

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Lipitor®
Atorvastatina
Tableta
10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Lipitor®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Atorvastatina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tableta

Cada tableta contiene:

<i>Atorvastatina cálcica* equivalente a de Atorvastatina</i>	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta	1 tableta	1 tableta

*trihidratada

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Atorvastatina está indicada como auxiliar a la dieta para el tratamiento de pacientes con triglicéridos (TG), apolipoproteína B, colesterol-LDL (C-LDL) y para incrementar el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia familiar y no familiar heterocigótica), hiperlipidemia combinada (mixta) (Fredrickson Tipos IIa y IIb), aumento de niveles de TG séricos (Fredrickson Tipo IV), y para pacientes con disbetalipoproteinemia (Fredrickson Tipo III) que no responden adecuadamente a la dieta.

Atorvastatina también está indicada para la reducción de C-total y C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Prevención de Complicaciones Cardiovasculares (CV)

En pacientes sin enfermedad cardiovascular (ECV) clínicamente evidente, y con o sin dislipidemia, pero con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria (ECC) tales como tabaquismo, hipertensión, diabetes, C-HDL bajo, o un historial familiar de ECC en etapa temprana, atorvastatina está indicada para:

- Reducir el riesgo de ECC fatal e infarto del miocardio (IM) no fatal
- Reducir el riesgo de evento vascular cerebral
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina de pecho

En pacientes con ECC evidente, atorvastatina está indicada para:

- Reducir el riesgo de IM no fatal
- Reducir el riesgo de evento vascular cerebral fatal y no fatal
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización
- Reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)
- Reducir el riesgo de angina

Pacientes Pediátricos (10-17 años de edad)

Atorvastatina está indicada como auxiliar de la dieta para reducir los niveles de apo B, C-LDL, y C total en niños y niñas luego de la menarca, de 10 a 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica si después de un adecuado manejo con terapia dietética se presentan los siguientes hallazgos:

C-LDL permanece ≥ 190 mg/dL o

C-LDL permanece ≥ 160 mg/dL y:

- Existen antecedentes familiares de ECV prematura o,
- Dos o más factores de riesgo CV están presentes en el paciente pediátrico

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:**Propiedades Farmacocinéticas.**

Absorción – La Atorvastatina es rápidamente absorbida después de su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas ocurren dentro de 1 a 2 horas. El grado de absorción y las concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentan en proporción a la dosis de atorvastatina. Las tabletas de atorvastatina son de 95% a 99% biodisponibles en comparación con las soluciones. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina es aproximadamente 14% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de HMG-CoA reductasa es aproximadamente 30%. La disponibilidad sistémica baja se atribuye a la depuración presistémica en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo hepático en su primer paso. A pesar de que los alimentos disminuyen la tasa y el grado de absorción del fármaco en aproximadamente 25% y 9% respectivamente, según se evalúa por $C_{m\acute{a}x}$ y área bajo la curva (ABC), la reducción de C-LDL es similar ya sea que atorvastatina se administre con o sin alimentos. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son menores (aproximadamente 30% para $C_{m\acute{a}x}$ y ABC) tras administración farmacológica por la noche en comparación con la mañana. Sin embargo, la reducción de C-LDL es la misma sin importar la hora del día de la administración del fármaco (Ver sección Dosis y vía de administración).

Distribución – El volumen medio de distribución de atorvastatina es aproximadamente 381 Litros. Atorvastatina tiene un enlace $\geq 98\%$ con las proteínas plasmáticas. Una proporción de eritrocitos/plasma de aproximadamente 0.25 indica una penetración deficiente del fármaco en los eritrocitos.

Metabolismo – Atorvastatina es extensamente metabolizada a derivados orto y parahidroxiados y a varios productos de beta-oxidación. La inhibición in vitro de HMG-CoA reductasa por medio de metabolitos orto y parahidroxiados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente 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 atorvastatina mediante CYP 3A4 hepático, consistente con el aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en humanos tras coadministración con eritromicina, un inhibidor conocido de esta isoenzima. Los estudios in vitro también indican que atorvastatina es un inhibidor débil del CYP 3A4. La coadministración de atorvastatina no produjo un efecto clínicamente significativo en las concentraciones plasmáticas de terfenadina, un compuesto predominantemente metabolizado por CYP 3A4; por lo tanto, es improbable que atorvastatina altere significativamente la farmacocinética de otros sustratos del CYP 3A4 (Ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). En animales, el metabolito orto-hidroxi sufre glucuronidación adicional.

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

La atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos, transportador OATP1B1 y OATP1B3. Los metabolitos de la atorvastatina son sustratos de OATP1B1. La atorvastatina también es definida como un sustrato de los transportadores de salida MDR1 y BCRP, los cuales pueden limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de la atorvastatina.

Poblaciones Especiales

Edad Avanzada – Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son mayores (aproximadamente 40% para C_{máx} y 30% para ABC) en sujetos saludables de edad avanzada (edad ≥65 años) que en adultos jóvenes. El estudio ACCESS específicamente evaluó a pacientes de edad avanzada en relación al alcance de sus metas del tratamiento del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP). El estudio incluyó a 1087 pacientes menores de 65 años de edad, 815 pacientes mayores de 65 años de edad, y 185 pacientes mayores de 75 años de edad. No se observaron diferencias en seguridad, eficacia o logro de la meta del tratamiento de lípidos entre pacientes de edad avanzada y la población general.

Población pediátrica: en un estudio abierto, de 8 semanas de duración, Tanner Etapa 1 (N = 15) y Tanner Etapa ≥2 (N = 24) en pacientes pediátricos (edades 6-17 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica y LDL-C basal de ≥4 mmol / L se trataron con 5 o 10 mg de comprimidos masticables o 10 o 20 mg de atorvastatina recubiertos con película una vez al día, respectivamente. El peso corporal fue la única covariable significativa en el modelo PK de la población de atorvastatina. El aclaramiento oral aparente de atorvastatina en sujetos pediátricos parecía similar al de los adultos cuando se escaló de forma alométrica según el peso corporal. Se observaron disminuciones consistentes en la LDL-C y la TC en el rango de exposición a atorvastatina y o hidroxiatorvastatina.

Género – Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son diferentes en mujeres (aproximadamente 20% más elevadas para C_{máx} y 10% más bajas para ABC) que en los hombres. Sin embargo, no hubo diferencias clínicamente significativas en efectos de lípidos entre hombres y mujeres.

Insuficiencia Renal – La enfermedad renal no tiene influencia sobre las concentraciones plasmáticas o sobre los efectos de lípidos de atorvastatina. Por lo tanto, no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal. (Ver sección Dosis y vía de administración).

Hemodiálisis – Debido a que no se han realizado estudios en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, no se espera que la hemodiálisis mejore significativamente la depuración de atorvastatina debido al enlace extenso del fármaco a las proteínas plasmáticas.

Insuficiencia hepática – Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina están notablemente aumentadas (aproximadamente 16 veces en C_{máx} y 11 veces en ABC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Child-Pugh Clase B) (Ver sección Contraindicaciones).

Interacciones medicamentosas – A continuación se resumen el efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la farmacocinética de atorvastatina, así como el efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente (Ver sección Precauciones generales e Interacciones medicamentosas y de otro género).

Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la farmacocinética de Atorvastatina

Medicamento administrado conjuntamente y régimen de dosificación	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio en ABC ^a	Cambio en C _{máx} ^a
#Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg QD ^a durante 28 días	8.7	10.7
#Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID ^b , 7 días	10 mg, SD ^c	9.4	8.6
# Glecaprevir 400 mg QD ^a /Pibrentasvir 120 mg QD ^a , 7 días	10 mg QD ^a durante 7 días	8.3	22.0
#Telaprevir 750 mg c8h ^f , 10 días	20 mg, SD ^c	7.9	10.6
#Elbasvir 50 mg QD ^a /grazoprevir 200 mg QD ^a , 13 días	10 mg SD ^c	1.95	4.3
#Boceprevir 800 mg TID ^d , 7 días	40 mg, SD ^c	2.3	2.7
#Simeprevir 150 mg QD ^a , 10 días	40 mg SD ^c	2.12	1.7
#Lopinavir 400 mg BID ^b /ritonavir 100 mg BID ^b , 14 días	20 mg QD ^a durante 4 días	5.9	4.7

Medicamento administrado conjuntamente y régimen de dosificación	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio en ABC ^{&}	Cambio en C _{máx} ^{&}
#‡Saquinavir 400 mg BID ^b / ritonavir 400 mg BID ^b , 15 días	40 mg QD ^a durante 4 días	3.9	4.3
#Clarithromicina 500 mg BID ^b , 9 días	80 mg QD ^a durante 8 días	4.5	5.4
#Darunavir 300 mg BID ^b /ritonavir 100 mg BID ^b , 9 días	10 mg QD ^a durante 4 días	3.4	2.2
#Itraconazol 200 mg QD ^a , 4 días	40 mg SD ^c	3.3	1.20
#Letermovir 480 mg QD, 10 días ^a	20 mg SD ^c	3.29	2.17
#Fosamprenavir 700 mg BID ^b /ritonavir 100 mg BID ^b , 14 días	10 mg QD durante 4 días	2.5	2.8
#Fosamprenavir 1400 mg BID ^b , 14 días	10 mg QD durante 4 días	2.3	4.0
#Nelfinavir 1250 mg BID ^b , 14 días	10 mg QD ^a durante 28 días	1.74	2.2
#Zumo de toronja, 240 mL QD ^a *	40 mg, SD ^c	1.37	1.16
Diltiazem 240 mg QD ^a , 28 días	40 mg, SD ^c	1.51	1.00
Eritromicina 500 mg QID ^e , 7 días	10 mg, SD ^c	1.33	1.38
Amlodipino 10 mg, single dosis	80 mg, SD ^c	1.18	0.91
Cimetidina 300 mg QID ^e , 2 semanas	10 mg QD ^a durante 2 semanas	1.00	0.89
Colestipol 10 g BID ^b , 24 semanas	40 mg QD ^a durante 8 semanas	No se determinó	0.74**
Maalox TC® 30 mL QID ^e , 17 días	10 mg QD ^a durante 15 días	0.66	0.67
Efavirenz 600 mg QD ^a , 14 días	10 mg durante 3 días	0.59	1.01
#Rifampicina 600 mg QD ^a , 7 días (administrada conjuntamente) †	40 mg SD ^c	1.12	2.9
#Rifampicina 600 mg QD ^a , 5 días (dosis separadas) †	40 mg SD ^c	0.20	0.60
#Gemfibrozilo 600 mg BID ^b , 7 días	40 mg SD ^c	1.35	1.00
#Fenofibrato 160 mg QD ^a , 7 días	40 mg SD ^c	1.03	1.02

[&]Representa la relación de los tratamientos (fármaco administrado conjuntamente más atorvastatina versus atorvastatina sola.

Puede ver secciones Precauciones generales e Interacciones medicamentosas y de otro género, para determinar su significado clínico.

* Se ha informado de mayores aumentos del ABC (hasta 2.5 veces) y/o la C_{máx} (hasta 1.71 veces) con el consumo excesivo de jugo de toronja (≥ 750 mL – 1.2 L/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.

‡ La dosis de saquinavir/ ritonavir en este estudio no es la dosis usada clínicamente. El incremento a la exposición de atorvastatina cuando se usa clínicamente es ligeramente más alto que el observado en este estudio. Por ende debe ejercer con cautela utilizando la dosis menor necesaria.

^a Una vez al día

^b Dos veces al día

^c Una sola dosis

^d Tres veces al día

^e Cuatro veces al día

^f Cada 8 horas

Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente

Atorvastatina	Medicamento administrado conjuntamente y régimen de Dosificación		
	Medicamento/Dosis (mg)	Cambio en ABC ^{&}	Cambio en C _{máx} ^{&}
80 mg QD ^a durante 15 días	Antipirina, 600 mg SD ^c	1.03	0.89
80 mg QD ^a durante 10 días	#Digoxina 0,25mg QD ^a , 20 días	1.15	1.20
40 mg QD ^a durante 22 días	Anticonceptivo oral QD ^a , 2 meses - noretindrona 1mg -etinilestradiol 35µg	1.28	1.23
		1.19	1.30
10 mg, SD ^c	Tripanavir 500 mg BID ^b /ritonavir 200 mg BID ^b , 7 días	1.08	0.96
10 mg, QD ^a durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID ^b , 14 días	0.73	0.82
10 mg, QD ^a durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID ^b /ritonavir 100 mg BID ^b , 14 días	0.99	0.94

[&]Representa la proporción de los tratamientos (fármaco administrado conjuntamente más atorvastatina versus atorvastatina sola)

Ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género.

^a Una vez al día

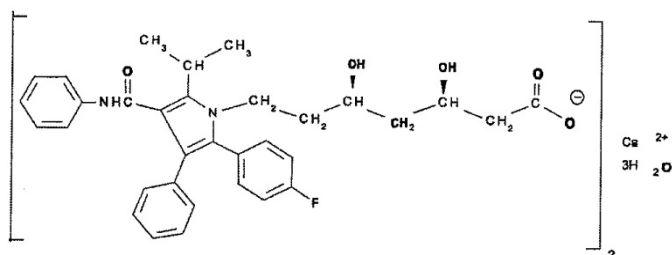
^b Dos veces al día

^c Una sola dosis

Propiedades Farmacodinámicas

Atorvastatina cálcica es un agente sintético para la disminución de los lípidos, inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, un paso temprano y limitante de la velocidad en la biosíntesis del colesterol.

La fórmula empírica de atorvastatina cálcica es (C₃₃H₃₄FN₂O₅)₂Ca•3H₂O con peso molecular de 1209.42 y cuya fórmula estructural es:



Atorvastatina cálcica es un polvo cristalino blanco a blancuzco particularmente insoluble en soluciones acuosas de pH 4 e inferior, muy poco soluble en agua destilada, amortiguador de fosfato de pH 7.4 y acetonitrilo, ligeramente soluble en etanol y por completo soluble en metanol.

Mecanismo de acción

Atorvastatina es un inhibidor selectivo competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima limitante de la velocidad de la reacción que convierte la HMG-CoA en mevalonato, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol. En pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota, formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta, atorvastatina disminuye el C-total, C-LDL y apo B. Atorvastatina también disminuye C-VLDL y TG y produce aumentos variables de C-HDL.

Atorvastatina disminuye las concentraciones de colesterol plasmático y lipoproteínas a través de la inhibición de la HMG-CoA reductasa y la síntesis de colesterol en el hígado, y aumenta el número de receptores hepáticos de LDL en la superficie celular para una captación y un catabolismo mayor de LDL.

Atorvastatina disminuye la producción y el número de partículas de LDL. Causa un incremento intenso y sostenido de la actividad del receptor de LDL acoplado con un cambio benéfico en la calidad de las partículas circulantes de LDL. Atorvastatina es eficaz para disminuir LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, una población que no ha respondido normalmente a los medicamentos de disminución de lípidos.

Atorvastatina y algunos de sus metabolitos tienen actividad farmacológica en seres humanos. El principal sitio de acción de la atorvastatina es el hígado, que es sitio de síntesis de colesterol y depuración de LDL más importante. La disminución de C-LDL se correlaciona mejor con la dosis de fármaco que con su concentración sistémica. La individualización de la dosis de uso del fármaco debería basarse en la respuesta terapéutica (Ver sección Dosis y vía de administración).

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

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

En pacientes con hiperlipoproteinemia de Fredrickson tipos IIa y IIb conjuntos de 24 estudios controlados, el incremento porcentual promedio respecto de la basal en C-HDL para atorvastatina (10 mg-80 mg) fue de 5.1% a 8.7% en una forma no relacionada con la dosis. Adicionalmente, el análisis de esos datos acumulados demostró un decremento en las razones C-total/C-HDL y C-LDL /C-HDL significativamente relacionado con la dosis, con variación de -29% a -44% y -37% a -55%, respectivamente.

Los efectos de atorvastatina sobre eventos isquémicos y mortalidad total se estudiaron en el estudio de Reducción de la Isquemia Miocárdica con Reducción Radical del Colesterol [Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL)], estudio multicéntrico aleatorio, doble ciego, con placebo, controlado, de vigilancia de 3086 pacientes con síndromes coronarios agudos; angina inestable o IM sin onda Q. Los pacientes se trataron con las medidas estándar, incluida la dieta, y atorvastatina a dosis de 80 mg diarios o placebo durante un promedio de 16 semanas. Las cifras finales de C-LDL, C-total, C-HDL y TG fueron 72 mg/dL, 147 mg/dL, 48 mg/dL y 139 mg/dL, respectivamente, en el grupo con atorvastatina, y de 135 mg/dL, 217 mg/dL, 46 mg/dL y 187 mg/dL, respectivamente, en el grupo con placebo. Atorvastatina disminuyó significativamente el riesgo de eventos isquémicos y muerte en un 16%. El riesgo de rehospitalización por angina de pecho, con datos demostrados de isquemia miocárdica, disminuyó significativamente en 26%. Atorvastatina aminó el riesgo de eventos isquémicos y muerte en un grado similar dentro de la variación del C-LDL basal. Además, atorvastatina disminuyó el riesgo de eventos isquémicos y muerte en grados similares en pacientes con infarto del miocardio (IM) sin onda Q y angina inestable, así como en hombres y mujeres y en pacientes ≤ 65 y > 65 años de edad.

Prevención de las Complicaciones Cardiovasculares

En el estudio Grupo de Disminución de Lípidos del Estudio de Desenlace Cardíaco Anglo Escandinavo [Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)] se valoró el efecto de atorvastatina sobre la ECC fatal y no fatal en 10,305 pacientes hipertensos de 40 a 80 años de edad (edad promedio de 63 años) sin IM previo y con cifras de C-total < 6.5 mmol/l (251 mg/dL). Adicionalmente, todos los pacientes tenían al menos tres de los siguientes factores de riesgo cardiovascular (CV): género masculino, edad > 55 años, tabaquismo, diabetes, antecedente de enfermedad coronaria en un pariente de primer grado, C-total:C-HDL > 6 mmol/l, enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, evento vascular cerebral previo, una anomalía específica en el electrocardiograma (ECG), proteinuria/albuminuria. En este estudio doble ciego controlado con placebo se trató a los pacientes con antihipertensivos (metas de presión arterial (PA) $< 140/90$ mm Hg para los no diabéticos y $< 130/80$ mm Hg para los diabéticos) y atorvastatina 10 mg diarios (n=5,168) o placebo (n=5,137). Como el efecto del tratamiento con atorvastatina en comparación con placebo rebasó el umbral de significancia durante un análisis interino del ASCOT-LLA, el estudio concluyó en 3.3 años y no en los cinco años planeados inicialmente. Adicionalmente, la presión arterial fue bien

controlada y similar en pacientes asignados para recibir atorvastatina y placebo. Esos cambios persistieron durante el periodo de tratamiento.

Atorvastatina disminuyó significativamente las tasas de los siguientes eventos.

Eventos	Decremento del Riesgo (%)	Número de Eventos (Atorvastatina vs. Placebo)	Valor de p
Coronarios (enfermedad coronaria fatal más IM no fatal).	36%	100 vs. 154	0.0005
Cardiovasculares totales y en procedimientos de revascularización	20%	389 vs. 483	0.0008
Eventos coronarios totales	29%	178 vs. 247	0.0006
Evento vascular cerebral (EVC) fatal y no fatal*	26%	89 vs. 119	0.0332

^a Enfermedad Coronaria.

^b Infarto de miocardio.

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

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

En el estudio de Colaboración de la Diabetes con Atorvastatina [Collaborative Atorvastatin Diabetes (CARDS)] se valoró el efecto de atorvastatina sobre la ECC fatal y no fatal, en 2,838 pacientes con diabetes de tipo 2 de 40 a 75 años de edad sin antecedente de ECC y con C-LDL \leq 4.14 mmol/l (160 mg/dl) y TG \leq 6.78 mmol/l (600 mg/dl). Adicionalmente todos los pacientes tenían al menos uno de los siguientes factores de riesgo: hipertensión, tabaquismo actual, retinopatía, microalbuminuria o macroalbuminuria.

En este estudio aleatorio, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, se trató a los pacientes con atorvastatina 10 mg diarios ($n=1428$) o placebo ($n=1410$) durante una mediana de 3.9 años de vigilancia de la evolución. Como el efecto del tratamiento con atorvastatina sobre el criterio de valoración primario alcanzó las reglas predefinidas detener el estudio en cuanto a eficacia, el estudio CARDS concluyó dos años antes de lo previsto.

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

Eventos	Disminución del riesgo relativo (%)	Número de eventos (atorvastatina vs. placebo)	Valor de p
Eventos cardiovasculares mayores (IAM fatal y no fatal, IM silencioso, muerte por enfermedad coronaria aguda, angina inestable, CABG, PTCA, revascularización, evento vascular cerebral).	37%	83 vs 127	0.0010
IM (IAM fatal y no fatal, IM silencioso).	42%	38 vs 64	0.0070
Evento vascular cerebral EVC (fatal y no fatal).	48%	21 vs 39	0.0163

IAM = infarto agudo de miocardio; CABG (por sus siglas en inglés) =injerto de derivación de arterias coronarias; CHD (por sus siglas en inglés) enfermedad coronaria; IM= infarto del miocardio; PTCA (por sus siglas en inglés) = angioplastia coronaria transluminal percutánea

No hubo evidencia de una diferencia en el efecto del tratamiento por género, edad o cifra basal de C-LDL del paciente.

Se observó una disminución del riesgo relativo de muerte de 27% (82 muertes en el grupo con placebo en comparación con 61 en el de tratamiento), con significancia estadística limítrofe ($p=0.0592$). La incidencia global de eventos adversos o eventos adversos serios fue similar entre los grupos de tratamiento.

Aterosclerosis

En el estudio Revisión de la aterosclerosis con disminución agresiva de los lípidos [Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering (REVERSAL)], se determinó el efecto de atorvastatina 80 mg y pravastatina 40 mg sobre la aterosclerosis coronaria por ultrasonografía intravascular (IVUS, por sus siglas en inglés), durante la angiografía, en pacientes con ECC. En ese estudio clínico, doble ciego, aleatorio, multicéntrico, controlado, se hizo IVUS basal y a los 18 meses en 502 pacientes. En el grupo de atorvastatina (n=253), el cambio porcentual promedio respecto de la basal en el volumen total del ateroma (principal criterio de estudio) fue de -0.4% (p=0.98) en el grupo de atorvastatina y +2.7% (p=0.001) en el de pravastatina (p=249). Al compararlos con pravastatina, los efectos de atorvastatina fueron estadísticamente significativos (p=0.02).

En el grupo de atorvastatina, el C-LDL disminuyó un promedio de 2.04 mmol/L \pm 0.8 (78.9 mg/dL \pm 30) respecto a la basal de 3.89 mmol/L \pm 0.7 (150 mg/dL \pm 28), y en el grupo de pravastatina, el C-LDL disminuyó un promedio de 2.85 mmol/L \pm 0.7 (110 mg/dL \pm 26) respecto a la basal de 3.89 mmol/L \pm 0.7 (150 mg /dL \pm 26) (p<0.0001). Atorvastatina también disminuyó significativamente el C-total promedio en 34.1% (pravastatina: -18.4%, p<0.001), la cifras promedio de triglicéridos por 20% (pravastatina:-6.8%, p<0.0009) y la apo B promedio por 39.1% (pravastatina: -22.0%, p<0.0001). Atorvastatina aumentó el C-HDL- un promedio de 2.9% (pravastatina: +5.6% p=NS). Hubo una disminución promedio de 36.4% en la proteína C-reactiva (PCR) en el grupo con atorvastatina, en comparación con 5.2% en el de pravastatina (p<0.0001).

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

Evento vascular cerebral (EVC) recurrente

En el estudio Prevención de Accidente Cerebrovascular por Reducción Agresiva de los Niveles de Colesterol [Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)], se valoró el efecto de la dosis de atorvastatina de 80 mg diarios o placebo sobre los eventos vasculares cerebrales en 4,731 pacientes con un evento vascular cerebral o un AIT en los seis meses precedentes y sin antecedentes de ECC. Los pacientes fueron 60% hombres, de 21 a 92 años de edad (edad media de 63) y tenían una cifra de LDL basal promedio de 133 mg/dL (3.4mmol/L). La media de C-LDL fue de 73 mg/dL (1.9 mmol/L) durante el tratamiento con atorvastatina y 129 mg/dL (3.3 mmol/L) durante el uso de placebo. El tiempo promedio de vigilancia de la evolución fue de 4.9 años.

Atorvastatina a dosis de 80 mg disminuyó el riesgo del criterio de valoración primario, de evento vascular cerebral fatal o no fatal en 15% (tasa de riesgo [HR] 0.85; IC del 95%, 0.72-1.00; p=0.05 o HR 0.84; IC 95%, 0.71-0.99; p=0.03 después del ajuste de factores basales) en comparación con placebo. Atorvastatina a dosis de 80 mg disminuyó significativamente el riesgo de eventos coronarios mayores (HR 0.67; IC 95% 0.51-0.89; p=0.006), cualquier evento de enfermedad coronaria (HR 0.60; IC del 95%, 0.48-0.74; p<0.001) y de los procedimientos de revascularización (HR 0.57; CI del 95%, 0.44-0.74; p<0.001).

En un análisis posterior, atorvastatina a dosis de 80 mg disminuyó la incidencia de evento vascular cerebral isquémico (218/2,365, 9.2% vs 274/2,366, 11.6%, p=0.01) y aumentó la incidencia de evento vascular cerebral hemorrágico (55/2,365, 2.3% vs 33/2,366, 1.4%, p=0.02) en comparación con placebo. La incidencia de evento vascular cerebral hemorrágico mortal fue similar entre los grupos (17 con atorvastatina vs 18 con placebo). Se demostró disminución en el riesgo de eventos CV con atorvastatina a dosis de 80 mg en todos los grupos de pacientes, excepto quienes ingresaron al estudio con un evento vascular cerebral hemorrágico y presentaron un evento vascular hemorrágico recurrente (7 con atorvastatina vs 2 con placebo).

En pacientes tratados con atorvastatina a dosis de 80 mg hubo menos eventos vasculares cerebrales de cualquier tipo (265 con atorvastatina vs 311 con placebo) y menos eventos de enfermedad coronaria (123 con atorvastatina vs 204 con placebo). La mortalidad global fue similar en los grupos de tratamiento (216 con atorvastatina vs 211 con placebo). La incidencia global de eventos adversos y eventos adversos serios fue similar entre los grupos de tratamiento.

Prevención secundaria de eventos cardiovasculares

En el estudio Tratamiento de Nuevos Objetivos [Treating to New Targets (TNT)], se valoró el efecto de atorvastatina a dosis de 80 mg /día vs atorvastatina 10 mg/día sobre la disminución de eventos CV en 10,001 sujetos (94% de raza blanca 81% hombres, 38% ≥65 años) con ECC clínicamente evidente que habían alcanzado una cifra blanco de C-LDL < 130 mg/dL después de concluir un periodo de ocho semanas en estudio 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 LDL, C-total, TG, C no-HDL y C-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 atorvastatina 10 mg.

El tratamiento con atorvastatina a dosis de 80 mg/día disminuyó significativamente la tasa de eventos cardiovasculares mayores (MCVE, por sus siglas en inglés) (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:

Criterio de valoración significativo	Atorvastatina 10 mg (N=5,006)		Atorvastatina 80 mg (N=4,995)		HR ^a (IC 95%)
	n	%	n	%	
Criterio de valoración PRIMARIO*					
Primer evento cardiovascular mayor.	548	10.9	434	8.7	0.78 (0.69-0.89)
Componentes del Criterio de valoración Primario					
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)
Criterios de valoración SECUNDARIOS**					
Primer evento de falla cardiaca con hospitalización	164	3.3	122	2.4	0.74 (0.59-0.94)
Primer CAGB u otro procedimiento de revascularización coronaria ^b	904	18.1	667	13.4	0.72 (0.65-0.80)
Primer evento de angina documentado ^b	615	12.3	545	10.9	0.88 (0.79-0.99)

^a Atorvastatina 80 mg: atorvastatina 10 mg

^b Componente de criterios de valoración secundarios

* MCVE= muerte por enfermedad coronaria, IM no fatal, paro cardiaco con reanimación y evento vascular cerebral fatal y no fatal

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

HR= razón de riesgo; IC= intervalo de confianza; IM= infarto del miocardio; CABG (por sus siglas en inglés)= 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 CV, incluidos los componentes de la muerte por enfermedad coronaria y evento vascular cerebral fatal, 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 CV fueron numéricamente mayores en el grupo con tratamiento de 80 mg que en el de 10 mg de atorvastatina.

En el estudio Disminución Creciente en el Criterio de Valoración mediante Disminución Agresiva de los Lípidos [Incremental Decrease in EndPoints Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL)], se comparó el tratamiento con atorvastatina a dosis de 80 mg/día con el de simvastatina a dosis de 20 mg a 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 cardiovascular (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 criterio de valoración ciego, los sujetos fueron seguidos por un tiempo promedio de 4.8 años. Las cifras promedio de C-LDL, C-total, TG, C-HDL y C-no HDL en la semana 12 fueron 78 mg/dL, 145 mg/dL, 115 mg/dL, 45 mg/dL y 100 mg/dL, respectivamente, durante el tratamiento con atorvastatina 80 mg y 105 mg/dL, 179 mg/dL, 142 mg/dL, Pfizer México

LLD_Mex_CDSv19.0_05Abr2019_v1.0

47 mg/dL y 132 mg/dL, respectivamente, durante el tratamiento con simvastatina 20 mg a 40 mg, respectivamente

No hubo diferencia significativa entre los grupos de tratamiento para el criterio de valoración primario, la tasa del primer evento coronario mayor (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 a 40 mg/día, HR 0.89, IC 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 mg a 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 mg a 40 mg de simvastatina.

Atorvastatina para hiperlipidemia (heterocigótica familiar y no familiar) y dislipidemia mixta

Atorvastatina reduce el colesterol total, LDL-C, VLDL-C, apo B, y TG, y aumenta el HDL-C en pacientes con hiperlipidemia (heterocigótica familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (Fredrickson Tipo IIa y IIb). La respuesta terapéutica se observa dentro de las 2 semanas siguientes y la respuesta máxima se alcanza usualmente en 4 semanas y se mantiene durante la terapia crónica.

Atorvastatina es eficaz en una amplia variedad de poblaciones de pacientes con hiperlipidemia, con y sin hipertrigliceridemia, en hombres y mujeres, y en ancianos.

En dos estudios multicéntricos, controlados con placebo, de respuesta a la dosis, en pacientes con hiperlipidemia, atorvastatina administrada como dosis única durante 6 semanas, redujo de manera significativa el colesterol total, LDL-C, apo B, y TG. (Los resultados agrupados se presentan en la Tabla 5.)

Tabla 5: Respuesta de dosis en pacientes con hiperlipidemia primaria (cambio medio ajustado % a partir de la línea de referencia)^a

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

^a Los resultados están agrupados a partir de los estudios de respuesta a la dosis.

En pacientes con *Fredrickson* Tipos IIa y IIb la hiperlipoproteinemia agrupada a partir de 24 estudios controlados, los cambios medios en porcentaje (Percentil 25 y 75) a partir de la línea de referencia en HDL-C para atorvastatina de 10, 20, 40, y 80 mg fueron de 6.4 (-1.4, 14), 8.7 (0, 17), 7.8 (0, 16), y 5.1 (-2.7, 15), respectivamente. Adicionalmente, los análisis de los datos agrupados demostraron disminuciones consistentes y significativas en el Colesterol total, LDL-C, TG, C/HDL-Colesterol total, y LDL-C/HDL-C.

En tres estudios multicéntricos, doble ciegos, en pacientes con hiperlipidemia, atorvastatina se comparó con otras estatinas. Después de la asignación aleatoria, se trató a los pacientes por 16 semanas con atorvastatina 10 mg por día, o una dosis fija del agente comparador (Tabla 6).

Tabla 6. Cambio medio en porcentaje a partir de la línea de referencia en el resultado final (Estudios doble ciego, aleatorios a 2, con control activo)

Tratamiento (Dosis diaria)	N	Colesterol total	LDL-C	Apo B	TG	HDL-C	No-HDL-C / HDL-C
<i>Estudio 1</i>							
Atorvastatina 10 mg	707	-27 ^a	-36 ^a	-28 ^a	-17 ^a	+7	-37 ^a
Lovastatina 20 mg	191	-19	-27	-20	-6	+7	-28
95% IC para Dif. ¹		-9.2, -6.5	-10.7, -7.1	-10.0, -6.5	-15.2, -7.1	-1.7, 2.0	-11.1, -7.1

Tratamiento (Dosis diaria)	N	Colesterol total	LDL-C	Apo B	TG	HDL-C	No-HDL-C / HDL-C
<i>Estudio 2</i>							
Atorvastatina 10 mg	222	-25 ^b	-35 ^b	-27 ^b	-17 ^b	+6	-36 ^b
Pravastatina 20 mg	77	-17	-23	-17	-9	+8	-28
95% IC para Dif. ¹		-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>							
Atorvastatina 10 mg	132	-29 ^c	-37 ^c	-34 ^c	-23 ^c	+7	-39 ^c
Simvastatina 10 mg	45	-24	-30	-30	-15	+7	-33
95% IC para Dif. ¹		-8.7, -2.7	-10.1, -2.6	-8.0, -1.1	-15.1, -0.7	-4.3, 3.9	-9.6, -1.9

¹ Un valor negativo para el 95% de IC para la diferencia entre los tratamientos favorece a atorvastatina en todo, excepto para HDL-C, para la cual un valor positivo favorece a atorvastatina. Si el rango no incluye 0, esto indica una diferencia estadísticamente significativa.

^a Significativamente diferente de lovastatina, ANCOVA, $p \leq 0.05$

^b Significativamente diferente de pravastatina, ANCOVA, $p \leq 0.05$

^c Significativamente diferente de simvastatina, ANCOVA, $p \leq 0.05$

Se desconoce el impacto sobre los resultados clínicos de las diferencias en los efectos de alteración de los lípidos entre los tratamientos que se muestran en la Tabla 6. La Tabla 6 no contiene datos que comparen los efectos de atorvastatina 10 mg y dosis mayores de lovastatina, pravastatina, y simvastatina. Los medicamentos comparados en los estudios que se resumen en la tabla no son necesariamente intercambiables.

Hipertrigliceridemia

La respuesta a Lipitor en 64 pacientes con hipertrigliceridemia (*Fredrickson* Tipo IV) aislada tratados a través de varios estudios clínicos se muestra en la tabla a continuación (Tabla 7). Para los pacientes tratados con atorvastatina, el nivel medio de líneas de referencia TG (min, máx) fue de 565 (267–1502).

Tabla 7. Pacientes combinados con hipertrigliceridemia aislada. Cambio medio en porcentaje (min, máx) a partir de la línea de referencia

	Placebo (N=12)	Atorvastatina 10 mg (N=37)	Atorvastatina 20 mg (N=13)	Atorvastatina 80 mg (N=14)
Triglicéridos	-12.4 (-36.6, 82.7)	-41.0 (-76.2, 49.4)	-38.7 (-62.7, 29.5)	-51.8 (-82.8, 41.3)
Colesterol total	-2.3 (-15.5, 24.4)	-28.2 (-44.9, -6.8)	-34.9 (-49.6, -15.2)	-44.4 (-63.5, -3.8)
LDL-C	3.6 (-31.3, 31.6)	-26.5 (-57.7, 9.8)	-30.4 (-53.9, 0.3)	-40.5 (-60.6, -13.8)
HDL-C	3.8 (-18.6, 13.4)	13.8 (-9.7, 61.5)	11.0 (-3.2, 25.2)	7.5 (-10.8, 37.2)
VLDL-C	-1.0 (-31.9, 53.2)	-48.8 (-85.8, 57.3)	-44.6 (-62.2, -10.8)	-62.0 (-88.2, 37.6)
no-HDL-C	-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

Los resultados de un estudio transversal abierto de 16 pacientes (genotipos: 14 apo E2/E2 y 2 apo E3/E2) con disbetalipoproteinemia (*Fredrickson* Tipo III) se muestran en la tabla a continuación (Tabla 8).

Tabla 8. Estudio transversal abierto de 16 pacientes con Disbetalipoproteinemia (*Fredrickson* Tipo III)

	Mediana (min, máx) a la línea de referencia (mg/dL)	Cambio medio en % (min, máx)	
		Atorvastatina 10 mg	Atorvastatina 80 mg
Colesterol total	442 (225, 1320)	-37 (-85, 17)	-58 (-90, -31)
Triglicéridos	678 (273, 5990)	-39 (-92, -8)	-53 (-95, -30)
IDL-C + VLDL-C	215 (111, 613)	-32 (-76, 9)	-63 (-90, -8)
no-HDL-C	411 (218, 1272)	-43 (-87, -19)	-64 (-92, -36)

Hipercolesterolemia homocigótica familiar

En un estudio sin un grupo de control concurrente, 29 pacientes en edades entre 6 y 37 años con FH homocigótica recibieron dosis diarias máximas de 20 a 80 mg de atorvastatina. La reducción media del LDL-C en este estudio fue del 18%. Veinticinco pacientes con una reducción en el LDL-C tuvieron una respuesta media del 20% (rango de 7% a 53%, mediana de 24%); Los 4 pacientes restantes tuvieron aumentos del 7% al 24% en el LDL-C. Cinco de los 29 pacientes tuvieron una función de receptor ausente. De estos, 2 pacientes también tuvieron derivación portocava y no tuvieron una reducción significativa en el LDL-C. Los 3 pacientes restantes negativos para receptor tuvieron una reducción media del LDL-C de un 22%.

Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota en Pacientes Pediátricos

Los siguientes estudios exclusivos para niños se completaron con atorvastatina.

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

El valor inicial medio de C-LDL (+/- SD) fue de 6,12 (1,26) mmol/L, que fue aproximadamente 233 (48) mg/dL. Consulte la tabla 9 a continuación para conocer los resultados finales.

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

TABLA 9 Efectos hipolipemiantes de la atorvastatina en niños y niñas adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (mmol/L)

Punto Temporal	N	CT (SD)	C-LDL (SD)	C-HDL (SD)	TG (SD)	Apo B (SD)#
Valor Inicial	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Mes 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Mes 36/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

CT = colesterol total; C-LDL = colesterol de lipoproteína de baja densidad; C-HDL = colesterol de lipoproteína de alta densidad; TG = triglicéridos; Apo B = apolipoproteína B; SD = Desviación Estándar; el "Mes 36/ET" incluyó los datos de la última visita de los sujetos que terminaron el tratamiento antes del punto temporal programado de 36 meses, así como los datos completos de 36 meses de los sujetos que completaron el tratamiento en 36 meses; "*" = N del Mes 30 para este parámetro fue de 207; "***" = N del Valor Inicial para este parámetro fue de 270; "****" = N del Mes 36/ET para este parámetro fue de 243; "#" = g/L para Apo B.

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, seguido por una fase de tipo abierto, 187 niños y niñas en periodo previo a la menarca de 10 a 17 años de edad (edad promedio 14.1 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia grave se distribuyeron en forma aleatoria para recibir atorvastatina (n=140) o placebo (n=47) durante 26 semanas. La inclusión en el estudio requería: (1) una cifra basal de C-LDL \geq 190 mg/dL o 2) un C-LDL basal \geq 160 mg/dL y el antecedente familiar positivo de hipercolesterolemia familiar o ECC prematura demostrada en un pariente de primero o segundo grado. La cifra basal promedio de C-LDL fue de 218.6 mg/dL (variación: 138.5-385.0 mg/dL) en el grupo de atorvastatina, en comparación con 230.0 mg/dL (variación: 160.0-324.5 mg/dL) en el grupo con placebo. La dosis de atorvastatina (una vez al día) fue de 10 mg en las primeras cuatro semanas y se aumentó de manera gradual hasta 20 mg si la cifra de C-LDL era mayor de 130 mg/dL. El número de pacientes tratados con atorvastatina que requirió aumento de la dosis hasta 20 mg después de la semana 4 durante la fase doble ciego del estudio fue de 78 (55.7%).

Atorvastatina disminuyó significativamente las cifras plasmáticas de C-total, C-LDL, TG y apo B durante la fase doble ciego de 26 semanas del estudio. (Véase tabla 10).

Tabla 10. Efectos en la disminución de lípidos con atorvastatina en niños y niñas adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia grave. (Cambio porcentual promedio respecto de la basal en el criterio de valoración del grupo de intención a 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 lipoproteínas de baja densidad; C-HDL= colesterol de lipoproteínas de alta densidad; TG= triglicéridos

La cifra promedio de C-LDL alcanzada fue de 130.7 mg/dL (variación: 70.0-242.0 mg/dL) en el grupo de atorvastatina, en comparación con 228.5 mg/dL (variación: 152.0-385.0 mg/dL) en el grupo con placebo durante la fase doble ciego de 26 semanas. En este estudio de un año, no hubo efectos detectables sobre el crecimiento o la maduración sexual de los varones o en la duración del ciclo menstrual de las mujeres.

Se llevó a cabo un estudio abierto, de 8 semanas para evaluar la farmacocinética, farmacodinámica, tolerabilidad y seguridad de la atorvastatina en 39 pacientes de 6 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota confirmada genéticamente y valores iniciales de C-LDL \geq 4 mmol/L. La cohorte A incluyó a 15 pacientes, de 6 a 12 años de edad y en etapa de Tanner 1. La cohorte B incluyó a 24 pacientes, de 10 a 17 años de edad y en etapa de Tanner \geq 2.

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

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

No se ha establecido la eficacia a largo plazo del tratamiento con atorvastatina en la infancia para disminuir la morbilidad y mortalidad en la edad adulta.

6. CONTRAINDICACIONES

Atorvastatina está contraindicada en pacientes que tienen:

Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento,

Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables de transaminasas séricas que excedan tres veces el límite superior de lo normal (ULN).

O quienes estén:

Embarazadas, lactando, o con potencial reproductivo que no estén tomando medidas anticonceptivas adecuadas. Atorvastatina debe administrarse a mujeres en edad reproductiva sólo cuando sea altamente improbable que dichas pacientes conciban y hayan sido informadas de las amenazas potenciales para el feto.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Efectos Hepáticos – Como con otros agentes lípido reductores de la misma clase, se han reportado elevaciones moderadas ($>$ 3 x ULN) de transaminasas séricas tras terapia con atorvastatina. El

Pfizer México

LLD_Mex_CDSv19.0_05Abr2019_v1.0

funcionamiento hepático fue monitoreado durante los estudios clínicos pre-comercialización así como en los de post-comercialización de atorvastatina a dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.

Ocurrieron aumentos persistentes en transaminasas séricas (>3 x ULN en dos o más ocasiones) en 0.7% de los pacientes que recibieron atorvastatina en estos estudios clínicos. La incidencia de estas anomalías fue 0.2%, 0.2%, 0.6%, y 2.3% para dosis 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg respectivamente. Los incrementos generalmente no fueron asociados con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Cuando se redujo la dosis de atorvastatina, o se interrumpió o discontinuó el tratamiento farmacológico, los niveles de transaminasas regresaron a los niveles pre-tratamiento. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con una dosis reducida de atorvastatina sin secuelas.

Las pruebas de funcionamiento hepático deben realizarse antes del inicio del tratamiento y periódicamente después de esto. A los pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma que sugiera lesión hepática deben realizárseles pruebas del funcionamiento hepático. A los pacientes que desarrollen aumento en los niveles de transaminasas se les debe monitorear hasta que se resuelva(n) la(s) anomalía(s). En caso de que persista un aumento en ALT o AST que sea >3 x ULN, se recomienda reducción de dosis o la suspensión de atorvastatina. Atorvastatina puede provocar una elevación en las transaminasas (Ver sección Reacciones secundarias y adversas)

Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen un historial de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o elevaciones de transaminasas persistentes inexplicables son contraindicaciones para el uso de atorvastatina (Ver sección Contraindicaciones).

Efectos Musculoesqueléticos – Se reportó mialgia en los pacientes tratados con atorvastatina (Ver sección Reacciones secundarias y adversas). La miopatía, definida como dolor muscular o debilidad muscular en conjunto con aumentos en los valores de creatina fosfoquinasa (CPK) >10 x LSN (límite superior normal), debe considerarse en cualquier paciente con mialgias difusas, debilitamiento o sensibilidad muscular, y/o elevación marcada de CPK. Se les debe aconsejar a los pacientes que reporten con prontitud en caso de experimentar debilidad o sensibilidad y dolor muscular inexplicable, particularmente si está acompañado de malestar o fiebre. La terapia con atorvastatina debe discontinuarse en caso de que ocurra elevación notable de niveles CPK o si hay sospecha de o se diagnostica miopatía. El riesgo de miopatía incrementa con la administración concurrente de medicamentos que incrementen la concentración sistémica de Atorvastatina (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género y Propiedades farmacocinéticas) Muchos de estos fármacos inhiben el metabolismo del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) y/o el transporte del fármaco. CYP 3A4 es la principal isoenzima hepática conocida que está involucrada en la biotransformación de atorvastatina. Los médicos que consideren terapia combinada con atorvastatina y derivados del ácido fíbrico, eritromicina, fármacos inmunosupresores, antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa (VIH/VHC), letermovir o dosis de modificación de lípidos de niacina deben valorar cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales y deben monitorear cuidadosamente a los pacientes en busca de cualquier signo y síntoma de debilitamiento, sensibilidad o dolor muscular, particularmente durante los meses iniciales de terapia y durante cualquier periodo de titulación de dosis ascendente de cualquier fármaco. Por lo tanto, el inicio de reducción y mantenimiento de dosis de atorvastatina también debe considerarse cuando se toma concomitante con los fármacos anteriormente mencionados (ver sección Dosis y vía de administración). No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto, se aconseja la suspensión temporal de atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico (Ver sección Interacciones Medicamentosas y de otro género). En dichas situaciones se deben considerar mediciones periódicas de CPK, pero no existe garantía de que dicho monitoreo prevenga la ocurrencia de miopatía severa. Atorvastatina puede provocar una elevación de CPK (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Como con otros fármacos de la misma clase, se han reportado casos raros de rabiomólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria. Los antecedentes de deterioro de la función renal pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabiomólisis. Esos pacientes necesitan una vigilancia más estrecha de los efectos músculo esqueléticos. La terapia con atorvastatina debe ser temporalmente suspendida o discontinuada en cualquier paciente con afección seria y aguda que sugiera miopatía o con un factor de riesgo predispuesto a desarrollar insuficiencia renal secundaria a rabiomólisis, (por ejemplo, infección aguda severa; hipotensión; intervención quirúrgica mayor; trauma; trastornos metabólicos; endócrinos y electrolíticos severos; y convulsiones incontrolables).

Pfizer México

LLD_Mex_CDSv19.0_05Abr2019_v1.0

Evento Vascular Cerebral Hemorrágico – Un análisis post-hoc de un estudio clínico en 4,731 pacientes sin enfermedad coronaria que tuvieron un evento vascular cerebral o ataque isquémico transitorio (IAT) dentro de los 6 meses anteriores y comenzaron a tomar atorvastatina 80 mg, reveló una incidencia mayor de evento vascular cerebral hemorrágico en el grupo de atorvastatina 80 mg en comparación con el grupo placebo (55 atorvastatina vs. 33 placebo). Los pacientes con evento vascular cerebral al inicio parecieron estar en mayor riesgo de experimentar evento vascular cerebral hemorrágico recurrente (7 atorvastatina vs. 2 placebo). Sin embargo, en pacientes tratados con atorvastatina 80 mg hubo menos eventos vasculares cerebrales de cualquier tipo (265 vs. 311) y menos eventos de enfermedad coronaria (123 vs. 204) (ver sección Propiedades Farmacocinéticas y farmacodinámicas).

Función endócrina – Se han reportado aumentos en la hemoglobina A1c (HbA1c) y en las concentraciones de glucosa en ayuno en suero con los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (rHMG-CoA) reductasa, incluyendo atorvastatina. Sin embargo, el beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares sobrepasa al riesgo de hiperglucemia.

Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas

Ninguno conocido

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Atorvastatina está contraindicada en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad reproductiva deben usar métodos anticonceptivos adecuados. La atorvastatina debe ser administrada a mujeres en edad reproductiva sólo cuando sea altamente improbable que dichas pacientes conciban y hayan sido informadas de las amenazas potenciales para el feto.

Atorvastatina está contraindicada en mujeres que estén lactando. No se sabe si este fármaco es excretado en la leche humana. Debido a las reacciones adversas potenciales en infantes lactantes, las mujeres que tomen atorvastatina no deben lactar.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Generalmente, la atorvastatina es bien tolerada. Las reacciones adversas han sido usualmente 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 pacientes de placebo.

Los efectos adversos más frecuentes ($\geq 1\%$) asociados con la terapia de atorvastatina, en pacientes que participaron en estudios clínicos controlados fueron:

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 creatinina 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 arriba mencionados se han asociado de forma causal con la terapia con atorvastatina.

Pacientes Pediátricos

Los pacientes tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de experiencia adversa generalmente similar a aquel de los pacientes tratados con placebo; las experiencias adversas más comunes observadas en ambos grupos, sin importar la evaluación de causalidad, fueron infecciones.

No se observó ningún efecto significativo a nivel clínico en el crecimiento y maduración sexual en estudios 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 indeseables adicionales:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxia).

Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento: ruptura de tendón.

Trastornos nutricionales y del metabolismo: aumento de peso

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

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis

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

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

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: dolor torácico, edema periférico, fatiga.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENÉRO

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de HMG-CoA reductasa se incrementa con administración concomitante de ciclosporina, derivados del ácido fíbrico, dosis modificadoras de lípidos de niacina o inhibidores de transportadores CYP 3A4 (por ejemplo, eritromicina, y antimicóticos azoles) (ver sección Dosis y vía de administración – uso en combinación con otros compuestos medicinales y sección Precauciones generales – efectos musculoesqueléticos).

Inhibidores del CYP 3A4: Atorvastatina se metaboliza mediante CYP 3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores del CYP 3A4 puede conducir a aumentos en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El grado de interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el CYP 3A4.

Pfizer México

LLD_Mex_CDSv19.0_05Abr2019_v1.0

Eritromicina/Claritromicina: La co-administración de atorvastatina con eritromicina (500 mg cuatro veces al día), o claritromicina (500 mg dos veces al día) inhibidores conocidos del CYP 3A4, fue asociada con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina (ver secciones Precauciones generales – efectos musculoesqueléticos y Propiedades farmacocinéticas).

Inhibidores de Proteasa: La co-administración de atorvastatina e inhibidores de proteasa, inhibidores conocidos de CYP 3A4, fue asociada con el aumento de concentraciones plasmáticas de atorvastatina. (Ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Clorhidrato de Diltiazem: La co-administración de atorvastatina (40 mg) con diltiazem (240 mg) fue asociada con concentraciones plasmáticas mayores de atorvastatina.

Cimetidina: Se realizó un estudio de interacción de atorvastatina con cimetidina, y no se observó interacción clínicamente significativa (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Itraconazol: La administración concomitante de atorvastatina (20- 40 mg) con itraconazol (200 mg) fue asociada con un incremento en el ABC de atorvastatina (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Jugo de Toronja: Contiene uno o más componentes que inhiben CYP 3A4 y pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con un consumo excesivo de jugo de toronja (> 1.2 L/día) (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Inhibidores de transportadores.

Atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos (ver sección 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 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 Dosis y vía 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 Dosis y vía de administración: Uso en combinación con otros compuestos medicinales).

La administración concomitante de atorvastatina 20 mg y letermovir 480 mg diaria incrementó la exposición a la Atorvastatina (cociente del ABC: 3.29; ver sección **Propiedades farmacocinéticas**). Letermovir inhibe los transportadores de eflujo P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 y el transportador hepático OATP1B1/1B3, por lo tanto, aumenta la exposición a la atorvastatina. No exceda la administración de 20 mg de atorvastatina al día (ver sección **Dosis y vía de administración: Uso en combinación con otros compuestos medicinales**).

La magnitud de las interacciones medicamentosas mediadas por CYP3A y OATP1B1/1B3 sobre los medicamentos concomitantes puede ser diferente cuando se administra de manera simultánea letermovir con ciclosporina. No se recomienda la administración de atorvastatina a pacientes que se encuentran en tratamiento con letermovir y ciclosporina de manera simultánea.

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 Dosis y vía de administración: Uso en combinación con otros compuestos medicinales).

Inductores del CYP 3A4: La administración concomitante de atorvastatina con inductores del CYP 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina) puede conducir a reducciones variables en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de Pfizer México

rifampicina, (inducción del CYP 3A4 e inhibición del transportador de captación de hepatocitos OATP1B1), se recomiendan co-administraciones simultáneas de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración retardada de atorvastatina después de la administración de rifampicina ha sido asociada con una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Antiácidos: La coadministración de atorvastatina con una suspensión de antiácido oral que contiene magnesio e hidróxidos de aluminio, disminuyó las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en relación ABC; 0.66 sin embargo, no se alteró la reducción de C-LDL.

Antipirina: Debido a que atorvastatina no afecta la farmacocinética de antipirina, no se esperan interacciones con otros fármacos metabolizados mediante la misma isoenzima de citocromo.

Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina fueron más bajas (relación de concentración: 0.74) cuando colestipol fue administrado con atorvastatina. Sin embargo, los efectos de lípidos fueron mayores cuando atorvastatina y colestipol fueron coadministrados que cuando cada fármaco se administró por separado.

Digoxina: Las concentraciones plasmáticas en estado estable de digoxina no se vieron afectadas cuando se co-administraron dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina. Sin embargo, las concentraciones de digoxina aumentaron (relación ABC: 1.15) tras administración de digoxina con 80 mg de atorvastatina diariamente. Los pacientes que toman digoxina deben ser monitoreados de manera apropiada.

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

Anticonceptivos orales: La co-administración de atorvastatina con un anticonceptivo oral que contiene noretindrona y etinilestradiol aumentó los valores del área bajo la curva de concentración vs. tiempo (ABC) de noretindrona (relación de ABC: 1.28) y etinil estradiol (relación ABC: 1.19) por. Estos aumentos deben considerarse cuando se selecciona un anticonceptivo oral para una mujer que toma atorvastatina.

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

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

Amlodipino: En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos saludables, la co-administración 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 rabdomiólisis en pacientes que reciben una combinación de estatinas, incluyendo atorvastatina y ácido fusídico. El mecanismo de interacción se desconoce. En pacientes donde el uso de ácido fusídico sistémico es considerado esencial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante el tratamiento con ácido fusídico. La terapia con estatinas puede ser reiniciada siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales cuando se requiere un uso prolongado de ácido fusídico, como por ejemplo para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de administrar conjuntamente atorvastatina y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica. Se debe informar al paciente de acudir inmediatamente al médico en caso de experimentar algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

Otras Terapias Concomitantes: En estudios clínicos, atorvastatina fue utilizada concomitantemente con agentes antihipertensivos y con terapia de reemplazo de estrógenos sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. No se ha realizado estudios de interacción con agentes específicos.

Pfizer México

LLD_Mex_CDSv19.0_05Abr2019_v1.0

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

- Elevación de transaminasas.
- Elevación de los valores de la creatinina fosfoquinasa.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis, Mutagénesis, Fertilidad – Atorvastatina no fue carcinogénica en ratas. La dosis máxima utilizada fue 63 veces mayor que la dosis más alta en humanos (80 mg/día) sobre una base mg/kg de peso corporal y 8 a 16 veces mayor sobre valores de ABC₍₀₋₂₄₎. En un estudio de 2 años en ratones, las incidencias de adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras se incrementaron con la dosis máxima utilizada, la cual fue 250 veces mayor a la dosis más alta en humanos sobre una base mg/kg de peso corporal. La exposición sistémica fue de 6 a 11 veces mayor en ABC₍₀₋₂₄₎.

Todos los demás fármacos químicamente similares de esta clase han inducido tumores tanto en ratones como en ratas a múltiplos de 12 a 125 veces las dosis clínicas más altas recomendadas sobre una base mg/kg de peso corporal.

Atorvastatina no demostró potencial mutagénico ni clastogénico en cuatro pruebas *in vitro* con y sin activación metabólica o en un ensayo *in vivo*. Fue negativo en la prueba Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, y en el ensayo de mutación precoz de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) *in vitro* en células pulmonares de hámster chino. Atorvastatina no produjo aumentos significativos en aberraciones cromosomales en el ensayo de células pulmonares de hámster Chino *in vitro* y fue negativo en la prueba de micronúcleo en ratón *in vivo*.

No se observaron efectos adversos en la fertilidad o reproducción en ratas macho a las que se les administró dosis de atorvastatina de hasta 175 mg/kg/día o en ratas hembra a las que se les dio dosis de hasta 225 mg/kg/día. Estas dosis son de 100 a 140 veces la dosis humana máxima recomendada en una base mg/kg. Atorvastatina no produjo efectos adversos en los parámetros de espermias o semen, ni en la histopatología del órgano reproductivo en perros a los que se les administraron dosis de 10 mg/kg, 40 mg/kg, o 120 mg/kg durante 2 años.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

General – Antes de iniciar tratamiento con atorvastatina, debe hacerse un intento para controlar la hipercolesterolemia con dieta apropiada, ejercicio y reducción de peso en pacientes obesos, y para tratar problemas médicos subyacentes. El paciente debe continuar con una dieta estándar para reducir el colesterol durante el tratamiento con atorvastatina. El rango de dosificación es de 10 mg a 80 mg una vez al día. Las dosis pueden administrarse en cualquier hora del día, con o sin alimentos. La dosis inicial y de mantenimiento debe individualizarse de acuerdo con los niveles de C-LDL basales, la meta de la terapia, y la respuesta del paciente. Después del inicio y/o al momento de la titulación de atorvastatina, los niveles de lípidos deben analizarse en 2 a 4 semanas, así como el ajuste de dosificación de manera acorde.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (Mixta) – La mayoría de los pacientes están controlados con 10 mg de atorvastatina una vez al día. Es evidente una respuesta terapéutica dentro de 2 semanas, y la respuesta máxima se alcanza usualmente dentro de 4 semanas. La respuesta se mantiene durante la terapia crónica.

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

Dislipidemias graves en niños– Para pacientes mayores de 10 años 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 la meta recomendada de la terapia (Ver sección Indicaciones terapéuticas y sección Farmacocinética y Farmacodinamia). Los ajustes se deben hacer a intervalos de 4 semanas o más.

La experiencia en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad se deriva de estudios abiertos (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática – (Ver sección Contraindicaciones y Precauciones generales).

Uso en pacientes con insuficiencia renal – La enfermedad renal no tiene influencia sobre las concentraciones plasmáticas o sobre la reducción de C-LDL con atorvastatina. Por lo tanto, no se requiere de ajuste de dosis. (Ver secciones Contraindicaciones y Precauciones generales).

Uso en pacientes de edad avanzada – No se observaron diferencias en seguridad, eficacia o logro de la meta del tratamiento de lípidos entre pacientes de edad avanzada y la población general (Ver sección Propiedades Farmacocinética y farmacodinamia – 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 tipranavir/ritonavir o glecaprevir/pibrentasvir la dosis de atorvastatina no debe exceder los 10 mg.

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que reciben letermovir de manera simultánea con ciclosporina.

Se han señalado interacciones medicamentosas farmacocinéticas que resultan en un aumento de la concentración sistémica de atorvastatina, con otros inhibidores de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (lopinavir/ ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ ritonavir y nelfinavir), el inhibidor de la proteasa del virus de la Hepatitis C (VHC) (boceprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir), claritromicina, itraconazol y letermovir. Debe tenerse cuidado al recetar conjuntamente atorvastatina; se recomienda hacer una evaluación clínica adecuada para asegurarse de emplear la dosis más baja de atorvastatina necesaria (ver la sección Precauciones generales: Efectos musculoesqueléticos y la sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. En caso de que ocurra una sobredosis, el paciente debe ser tratado sintómicamente y deben instituirse medidas de apoyo, según se requieran. Debido al enlace extenso del fármaco a las proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis mejore significativamente la depuración de atorvastatina.

15. PRESENTACIONES

Una o dos cajas con 20 o 30 tabletas de 10 mg,
Una o dos cajas con 10, 15, 20 o 30 tabletas de 20 mg,
Una o dos cajas con 15, 21 o 30 tableta de 40 mg,
Caja de cartón con 1 ó 2 frascos etiquetados con 15 ó 30 tabletas de 80 mg.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para el profesional de la salud
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se use en el embarazo y lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
o a la línea Pfizer 01800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 413M97 SSA IV.

©Marca Registrada

Clave de IPP: 193300415J0070

Fecha de aprobación: 21 de octubre del 2019

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Lilian Herrera
Fecha de elaboración:	8/Mayo/ 2019Ana Lucia Salazar Duarte
PCO que revisó:	08/Mayo/2019
Fecha de revisión:	Georgina Chi Lem
Médico que revisó :	8/Mayo/ 2019
Fecha de revisión:	CDS 19 (05Abr19)
Referencia:	Actualizaciones en los rubros de 4. Indicaciones
Motivo y descripción del cambio:	Terapéuticas, 7. Precauciones Generales, 10. Interacciones Medicamentosas Y De Otro Género 13. Dosis y Vía De Administración

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Lipitor®
Atorvastatina
Tableta
10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Lipitor®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Atorvastatina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tableta				
Cada tableta contiene:				
<i>Atorvastatina cálcica* equivalente a de Atorvastatina</i>	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta	1 tableta	1 tableta
*trihidratada				

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Atorvastatina está indicada como auxiliar a la dieta para el tratamiento de pacientes con triglicéridos (TG), apolipoproteína B, colesterol-LDL (C-LDL) y para incrementar el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia familiar y no familiar heterocigótica), hiperlipidemia combinada (mixta) (Fredrickson Tipos IIa y IIb), aumento de niveles de TG séricos (Fredrickson Tipo IV), y para pacientes con disbetalipoproteinemia (Fredrickson Tipo III) que no responden adecuadamente a la dieta.

Atorvastatina también está indicada para la reducción de C-total y C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Prevención de Complicaciones Cardiovasculares (CV)

En pacientes sin enfermedad cardiovascular (ECV) clínicamente evidente, y con o sin dislipidemia, pero con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria (ECC) tales como tabaquismo, hipertensión, diabetes, C-HDL bajo, o un historial familiar de ECC en etapa temprana, atorvastatina está indicada para:

- Reducir el riesgo de ECC fatal e infarto del miocardio (IM) no fatal
- Reducir el riesgo de evento vascular cerebral
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina de pecho

En pacientes con ECC evidente, atorvastatina está indicada para:

- Reducir el riesgo de IM no fatal
- Reducir el riesgo de evento vascular cerebral fatal y no fatal
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización
- Reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)
- Reducir el riesgo de angina

Pacientes Pediátricos (10-17 años de edad)

Atorvastatina está indicada como auxiliar de la dieta para reducir los niveles de apo B, C-LDL, y C total en niños y niñas luego de la menarca, de 10 a 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica si después de un adecuado manejo con terapia dietética se presentan los siguientes hallazgos:

C-LDL permanece ≥ 190 mg/dL o

C-LDL permanece ≥ 160 mg/dL y:

- Existen antecedentes familiares de ECV prematura o,
- Dos o más factores de riesgo CV están presentes en el paciente pediátrico

5. CONTRAINDICACIONES

Atorvastatina está contraindicada en pacientes que tienen:

Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento,

Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables de transaminasas séricas que excedan tres veces el límite superior de lo normal (ULN).

O quienes estén:

Embarazadas, lactando, o con potencial reproductivo que no estén tomando medidas anticonceptivas adecuadas. Atorvastatina debe administrarse a mujeres en edad reproductiva sólo cuando sea altamente improbable que dichas pacientes conciban y hayan sido informadas de las amenazas potenciales para el feto.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Efectos Hepáticos – Como con otros agentes lípido reductores de la misma clase, se han reportado elevaciones moderadas (>3 x ULN) de transaminasas séricas tras terapia con atorvastatina. El funcionamiento hepático fue monitoreado durante los estudios clínicos pre-comercialización así como en los de post-comercialización de atorvastatina a dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.

Ocurrieron aumentos persistentes en transaminasas séricas (>3 x ULN en dos o más ocasiones) en 0.7% de los pacientes que recibieron atorvastatina en estos estudios clínicos. La incidencia de estas anomalías fue 0.2%, 0.2%, 0.6%, y 2.3% para dosis 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg respectivamente. Los incrementos generalmente no fueron asociados con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Cuando se redujo la dosis de atorvastatina, o se interrumpió o discontinuó el tratamiento farmacológico, los niveles de transaminasas regresaron a los niveles pre-tratamiento. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con una dosis reducida de atorvastatina sin secuelas.

Las pruebas de funcionamiento hepático deben realizarse antes del inicio del tratamiento y periódicamente después de esto. A los pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma que sugiera lesión hepática deben realizárseles pruebas del funcionamiento hepático. A los pacientes que desarrollen aumento en los niveles de transaminasas se les debe monitorear hasta que se resuelva(n) la(s) anomalía(es). En caso de que persista un aumento en ALT o AST que sea >3 x ULN, se recomienda reducción de dosis o la suspensión de atorvastatina. Atorvastatina puede provocar una elevación en las transaminasas (Ver sección Reacciones secundarias y adversas)

Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen un historial de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o elevaciones de transaminasas persistentes inexplicables son contraindicaciones para el uso de atorvastatina (Ver sección Contraindicaciones).

Efectos Musculoesqueléticos – Se reportó mialgia en los pacientes tratados con atorvastatina (Ver sección Reacciones secundarias y adversas). La miopatía, definida como dolor muscular o debilidad muscular en conjunto con aumentos en los valores de creatina fosfoquinasa (CPK) >10 x LSN (límite superior normal), debe considerarse en cualquier paciente con mialgias difusas, debilitamiento o

sensibilidad muscular, y/o elevación marcada de CPK. Se les debe aconsejar a los pacientes que reporten con prontitud en caso de experimentar debilidad o sensibilidad y dolor muscular inexplicable, particularmente si está acompañado de malestar o fiebre. La terapia con atorvastatina debe discontinuarse en caso de que ocurra elevación notable de niveles CPK o si hay sospecha de o se diagnostica miopatía. El riesgo de miopatía incrementa con la administración concurrente de medicamentos que incrementen la concentración sistémica de Atorvastatina (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género y Propiedades farmacocinéticas) Muchos de estos fármacos inhiben el metabolismo del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) y/o el transporte del fármaco. CYP 3A4 es la principal isoenzima hepática conocida que está involucrada en la biotransformación de atorvastatina. Los médicos que consideren terapia combinada con atorvastatina y derivados del ácido fibrótico, eritromicina, fármacos inmunosupresores, antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa (VIH/VHC), letermovir o dosis de modificación de lípidos de niacina deben valorar cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales y deben monitorear cuidadosamente a los pacientes en busca de cualquier signo y síntoma de debilitamiento, sensibilidad o dolor muscular, particularmente durante los meses iniciales de terapia y durante cualquier periodo de titulación de dosis ascendente de cualquier fármaco. Por lo tanto, el inicio de reducción y mantenimiento de dosis de atorvastatina también debe considerarse cuando se toma concomitante con los fármacos anteriormente mencionados (ver sección Dosis y vía de administración). No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto, se aconseja la suspensión temporal de atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico (Ver sección Interacciones Medicamentosas y de otro género). En dichas situaciones se deben considerar mediciones periódicas de CPK, pero no existe garantía de que dicho monitoreo prevenga la ocurrencia de miopatía severa. Atorvastatina puede provocar una elevación de CPK (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Como con otros fármacos de la misma clase, se han reportado casos raros de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria. Los antecedentes de deterioro de la función renal pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiólisis. Esos pacientes necesitan una vigilancia más estrecha de los efectos músculo esqueléticos. La terapia con atorvastatina debe ser temporalmente suspendida o discontinuada en cualquier paciente con afección seria y aguda que sugiera miopatía o con un factor de riesgo predispuesto a desarrollar insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis, (por ejemplo, infección aguda severa; hipotensión; intervención quirúrgica mayor; trauma; trastornos metabólicos; endócrinos y electrolíticos severos; y convulsiones incontrolables).

Evento Vascular Cerebral Hemorrágico – Un análisis post-hoc de un estudio clínico en 4,731 pacientes sin enfermedad coronaria que tuvieron un evento vascular cerebral o ataque isquémico transitorio (IAT) dentro de los 6 meses anteriores y comenzaron a tomar atorvastatina 80 mg, reveló una incidencia mayor de evento vascular cerebral hemorrágico en el grupo de atorvastatina 80 mg en comparación con el grupo placebo (55 atorvastatina vs. 33 placebo). Los pacientes con evento vascular cerebral al inicio parecieron estar en mayor riesgo de experimentar evento vascular cerebral hemorrágico recurrente (7 atorvastatina vs. 2 placebo). Sin embargo, en pacientes tratados con atorvastatina 80 mg hubo menos eventos vasculares cerebrales de cualquier tipo (265 vs. 311) y menos eventos de enfermedad coronaria (123 vs. 204) (ver sección Propiedades Farmacocinéticas y farmacodinámicas).

Función endócrina – Se han reportado aumentos en la hemoglobina A1c (HbA1c) y en las concentraciones de glucosa en ayuno en suero con los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (rHMG-CoA) reductasa, incluyendo atorvastatina. Sin embargo, el beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares sobrepasa al riesgo de hiperglucemia.

Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas

Ninguno conocido

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Atorvastatina está contraindicada en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad reproductiva deben usar métodos anticonceptivos adecuados. La atorvastatina debe ser administrada a mujeres en edad reproductiva sólo cuando sea altamente improbable que dichas pacientes conciban y hayan sido informadas de las amenazas potenciales para el feto.

Atorvastatina está contraindicada en mujeres que estén lactando. No se sabe si este fármaco es excretado en la leche humana. Debido a las reacciones adversas potenciales en infantes lactantes, las mujeres que tomen atorvastatina no deben lactar.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Generalmente, la atorvastatina es bien tolerada. Las reacciones adversas han sido usualmente 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 pacientes de placebo.

Los efectos adversos más frecuentes ($\geq 1\%$) asociados con la terapia de atorvastatina, en pacientes que participaron en estudios clínicos controlados fueron:

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 creatinina 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 arriba mencionados se han asociado de forma causal con la terapia con atorvastatina.

Pacientes Pediátricos

Los pacientes tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de experiencia adversa generalmente similar a aquel de los pacientes tratados con placebo; las experiencias adversas más comunes observadas en ambos grupos, sin importar la evaluación de causalidad, fueron infecciones.

No se observó ningún efecto significativo a nivel clínico en el crecimiento y maduración sexual en estudios 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 indeseables adicionales:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxia).

Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento: ruptura de tendón.

Trastornos nutricionales y del metabolismo: aumento de peso

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

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis

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

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

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: dolor torácico, edema periférico, fatiga.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de HMG-CoA reductasa se incrementa con administración concomitante de ciclosporina, derivados del ácido fíbrico, dosis modificadoras de lípidos de niacina o inhibidores de transportadores CYP 3A4 (por ejemplo, eritromicina, y antimicóticos azoles) (ver sección Dosis y vía de administración – uso en combinación con otros compuestos medicinales y sección Precauciones generales – efectos musculoesqueléticos).

Inhibidores del CYP 3A4: Atorvastatina se metaboliza mediante CYP 3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores del CYP 3A4 puede conducir a aumentos en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El grado de interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el CYP 3A4.

Eritromicina/Claritromicina: La co-administración de atorvastatina con eritromicina (500 mg cuatro veces al día), o claritromicina (500 mg dos veces al día) inhibidores conocidos del CYP 3A4, fue asociada con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina (ver secciones Precauciones generales – efectos musculoesqueléticos y Propiedades farmacocinéticas).

Inhibidores de Proteasa: La co-administración de atorvastatina e inhibidores de proteasa, inhibidores conocidos de CYP 3A4, fue asociada con el aumento de concentraciones plasmáticas de atorvastatina. (Ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Clorhidrato de Diltiazem: La co-administración de atorvastatina (40 mg) con diltiazem (240 mg) fue asociada con concentraciones plasmáticas mayores de atorvastatina.

Cimetidina: Se realizó un estudio de interacción de atorvastatina con cimetidina, y no se observó interacción clínicamente significativa (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Itraconazol: La administración concomitante de atorvastatina (20- 40 mg) con itraconazol (200 mg) fue asociada con un incremento en el ABC de atorvastatina (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Jugo de Toronja: Contiene uno o más componentes que inhiben CYP 3A4 y pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con un consumo excesivo de jugo de toronja (> 1.2 L/día) (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Inhibidores de transportadores.

Atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos (ver sección 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 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 Dosis y vía 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 Dosis y vía de administración: Uso en combinación con otros compuestos medicinales).

La administración concomitante de atorvastatina 20 mg y letermovir 480 mg diaria incrementó la exposición a la Atorvastatina (cociente del ABC: 3.29; ver sección **Propiedades farmacocinéticas**). Letermovir inhibe los transportadores de eflujo P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 y el transportador hepático OATP1B1/1B3, por lo tanto, aumenta la exposición a la atorvastatina. No exceda la administración de 20 mg de atorvastatina al día (ver sección **Dosis y vía de administración: Uso en combinación con otros compuestos medicinales**).

La magnitud de las interacciones medicamentosas mediadas por CYP3A y OATP1B1/1B3 sobre los medicamentos concomitantes puede ser diferente cuando se administra de manera simultánea letermovir con ciclosporina. No se recomienda la administración de atorvastatina a pacientes que se encuentran en tratamiento con letermovir y ciclosporina de manera simultánea.

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 Dosis y vía de administración: Uso en combinación con otros compuestos medicinales).

Inductores del CYP 3A4: La administración concomitante de atorvastatina con inductores del CYP 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina) puede conducir a reducciones variables en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de rifampicina, (inducción del CYP 3A4 e inhibición del transportador de captación de hepatocitos OATP1B1), se recomiendan co-administraciones simultáneas de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración retardada de atorvastatina después de la administración de rifampicina ha sido asociada con una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Antiácidos: La coadministración de atorvastatina con una suspensión de antiácido oral que contiene magnesio e hidróxidos de aluminio, disminuyó las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en relación ABC; 0.66 sin embargo, no se alteró la reducción de C-LDL.

Antipirina: Debido a que atorvastatina no afecta la farmacocinética de antipirina, no se esperan interacciones con otros fármacos metabolizados mediante la misma isoenzima de citocromo.

Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina fueron más bajas (relación de concentración: 0.74) cuando colestipol fue administrado con atorvastatina. Sin embargo, los efectos de lípidos fueron mayores cuando atorvastatina y colestipol fueron coadministrados que cuando cada fármaco se administró por separado.

Digoxina: Las concentraciones plasmáticas en estado estable de digoxina no se vieron afectadas cuando se co-administraron dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina. Sin embargo, las concentraciones de digoxina aumentaron (relación ABC: 1.15) tras administración de digoxina con 80 mg de atorvastatina diariamente. Los pacientes que toman digoxina deben ser monitoreados de manera apropiada.

Pfizer México

LLD_Mex_CDSv19.0_05Abr2019_v1.0

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

Anticonceptivos orales: La co-administración de atorvastatina con un anticonceptivo oral que contiene noretindrona y etinilestradiol aumentó los valores del área bajo la curva de concentración vs. tiempo (ABC) de noretindrona (relación de ABC: 1.28) y etinil estradiol (relación ABC: 1.19) por. Estos aumentos deben considerarse cuando se selecciona un anticonceptivo oral para una mujer que toma atorvastatina.

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

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

Amlodipino: En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos saludables, la co-administración 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 rabdomiólisis en pacientes que reciben una combinación de estatinas, incluyendo atorvastatina y ácido fusídico. El mecanismo de interacción se desconoce. En pacientes donde el uso de ácido fusídico sistémico es considerado esencial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante el tratamiento con ácido fusídico. La terapia con estatinas puede ser reiniciada siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales cuando se requiere un uso prolongado de ácido fusídico, como por ejemplo para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de administrar conjuntamente atorvastatina y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica. Se debe informar al paciente de acudir inmediatamente al médico en caso de experimentar algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

Otras Terapias Concomitantes: En estudios clínicos, atorvastatina fue utilizada concomitantemente con agentes antihipertensivos y con terapia de reemplazo de estrógenos sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. No se ha realizado estudios de interacción con agentes específicos.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis, Mutagénesis, Fertilidad – Atorvastatina no fue carcinogénica en ratas. La dosis máxima utilizada fue 63 veces mayor que la dosis más alta en humanos (80 mg/día) sobre una base mg/kg de peso corporal y 8 a 16 veces mayor sobre valores de ABC₍₀₋₂₄₎. En un estudio de 2 años en ratones, las incidencias de adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras se incrementaron con la dosis máxima utilizada, la cual fue 250 veces mayor a la dosis más alta en humanos sobre una base mg/kg de peso corporal. La exposición sistémica fue de 6 a 11 veces mayor en ABC₍₀₋₂₄₎.

Todos los demás fármacos químicamente similares de esta clase han inducido tumores tanto en ratones como en ratas a múltiplos de 12 a 125 veces las dosis clínicas más altas recomendadas sobre una base mg/kg de peso corporal.

Atorvastatina no demostró potencial mutagénico ni clastogénico en cuatro pruebas *in vitro* con y sin activación metabólica o en un ensayo *in vivo*. Fue negativo en la prueba Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, y en el ensayo de mutación precoz de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) *in vitro* en células pulmonares de hámster chino. Atorvastatina no produjo aumentos significativos en aberraciones cromosomales en el ensayo de células pulmonares de hámster Chino *in vitro* y fue negativo en la prueba de micronúcleo en ratón *in vivo*.

No se observaron efectos adversos en la fertilidad o reproducción en ratas macho a las que se les administró dosis de atorvastatina de hasta 175 mg/kg/día o en ratas hembra a las que se les dio dosis de hasta 225 mg/kg/día. Estas dosis son de 100 a 140 veces la dosis humana máxima recomendada en una base mg/kg. Atorvastatina no produjo efectos adversos en los parámetros de espermatozoides o semen, ni en la histopatología del órgano reproductivo en perros a los que se les administraron dosis de 10 mg/kg, 40 mg/kg, o 120 mg/kg durante 2 años.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

General – Antes de iniciar tratamiento con atorvastatina, debe hacerse un intento para controlar la hipercolesterolemia con dieta apropiada, ejercicio y reducción de peso en pacientes obesos, y para tratar problemas médicos subyacentes. El paciente debe continuar con una dieta estándar para reducir el colesterol durante el tratamiento con atorvastatina. El rango de dosificación es de 10 mg a 80 mg una vez al día. Las dosis pueden administrarse en cualquier hora del día, con o sin alimentos. La dosis inicial y de mantenimiento debe individualizarse de acuerdo con los niveles de C-LDL basales, la meta de la terapia, y la respuesta del paciente. Después del inicio y/o al momento de la titulación de atorvastatina, los niveles de lípidos deben analizarse en 2 a 4 semanas, así como el ajuste de dosificación de manera acorde.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (Mixta) – La mayoría de los pacientes están controlados con 10 mg de atorvastatina una vez al día. Es evidente una respuesta terapéutica dentro de 2 semanas, y la respuesta máxima se alcanza usualmente dentro de 4 semanas. La respuesta se mantiene durante la terapia crónica.

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

Dislipidemias graves en niños– Para pacientes mayores de 10 años 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 la meta recomendada de la terapia (Ver sección Indicaciones terapéuticas y sección Farmacocinética y Farmacodinamia). Los ajustes se deben hacer a intervalos de 4 semanas o más.

La experiencia en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad se deriva de estudios abiertos (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática – (Ver sección Contraindicaciones y Precauciones generales).

Uso en pacientes con insuficiencia renal – La enfermedad renal no tiene influencia sobre las concentraciones plasmáticas o sobre la reducción de C-LDL con atorvastatina. Por lo tanto, no se requiere de ajuste de dosis. (Ver secciones Contraindicaciones y Precauciones generales).

Uso en pacientes de edad avanzada – No se observaron diferencias en seguridad, eficacia o logro de la meta del tratamiento de lípidos entre pacientes de edad avanzada y la población general (Ver sección Propiedades Farmacocinética y farmacodinamia – 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 tipranavir/ritonavir o glecaprevir/pibrentasvir la dosis de atorvastatina no debe exceder los 10 mg.

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que reciben letermovir de manera simultánea con ciclosporina.

Se han señalado interacciones medicamentosas farmacocinéticas que resultan en un aumento de la concentración sistémica de atorvastatina, con otros inhibidores de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (lopinavir/ ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ ritonavir y nelfinavir), el inhibidor de la proteasa del virus de la Hepatitis C (VHC) (boceprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir), claritromicina, itraconazol y letermovir. Debe tenerse cuidado al recetar conjuntamente atorvastatina; se recomienda hacer una evaluación clínica

Pfizer México

LLD_Mex_CDSv19.0_05Abr2019_v1.0

adecuada para asegurarse de emplear la dosis más baja de atorvastatina necesaria (ver la sección Precauciones generales: Efectos musculoesqueléticos y la sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. En caso de que ocurra una sobredosis, el paciente debe ser tratado sintomáticamente y deben instituirse medidas de apoyo, según se requieran. Debido al enlace extenso del fármaco a las proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis mejore significativamente la depuración de atorvastatina.

13. PRESENTACIONES

Una o dos cajas con 20 o 30 tabletas de 10 mg,
Una o dos cajas con 10, 15, 20 o 30 tabletas de 20 mg,
Una o dos cajas con 15, 21 o 30 tableta de 40 mg,
Caja de cartón con 1 ó 2 frascos etiquetados con 15 ó 30 tabletas de 80 mg.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para el profesional de la salud
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se use en el embarazo y lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
o a la línea Pfizer 01800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 413M97 SSA IV.
®Marca Registrada

Clave de IPP: 193300415J0070

Fecha de aprobación: 21 de octubre del 2019

Para control interno de Pfizer	
Elaboró:	Ariadna Lilian Herrera
Fecha de elaboración:	8/Mayo/ 2019Ana Lucia Salazar Duarte
PCO que revisó:	08/Mayo/2019
Fecha de revisión:	Georgina Chi Lem
Médico que revisó :	8/Mayo/ 2019
Fecha de revisión:	CDS 19 (05Abr19)
Referencia:	Actualizaciones en los rubros de 4. Indicaciones
Motivo y descripción del cambio:	Terapéuticas, 7. Precauciones Generales, 10. Interacciones Medicamentosas Y De Otro Género 13. Dosis y Vía De Administración