxicidad materna. El peso corporal de la cría fue disminuyendo a partir del día 21

postnatal a 100 mg/kg/día, y hasta el día postnatal 91, a 225 mg/kg/día. El desarrollo de las crías se retrasó (Rendimiento del rotarod a 100 mg/kg/día y sobresalto acústico a 225 mg/kg/día, desprendimiento del pabellón auricular y apertura ocular a 225 mg/kg/día). Estas dosis corresponden a 6 veces (100 mg/kg) y 22 veces (225 mg/kg) la exposición humana en el DMHR, basada en el ABC.

### **Lactancia**

#### *Resumen del riesgo*

El uso de LIPITOR está contraindicado durante la lactancia (ver CONTRAINDICACIONES). No hay información disponible sobre los efectos del medicamento sobre el lactante amamantado ni 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 graves en un lactante amamantado, aconseje a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con LIPITOR.

### **Mujeres y hombres con potencial reproductivo**

#### *Anticoncepción*

LIPITOR puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con LIPITOR.

### **Uso Pediátrico**

#### *Hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe)*

La seguridad y eficacia de LIPITOR, se ha establecido en pacientes pediátricos, entre 10 y 17 años, con HFHe, como adyuvante a la dieta para reducir los niveles de colesterol total, C-LDL y apo B, cuando luego de una evaluación adecuada de la dieta terapéutica, se presentan los siguientes valores:

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

El uso de LIPITOR para esta indicación está soportado por la evidencia de (ver ESTUDIOS CLÍNICOS, REACCIONES ADVERSAS, PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN):

- En un estudio clínico controlado de 6 meses de duración en 187 niños y niñas postmenárquicas, entre 10 a 17 años. Los pacientes tratados con 10 o 20 mg de LIPITOR por día, tuvieron un perfil de experiencias adversas generalmente similar al de los pacientes tratados con placebo. En este estudio controlado limitado, no se registró ningún efecto importante en el crecimiento o en la madurez sexual en niños o en la duración del ciclo menstrual en niñas.
- Un ensayo abierto no controlado a tres años que incluía 163 pacientes pediátricos entre 10 a 15 años con HFHe, a los que se tituló para alcanzar un objetivo C-LDL  $<$ 130 mg/dL. La seguridad y la eficacia de LIPITOR en la disminución de la C-LDL aparecían generalmente en concordancia con la observada para pacientes adultos, a pesar de las limitaciones del diseño no controlado del estudio.

Las adolescentes deben ser asesoradas sobre los métodos anticonceptivos apropiados mientras estén en tratamiento con LIPITOR (ver Mujeres y hombres con potencial reproductivo y Embarazo).

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 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.

### Uso en Adultos Mayores

De los 39.828 pacientes que recibieron LIPITOR en estudios clínicos, 15.813 (40%) tenían  $\geq 65$  años y 2.800 (7%) tenían  $\geq 75$  años. Ninguna diferencia global en seguridad o efectividad fueron observadas entre estos pacientes y sujetos más jóvenes, y otras experiencias clínicas informadas no identificaron diferencias en las respuestas entre adultos mayores y más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en los adultos mayores. Dado que la edad avanzada ( $\geq 65$  años) es un factor de predisposición para la miopatía, LIPITOR se debe recetar con precaución en las personas mayores.

### Insuficiencia Hepática

LIPITOR está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de los niveles de transaminasa hepática (ver CONTRAINDICACIONES y Farmacocinética).

### REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen con más detalle en otras secciones del prospecto:

- Miopatía y Rabdomiólisis (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- Anormalidades en las enzimas hepáticas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

### Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variantes, las tasas de reacciones adversas que se observan en los estudios 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 del estudio clínico de LIPITOR controlado con placebo de 16.066 pacientes (8.755 de LIPITOR frente a 7.311 de placebo; rango de edad de 10 a 93 años; 39% mujeres, 91% caucásicos, 3% negros, 2% asiáticos y 4% otros) con una mediana de duración del tratamiento de 53 semanas, el 9,7% de los pacientes que tomaron LIPITOR y el 9,5% de los pacientes que tomaron el placebo interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas independientemente de la causalidad. Las cinco reacciones adversas más comunes en los pacientes tratados con LIPITOR que derivaron en la interrupción del tratamiento y que se produjeron con un índice mayor que con el placebo fueron: mialgia (0,7%), diarrea (0,5%), náuseas (0,4%), aumento de la alanina aminotransferasa (0,4%) y aumento de enzimas hepáticas (0,4%).

Las reacciones adversas que se informaron con mayor frecuencia (incidencia  $\geq 2\%$  y mayor que con el placebo) independientemente de la causalidad, en pacientes tratados con LIPITOR en estudios controlados con placebo (n=8.755) fueron: nasofaringitis (8,3%), artralgia (6,9%), diarrea (6,8%), dolor en las extremidades (6,0%) e infección del tracto urinario (5,7%).

La Tabla 12 resume la frecuencia de las reacciones adversas clínicas, independientemente de la causalidad, que se informaron en  $\geq 2\%$  y con un índice mayor que con el placebo en los pacientes tratados con LIPITOR (n=8.755), de diecisiete estudios controlados con placebo.

**Tabla 12.** Reacciones adversas clínicas que ocurrieron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con cualquier dosis de LIPITOR y con una incidencia mayor que con el placebo independientemente de la causalidad (% de pacientes).

Reacción adversa*	Cualquier dosis N=8.755	10 mg N=3.908	20 mg N=188	40 mg N=604	80 mg N=4.055	Placebo N=7.311
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 de las vías urinarias	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  $\geq$  2% en cualquier dosis mayor que el placebo

Otras reacciones adversas informadas en estudios controlados con placebo incluyen:

*Cuerpo en general:* malestar, pirexia; *Sistema digestivo:* malestar abdominal, eructos, flatulencia, hepatitis, colestasis; *Sistema musculoesquelético:* dolor musculoesquelético, fatiga muscular, dolor de cuello, inflamación de articulaciones; *Sistema nutricional y metabólico:* aumento de las transaminasas, resultados anormales en pruebas de la función hepática, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la creatinina fosfocinasa, hiperglucemia; *Sistema nervioso:* pesadillas; *Sistema respiratorio:* epistaxis; *Dermatológicos:* urticaria; *Sentidos especiales:* visión borrosa, tinnitus; *Aparato genitourinario:* glóbulos blancos positivos en orina.

Estudio Anglo-Escandinavo de Resultados Cardíacos (ASCOT, por sus siglas en inglés)

En el estudio ASCOT se involucró a 10.305 participantes (rango de edad 40-80 años, 19% mujeres; 94,6% caucásicos, 2,6% africanos, 1,5% surasiáticos, 1,3% mixtos/otros) tratados con LIPITOR 10 mg por día (n=5.168) o placebo (n=5.137), el perfil de seguridad y tolerancia del grupo tratado con LIPITOR fue comparable con la 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 el estudio CARDS donde participaron 2.838 pacientes (rango de edades de 39 a 77 años, 32% mujeres; 94,3% caucásicos, 2,4% surasiáticos, 2,3% afrocaribeños, 1,0% otros) con diabetes de tipo 2 tratados con LIPITOR 10 mg al día (n=1.428) o con placebo (n=1.410), no hubo diferencias en la frecuencia general de reacciones adversas o reacciones adversas graves entre los grupos del tratamiento durante una mediana de tratamiento de 3,9 años. Ningún caso de rhabdomiólisis fue reportado.

Estudio Tratando Nuevos Objetivos (TNT, por sus siglas en inglés)

En el estudio TNT donde participaron 10.001 pacientes (rango de edades de 29 a 78 años, 19% mujeres; 94,1% caucásicos, 2,9% de raza negra, 1,0% asiáticos, 2,0% otros) con evidencia clínica de CHD tratadas con 10 mg de LIPITOR por día (n=5.006) u 80 mg de LIPITOR por día (n=4.995), se observaron más reacciones adversas graves e interrupciones debido a las reacciones adversas en el grupo que tomaba la dosis alta de atorvastatina (92, 1,8%; 497, 9,9%, respectivamente) en comparación con el grupo de dosis baja (69, 1,4%; 404, 8,1%, respectivamente) durante una mediana de seguimiento de 4,9 años. Se produjeron elevaciones persistentes de transaminasa ( $\geq 3$  x LSN dos veces dentro de 4 - 10 días) en 62 (1,3%) personas con 80 mg de atorvastatina y en nueve (0,2%) personas con 10 mg de atorvastatina. En general, las elevaciones de creatinina cinasa (CK) ( $\geq 10$  x LSN) fueron bajas; pero fueron más altas en el grupo de tratamiento con la dosis más alta de atorvastatina (13, 0,3%) en comparación con el grupo con la dosis más baja de atorvastatina (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 el estudio IDEAL (ver ESTUDIOS CLÍNICOS) participaron 8.888 sujetos (rango de edades de 26 a 80 años, 19% mujeres; 99,3% caucásicos, 0,4% asiáticos, 0,3% raza negra, 0,04% otros) tratados con LIPITOR 80

mg/día (n=4.439) o con 20 a 40 mg de simvastatina al día (n=4.449), no hubo diferencias en la frecuencia general de reacciones adversas o reacciones adversas graves entre los grupos de tratamiento durante una media de 4,8 años.

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

En el estudio SPARCL donde participaron 4.731 pacientes (rango de edades de 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 al tratamiento con 80 mg de LIPITOR (n=2.365) o con placebo (n=2.366) para una mediana de seguimiento de 4,9 años, hubo una mayor incidencia de elevaciones persistentes de los niveles de transaminasa hepática ( $\geq 3$  x LSN dos veces dentro de 4- 10 días) en el grupo de la atorvastatina (0,9%) en comparación con el grupo placebo (0,1%). Las elevaciones de CK ( $>10$  x LSN) fueron raras, aunque fueron más altas en el grupo de la atorvastatina (0,1%) en comparación con el placebo (0,0%). Se informó diabetes como una reacción adversa en 144 pacientes (6,1%) en el grupo de la atorvastatina y en 89 participantes (3,8%) en el grupo del placebo (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

En un análisis post-hoc, LIPITOR 80 mg redujo la incidencia de ACV isquémico (218/2.365, 9,2% frente a 274/2.366, 11,6%) y aumentó la incidencia de ACV hemorrágico (55/2.365, 2,3% frente a 33/2.366, 1,4%) en comparación con el placebo. La incidencia de ACV hemorrágico mortal fue similar entre los grupos (17 LIPITOR frente a 18 placebo). La incidencia de ACV hemorrágicos no mortales fue significativamente mayor en el grupo de la atorvastatina (38 ACV hemorrágicos no mortales) en comparación con el grupo placebo (16 ACV hemorrágicos no mortales). Los sujetos que ingresaron al estudio con un accidente cerebrovascular hemorrágico parecían correr un mayor riesgo de padecer un ACV hemorrágico [7 (16%) LIPITOR frente a 2 (4%) placebo].

No se observó una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento con respecto a la mortalidad por todas las causas: 216 (9,1%) en el grupo de 80 mg de LIPITOR por día frente a 211 (8,9%) en el grupo placebo. La proporción de sujetos que murieron por causas cardiovasculares fue numéricamente menor en el grupo de LIPITOR 80 mg (3,3%) que en el grupo placebo (4,1%). Las proporciones de sujetos que murieron por causas no cardiovasculares fueron numéricamente mayores en el grupo de LIPITOR 80 mg (5,0%) que en el grupo placebo (4,0%).

#### Reacciones adversas de estudios clínicos con LIPITOR en pacientes pediátricos

En un estudio controlado de 26 semanas en niños y niñas postmenárgicas con HFHe (10 a 17 años) (n=140, 31% mujeres; 92% raza caucásica, 1,6% raza negra, 1,6% asiáticos y 4,8% otros), el perfil de tolerabilidad y seguridad de 10 a 20 mg por día de LIPITOR; como un adyuvante a la dieta para reducir los niveles de colesterol total, C-LDL y apo B; fue en general similar al grupo placebo (ver Poblaciones especiales y Estudios clínicos).

#### Experiencia Posterior a la Comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la 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 a la terapia con LIPITOR que han sido informados a partir de la introducción en el mercado y que no están enumeradas anteriormente, sin reparar en las evaluaciones de causalidad, incluyen las siguientes: anafilaxia, edema angioneurótico, erupciones bullosas (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens - Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), rhabdomiólisis, miositis, fatiga, ruptura de tendón, insuficiencia hepática mortal y no mortal, mareos, 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).



Hubo informes posteriores a la comercialización poco frecuentes de deterioro cognitivo (por ejemplo, pérdida de memoria, olvido, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas. Se han informado estos problemas cognitivos para todas las estatinas. Los eventos no suelen ser serios y son reversibles con la suspensión de la estatina, con tiempos variables para el inicio de los síntomas (1 día a años) y la resolución de los síntomas (mediana de 3 semanas).

#### **SOBREDOSIFICACION**

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de LIPITOR. En el caso de una sobredosis, el paciente debe ser tratado en forma sintomática y deberán instituirse las medidas de soporte que se requieran. Debido a la extensa unión del medicamento a las proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis mejore significativamente la depuración de LIPITOR.

En caso de sospecha de intoxicación comunicarse con el CIAT al teléfono 1722.

#### **PRESENTACIONES**

LIPITOR 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg: se presenta en envases que contienen 30 comprimidos recubiertos.

#### **CONSERVACION**

Conservar a temperatura ambiente (15 – 30°C).

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

Elaborado por: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico, USA.

Empacado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.

En Uruguay: Importa y representa Warner Lambert del Uruguay S.A - Dr. Luis Bonavita 1266 of. 504 – WTC Torre IV – Montevideo.

D.T.: Q.F. Laura Conti

*LPD: 20/May/2020*