Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 7458

BUENOS AIRES, 30 OCT 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013233-14-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma WARNER LAMBERT COMPANY LLC USA., representada en el país por PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LIPITOR / ATORVASTATINA CALCICA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATINA CALCICA, 10 mg – 20 mg – 40 mg – 80 mg, aprobada por Certificado Nº 46.141.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 253 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LIPITOR / ATORVASTATINA CALCICA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATINA CALCICA, 10 mg – 20 mg – 40 mg – 80 mg, aprobada por Certificado Nº 46.141 y Disposición Nº 2011/97, propiedad de la firma WARNER LAMBERT COMPANY LLC USA., representada en el país por PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 120 a 206.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2011/97 los prospectos autorizados por las fojas 120 a 148, de

las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 46.141 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-013233-14-6

DISPOSICIÓN Nº 7458

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 7458 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 46.141 y de acuerdo a lo solicitado por la firma WARNER LAMBERT COMPANY LLC USA., representada en el país por PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LIPITOR / ATORVASTATINA CALCICA,

Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATINA CALCICA, 10 mg – 20 mg – 40 mg – 80 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2011/97.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002784-97-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4038/14.	Prospectos de fs. 120 a 206, corresponde desglosar de fs. 120 a 148.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma WARNER LAMBERT COMPANY LLC USA., representada en el país

por PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización Nº 46.141 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....30 OCT 2014.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-013233-14-6

DISPOSICIÓN Nº 7458

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

A.N.M.A.T. FOLIO 120 FECHA DE ENTRADA

PROYECTO DE PROSPECTO

LIPITOR
ATORVASTATINA CÁLCICA
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

10, 20 y 40 mg: Industria Argentina
80 mg: Industria Estadounidense

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de LIPITOR 10 mg contiene: Atorvastatina cálcica 10,85 mg. Excipientes: carbonato de calcio 33 mg; celulosa microcristalina 60 mg; lactosa monohidrato 32,8 mg; croscarmelosa sódica 9 mg; polisorbato 80 0,60 mg; hidroxipropilcelulosa 3 mg; estearato de magnesio 0,75 mg; simeticona emulsionada 0,03 mg; cera candelilla 0,08 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 2,955 mg; polietilenglicol 8000 0,845 mg; dióxido de titanio 0,085 mg; talco 0,585 mg.

Cada comprimido recubierto de LIPITOR 20 mg contiene: Atorvastatina cálcica 21,69 mg. Excipientes: carbonato de calcio 66 mg; celulosa microcristalina 120 mg; lactosa monohidrato 65,61 mg; croscarmelosa sódica 18 mg; polisorbato 80 1,20 mg; hidroxipropilcelulosa 6 mg; estearato de magnesio 1,50 mg; simeticona emulsionada 0,06 mg; cera candelilla 0,16 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 5,911 mg; polietilenglicol 8000 1,69 mg; dióxido de titanio 0,17 mg; talco 1,169 mg.

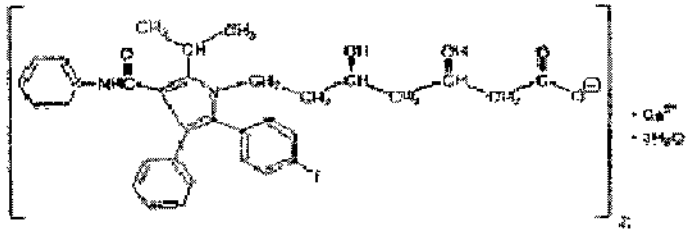
Cada comprimido recubierto de LIPITOR 40 mg contiene: Atorvastatina cálcica 43,38 mg. Excipientes: carbonato de calcio 132 mg; celulosa microcristalina 240 mg; lactosa monohidrato 131,22 mg; croscarmelosa sódica 36 mg; polisorbato 80 2,40 mg; hidroxipropilcelulosa 12 mg; estearato de magnesio 3 mg; simeticona emulsionada 0,12 mg; cera candelilla 0,32 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 11,822 mg; polietilenglicol 8000 3,379 mg; dióxido de titanio 0,34 mg; talco 2,339 mg.

Cada comprimido recubierto de LIPITOR 80 mg contiene: Atorvastatina cálcica 86,76 mg. Excipientes: carbonato de calcio 264 mg; celulosa microcristalina 480 mg; lactosa monohidrato 262,44 mg; croscarmelosa sódica 72 mg; polisorbato 80 4,80 mg; hidroxipropilcelulosa 24 mg; estearato de magnesio 6 mg; Opadry White YS-1-7040-A 35,76 mg.

DESCRIPCION

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

Atorvastatina cálcica es [R-(R*, R*)]-2-(4-fluorofenil)-β, δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamina) carbonil]-1H-pirrol-1-ácido heptanoico, sal cálcica (2:1) trihidrato. La fórmula empírica de atorvastatina cálcica es $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$ y su peso molecular es 1209,42. Su fórmula estructural es la siguiente:



Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

A.N.M.A.T. FOLIO 14 MESA DE ENTRADA

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Hipolipemiante. Inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
Código ATC: C10AA05

INDICACIONES
La terapia con agentes que modifican los lípidos debe considerarse como parte de una intervención de los múltiples factores de riesgo en individuos con un elevado riesgo de contraer enfermedad vascular aterosclerótica debida a la hipercolesterolemia. Una dieta restringida en grasas y colesterol debe complementarse con agentes que modifican los lípidos sólo cuando no se alcancen los efectos necesarios con la dieta y otras medidas no farmacológicas.

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

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina

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

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

En pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente evidente, en síndromes coronarios agudos o en accidente cerebrovascular reciente, LIPITOR está indicado para:

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

Hiperlipidemia
1. Como un complemento de la dieta para reducir los niveles elevados de colesterol total (C-Total), colesterol LDL (C-LDL), apolipoproteína B (apo B) y los niveles de triglicéridos (TG) y para aumentar el colesterol HDL (C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (*Fredrickson* Tipo IIa y IIb).
2. Como un complemento de la dieta para el tratamiento de pacientes con niveles séricos elevados de triglicéridos (TG) (*Fredrickson* Tipo IV).
3. Para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia (*Fredrickson* Tipo III) que no respondieron adecuadamente a la dieta.
4. Para reducir el C-Total y el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como un complemento de otros tratamientos para reducir los lípidos (por ej. aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

5. Como un complemento de la dieta para reducir los niveles de colesterol total (C-Total), colesterol LDL (C-LDL) y apolipoproteína B (apo B) en varones y en mujeres que ya han tenido su primera menstruación, de entre 10 y 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigota, que aún después de recibir un tratamiento adecuado o dieta presenten los siguientes parámetros:

    a. Colesterol LDL remanente ≥ 190 mg/dL o
    b. Colesterol LDL remanente ≥ 160 mg/dL y
        - Exista historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura o
        - Cuando dos o más riesgos de accidente cerebrovascular están presentes en pacientes pediátricos.

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

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS
Acción Farmacológica
Mecanismos de acción
Atorvastatina cálcica es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima que limita la velocidad de conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A en mevalonato, un precursor de los esteroles, incluido el colesterol. El colesterol y los triglicéridos circulan a través del flujo sanguíneo como parte de complejos de lipoproteínas. Mediante la ultracentrifugación, estos complejos se dividen en fracciones de HDL (lipoproteínas de alta densidad), IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), LDL (lipoproteínas de baja densidad), y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad).
Los triglicéridos (TG) y el colesterol en el hígado son incorporados a la VLDL y son liberados en el plasma para distribuirse en los tejidos periféricos. La LDL se forma de la VLDL y es catabolizada principalmente a través del receptor LDL de alta afinidad. Los estudios clínicos y patológicos muestran que los elevados niveles plasmáticos del colesterol total (C-Total), colesterol LDL (C-LDL) y apolipoproteína B (apo B) promueven la aterosclerosis en humanos y son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, mientras que los niveles de C-HDL se asocian con una disminución de riesgo cardiovascular.
En animales, LIPITOR reduce los niveles de colesterol en el plasma y los niveles de lipoproteínas al inhibir la HMG-CoA reductasa y la síntesis del colesterol en el hígado y al aumentar el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular para aumentar la captación y catabolismo de LDL. LIPITOR también reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. LIPITOR reduce el C-LDL en algunos pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (FH), una población que raramente responde a otro u otros medicamentos para reducir los lípidos.
Varios estudios clínicos han demostrado que los niveles elevados de C-Total, C-LDL y apo B (un complejo de membrana para el C-LDL) promueven la aterosclerosis en humanos. Asimismo, los niveles reducidos de C-HDL (y su complejo de transporte, apo A) se asocian con el desarrollo de aterosclerosis. Las investigaciones epidemiológicas han establecido que la mortalidad y la morbilidad cardiovascular varían directamente según el nivel de C-Total y C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL.
LIPITOR reduce el C-Total y C-LDL, y apo B en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota (FH), formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta. LIPITOR también reduce el C-VLDL y TG y produce aumentos variables de C-HDL y apolipoproteína A-1. LIPITOR reduce el C-Total, C-LDL, C-VLDL, apo B, TG y C-no HDL y aumenta el C-HDL en pacientes con hipertrigliceridemia aislada. LIPITOR reduce el C-IDL (colesterol de lipoproteínas de densidad intermedia) en pacientes con disbetalipoproteinemia. Al igual que el LDL, las lipoproteinas ricas en colesterol y triglicéridos, incluyendo las VLDL, la lipoproteína de densidad intermedia (C-IDL) y remanentes, también pueden producir aterosclerosis. Los triglicéridos elevados en el plasma se encuentran a menudo en una tríada con bajos niveles de C-HDL y pequeñas partículas LDL, así como también en asociación con los factores de riesgo metabólicos no lipídicos para el desarrollo de enfermedad coronaria. Los TG totales en el plasma

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

no han demostrado en forma consistente ser un factor de riesgo independiente para EC. Además, no se ha determinado el efecto independiente de aumentar el HDL o reducir los TG sobre el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular y coronaria.

Farmacodinamia
Atorvastatina cálcica, así como también algunos de sus metabolitos, son farmacológicamente activos en el hombre. El hígado es el primer sitio de acción y el principal lugar de síntesis del colesterol y de depuración del LDL. La dosificación del medicamento se asocia mejor con la reducción del colesterol LDL que la concentración sistémica del medicamento. La individualización de la dosis de la droga debe basarse en la respuesta terapéutica (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

Farmacocinética
Absorción: Atorvastatina cálcica se absorbe rápidamente después de su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas ocurren en el término de una a dos horas. El grado de absorción aumenta en proporción a la dosis de atorvastatina cálcica. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina cálcica (droga principal) es aproximadamente del 14% y la biodisponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es aproximadamente del 30%. La disponibilidad sistémica baja se atribuye a una depuración presistémica en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo de primer paso hepático. Aunque la comida disminuye el alcance y grado de absorción de la droga en un 25% y 9%, respectivamente, cuando se mide por medio de la Cmax y AUC, la reducción del C-LDL es similar cuando la atorvastatina cálcica se administra con o sin comidas. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica son menores (aproximadamente 30% para la Cmax y AUC) después de la administración vespertina comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del C-LDL es la misma independientemente de la hora del día en que se administre el medicamento (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

Distribución: El volumen medio de distribución de atorvastatina cálcica es de aproximadamente 381 litros. Atorvastatina cálcica se une ≥ 98% a las proteínas del plasma. La relación sangre/plasma de aproximadamente 0,25 indica una pobre penetración de la droga en los glóbulos rojos. Sobre la base de las observaciones en ratas, atorvastatina cálcica parece ser secretada en la leche materna (ver CONTRAINDICACIONES, Embarazo y Lactancia y PRECAUCIONES, Madres en período de lactancia).

Metabolismo: Atorvastatina cálcica es extensamente metabolizada a derivados orto- y para-hidroxilados y varios productos de beta-oxidación. La inhibición *in vitro* de HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto- y para-hidroxilados es equivalente a la de atorvastatina cálcica. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria circulante sobre la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos. Los estudios *in vitro* indican la importancia del citocromo P450 3A4 en el metabolismo de la atorvastatina cálcica, de acuerdo con los aumentos de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica en el hombre después de una administración conjunta con eritromicina, un conocido inhibidor de esta isoenzima (ver PRECAUCIONES, Interacción con otras drogas). En animales, el orto-hidroximetabolito es posteriormente glucuronizado.

Eliminación: Atorvastatina cálcica y sus metabolitos son eliminados principalmente en la bilis después de su metabolismo hepático y/o extrahepático, sin embargo, la droga no parece sufrir recirculación enterohepática. La vida media de eliminación plasmática de atorvastatina cálcica en el hombre es de aproximadamente 14 horas, pero la vida media de la actividad inhibitoria sobre 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 cálcica se recupera en la orina después de la administración oral.

Poblaciones Especiales

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

A.N.M.A.T. FOLIO 124 CAJA DE ENTRADAS

Geriatría: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica son mayores (aproximadamente 40% para la Cmax y 30% para el AUC) en individuos mayores sanos (edad ≥ 65 años) que en adultos jóvenes. Los datos clínicos indican un grado mayor de disminución del C-LDL con cualquier dosis de la droga en la población de pacientes mayores en comparación con los adultos jóvenes (ver PRECAUCIONES, Uso en Ancianos).

Pediatría: No se dispone de estudios farmacocinéticos en población pediátrica.

Sexo: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica en mujeres difieren en comparación a las observadas en los hombres (aproximadamente 20% mayores para la Cmax y 10% menores para el AUC); sin embargo, no hay diferencias clínicamente significativas en la reducción del C-LDL con LIPITOR entre hombres y mujeres.

Insuficiencia Renal: La enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica o la disminución del C-LDL; por lo que no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

Hemodiálisis: Aunque no se han realizado estudios en pacientes con enfermedad renal terminal, la hemodiálisis no aumenta significativamente la depuración de atorvastatina cálcica debido a que la droga se encuentra extensamente unida a las proteínas plasmáticas.

Insuficiencia Hepática: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica aumentan notablemente en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica. La Cmax y el AUC son cuatro veces mayores en pacientes con enfermedad Childs-Pugh A. En pacientes con la enfermedad Childs-Pugh B la Cmax aumenta aproximadamente 16 veces y el AUC aumenta 11 veces (ver CONTRAINDICACIONES).

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

Medicamento administrado concomitantemente y pauta posológica	**Atorvastatina**		
	Dosis (mg)	**Cambio del AUC[&]**	**Cambio de la Cmax[&]**
#Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg una vez al día durante 28 días	↑ 8,7 veces	↑10,7 veces
#Tipranavir 500 mg dos veces al día/ritonavir 200 mg dos veces al día durante 7 días	10 mg, dosis única	↑ 9,4 veces	↑ 8,6 veces
#Telaprevir 750 mg cada 8 horas durante 10 días	20 mg, dosis única	↑ 7,88 veces	↑ 10,6 veces
#, ‡Saquinavir 400 mg dos veces al día/ritonavir 400mg dos veces al día durante 15 días	40 mg una vez al día durante 4 días	↑ 3,9 veces	↑ 4,3 veces
#Claritromicina 500 mg dos veces al día durante 9 días	80 mg una vez al día durante 8 días	↑ 4,4 veces	↑ 5,4 veces
#Darunavir 300 mg dos veces al día/ritonavir 100 mg dos veces al día durante 9 días	10 mg una vez al día durante 4 días	↑ 3,4 veces	↑ 2,25 veces
#Itraconazol 200 mg una vez al día durante 4 días	40 mg dosis única	↑ 3,3 veces	↑ 20%
#Fosamprenavir 700 mg dos veces al día/ritonavir 100 mg dos veces al día durante 14 días	10 mg una vez al día durante 4 días	↑ 2,53 veces	↑ 2,84 veces

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

M.A.T. FOLIO 125 MESA DE ENTRADAS

Medicamento administrado concomitantemente y pauta posológica	Atorvastatina		
#Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día durante 14 días	10 mg una vez al día durante 4 días	↑ 2,3 veces	↑ 4,04 veces
#Nelfinavir 1250 mg dos veces al día durante 14 días	10 mg una vez al día durante 28 días	↑ 74%	↑ 2,2 veces
#Jugo de pomelo, 240 mL una vez al día*	40 mg, dosis única	↑ 37%	↑ 16%
Diltiazem 240 mg una vez al día durante 28 días	40 mg, dosis única	↑ 51%	Sin cambio
Eritromicina 500 mg cuatro veces al día durante 7 días	10 mg, dosis única	↑ 33%	↑ 38%
Amlodipina 10 mg, dosis única	80 mg, dosis única	↑ 15%	↓ 12 %
Cimetidina 300 mg cuatro veces al día durante 2 semanas	10 mg una vez al día durante 2 semanas	↓ Menos del 1%	↓ 11%
Colestipol 10 mg dos veces al día durante 28 semanas	40 mg una vez al día durante 28 semanas	No determinado	↓ 26%**
Maalox TC® 30 mL una vez al día durante 17 días	10 mg una vez al día durante 15 días	↓ 33%	↓ 34%
Efavirenz 600 mg una vez al día durante 14 días	10 mg durante 3 días	↓ 41%	↓ 1%
#Rifampicina 600 mg una vez al día durante 7 días (administrada concomitantemente)†	40 mg dosis única	↑ 30%	↑ 2,7 veces
#Rifampicina 600 mg una vez al día durante 5 días (dosis por separado)†	40 mg dosis única	↓ 80%	↓ 40%
#Gemfibrozil 600 mg dos veces al día durante 7 días	40 mg dosis única	↑ 35%	↓ Menos del 1%
#Fenofibrato 160 mg una vez al día durante 7 días	40 mg dosis única	↑ 3%	↑ 2%
Boceprevir 800 mg tres veces al día durante 7 días	40 mg dosis única	↑ 2,30 veces	↑ 2,66 veces

[α] La información presentada como cambio de x veces representa una relación simple entre la administración concomitante y la atorvastatina como único agente (es decir, 1 vez = sin cambio). La información presentada como cambio % representa el % de diferencia relativa a la atorvastatina como único agente (es decir, 0% = sin cambio).

Ver ADVERTENCIAS, Musculoesquelético y PRECAUCIONES, Interacción con otras drogas respecto a la importancia clínica.

* Se han registrado mayores incrementos en el AUC (hasta 2,5 veces) y/o la Cmax (hasta 71%) con un consumo excesivo de jugo de pomelo (≥ 750 ml - 1,2 litros por día).

** Muestra única tomada 8 a 16 horas después de la dosis.

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

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

Pfizer S.R.L.
Verónica Pauta Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

A.N.M.A.T. EDICIÓN MESA DE ENTRADAS 7458 826

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

Atorvastatina	Medicamento administrado concomitantemente y pauta posológica		
	Medicamento/Dosis (mg)	**Cambio del AUC**	**Cambio de la Cmax**
80 mg una vez al día durante 15 días	Antipirina, 600 mg dosis única	↑ 3%	↓ 11%
80 mg una vez al día durante 14 días	# Digoxina 0,25 mg una vez al día durante 20 días	↑ 15%	↑ 20 %
40 mg una vez al día durante 22 días	Anticonceptivo oral una vez al día durante 2 meses - noretindrona 1mg - etinilestradiol 35 µg	 ↑ 28% ↑ 19%	 ↑ 23% ↑ 30%
10 mg, dosis única	Tipranavir 500 mg dos veces al día/ritonavir 200 mg dos veces al día durante 7 días	Sin cambio	Sin cambio
10 mg una vez al día durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día durante 14 días	↓ 27%	↓ 18%
10 mg una vez al día durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg dos veces al día/ritonavir 100 mg dos veces al día durante 14 días	Sin cambio	Sin cambio

Ver PRECAUCIONES, Interacción con otras drogas respecto a la importancia clínica.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Prevención de la enfermedad cardiovascular

En el estudio ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*), se evaluó el efecto de LIPITOR en la enfermedad coronaria fatal y no fatal en 10.305 pacientes hipertensos de entre 40 y 80 años de edad (media de 63 años), sin infarto de miocardio (IM) previo y con niveles de colesterol total (C-Total) ≤251 mg/dL (6,5 mmol/L). Además, todos los pacientes presentaban al menos tres de los siguientes factores de riesgo cardiovasculares: sexo masculino (81,1%), edad >55 años (84,5%), tabaquismo (33,2%), diabetes (24,3%), historial de enfermedad coronaria (EC) en un familiar de primer grado (26%), C-Total:C-HDL >6 (14,3%), enfermedad vascular periférica (5,1%), hipertrofia ventricular izquierda (14,4%), evento cerebrovascular previo (9,8%), anormalidad específica del ECG (14,3%), proteinuria/albuminuria (62,4%). En este estudio doble ciego controlado con placebo, los pacientes recibieron tratamiento antihipertensivo (PA objetivo <140/90 mmHg para los pacientes no diabéticos; <130/80 mmHg para los pacientes diabéticos) y se asignaron a uno de dos grupos de tratamiento con LIPITOR a dosis de 10 mg diarias (n=5.168) o placebo (n=5.137), utilizando un método adaptativo de covariable que tomó en cuenta la distribución de nueve características iniciales de los pacientes ya inscriptos y minimizó el desequilibrio de esas características entre los grupos. Se realizó el seguimiento de los pacientes durante un promedio de 3,3 años.

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

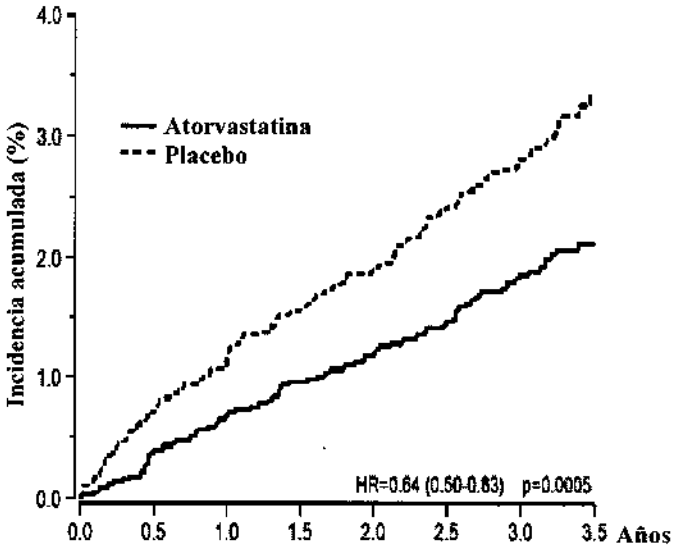
LIPITOR redujo significativamente el índice de eventos coronarios [ya sea enfermedad coronaria fatal (46 eventos en el grupo de placebo frente a 40 eventos en el grupo de LIPITOR) o IM no fatal (108 eventos en el grupo de placebo frente a 60 eventos en el grupo de LIPITOR)], obteniendo una reducción del riesgo relativo del 36% [(basado en incidencias del 1,9% para LIPITOR frente al 3,0% para el placebo), p=0,0005 (ver la Figura 1)]. La reducción del riesgo fue coherente independientemente de la edad, el tabaquismo, la obesidad o la presencia de disfunción renal. El

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

N.M.A.T. FOLIO 127 MESA DE ENTRADAS

efecto de LIPITOR se observó independientemente de los niveles iniciales de C-LDL. Debido a la pequeña cantidad de eventos, los resultados para las mujeres no son concluyentes.

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



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

En el estudio CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), se evaluó el efecto de LIPITOR sobre el punto final primario de enfermedad cardiovascular (ECV) en 2.838 sujetos (94% blancos, 68% varones) de entre 40 y 75 años de edad con diabetes de tipo 2 según los criterios de la OMS, sin historial previo de enfermedad cardiovascular y con C-LDL ≤ 160 mg/dL, y TG ≤ 600 mg/dL. Además de diabetes, los sujetos presentaban uno o más de los siguientes factores de riesgo: tabaquismo actual (23%), hipertensión (80%), retinopatía (30%), microalbuminuria (9%) o macroalbuminuria (3%). No se incluyeron en el estudio pacientes en hemodiálisis. En este estudio clínico multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, los sujetos se asignaron aleatoriamente para recibir LIPITOR a dosis de 10 mg por día (1.429) o placebo (1.411) a razón de 1:1, y se realizó un seguimiento promedio de 3,9 años. El punto final primario fue la aparición de cualquiera de los principales eventos cardiovasculares: infarto de miocardio, muerte por EC aguda, angina inestable, revascularización coronaria o accidente cerebrovascular. El análisis primario fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición del punto final primario.

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

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

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

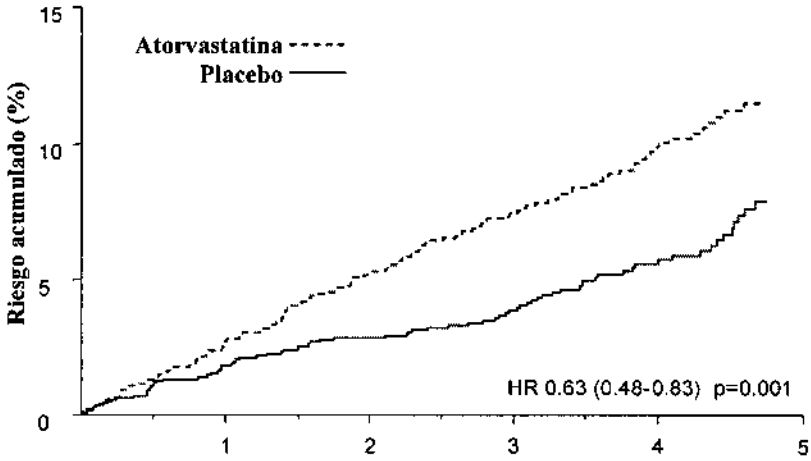
A.N.M.A.T. FOLIO 128 ENTRADA
7458

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

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

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

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



Tiempo transcurrido hasta el primer punto final primario durante cuatro (4) años de seguimiento (Años)

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

El tratamiento con LIPITOR 80 mg/día redujo significativamente la tasa de ECVP (434 eventos en el grupo de 80 mg/día contra 548 eventos en el grupo de 10 mg/día), con una reducción del

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

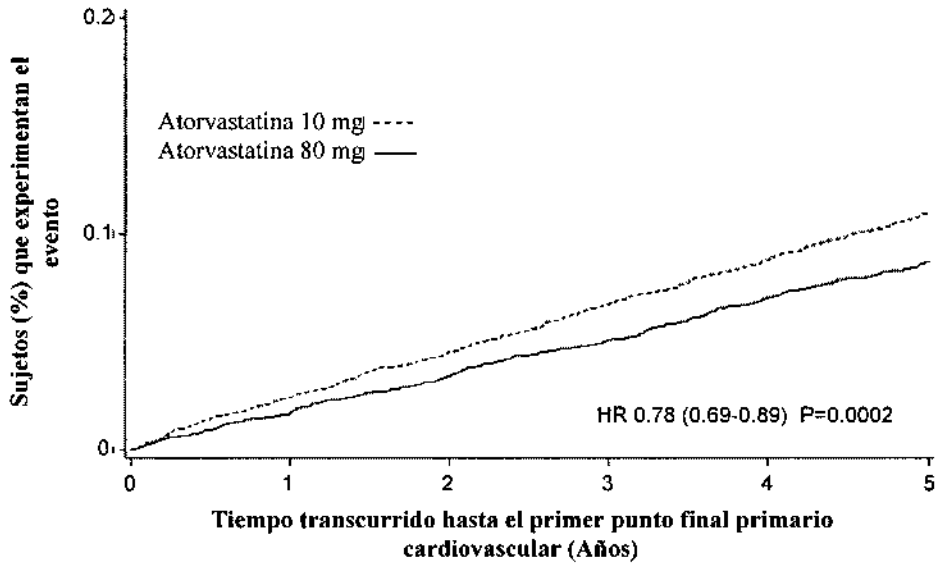
A.N.M.A.T. FOLIO 129 MESA DE ENTRADAS

riesgo relativo del 22%, cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR) de 0,78; IC del 95% (0,69; 0,89), p=0,0002 (ver la Figura 3 y la Tabla 3). La reducción total del riesgo fue coherente independientemente de la edad (<65, ≥65) o el sexo.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

A.N.M.A.T. FOLIO 130 MESA DE ENTRADAS

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



Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

A.N.M.A.T. FOLIO 191 MESA DE ENTRADAS

Puntos finales	Atorvastatina 10 mg (N=5006)		Atorvastatina 80 mg (N=4995)		Cociente de riesgos instantáneos [*hazard ratio*, HR (IC del 95%)][a]
PUNTO FINAL PRINCIPAL	n	(%)	n	(%)	
Primer punto final de evento cardiovascular principal	548	(10,9)	434	(8,7)	0,78 (0,69; 0,89)
Componentes del punto final combinado					
Muerte por EC	127	(2,5)	101	(2,0)	0,80 (0,61; 1,03)
IM no fatal, no relacionado a un procedimiento	308	(6,2)	243	(4,9)	0,78 (0,66; 0,93)
Paro cardíaco recuperado	26	(0,5)	25	(0,5)	0,96 (0,56; 1,67)
Accidente cerebrovascular (fatal y no fatal)	155	(3,1)	117	(2,3)	0,75 (0,59; 0,96)
PUNTOS FINALES SECUNDARIOS*					
Primera ICC con hospitalización	164	(3,3)	122	(2,4)	0,74 (0,59; 0,94)
Punto final de EVP	282	(5,6)	275	(5,5)	0,97 (0,83; 1,15)
Primer CABG u otro procedimiento de revascularización coronaria[b]	904	(18,1)	667	(13,4)	0,72 (0,65; 0,80)
Punto final de primera angina documentada[b]	615	(12,3)	545	(10,9)	0,88 (0,79; 0,99)
Mortalidad por todas las causas	282	(5,6)	284	(5,7)	1,01 (0,85; 1,19)
Componentes de la mortalidad por todas las causas					
Muerte por causas cardiovasculares	155	(3,1)	126	(2,5)	0,81 (0,64; 1,03)
Muerte por causas no cardiovasculares	127	(2,5)	158	(3,2)	1,25 (0,99; 1,57)
Muerte por cáncer	75	(1,5)	85	(1,7)	1,13 (0,83; 1,55)
Otras muertes por causas no CV	43	(0,9)	58	(1,2)	1,35 (0,91; 2,00)
Suicidio, homicidio y otras muertes traumáticas por causas no CV	9	(0,2)	15	(0,3)	1,67 (0,73; 3,82)

TABLA 3. Resumen de resultados de eficacia en el estudio TNT
a Atorvastatina 80 mg: atorvastatina 10 mg
b Componente de otros puntos finales secundarios
* Puntos finales secundarios no incluidos en el punto final combinado
Cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR); EC = Enfermedad coronaria; IC = intervalo de confianza; IM = infarto de miocardio; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva; CV = cardiovascular; EVP = enfermedad vascular periférica; CABG = injerto de derivación de la arteria coronaria.
Los intervalos de confianza para los puntos finales secundarios no se ajustaron para comparaciones múltiples

Entre los eventos que constituyeron el punto final de eficacia principal, el tratamiento con LIPITOR 80 mg/día redujo significativamente el índice de IM no fatal, no relacionado a un procedimiento, y de accidente cerebrovascular fatal y no fatal, pero no el índice de muerte por EC o de paro cardíaco recuperado (Tabla 3). Entre los puntos finales secundarios predefinidos, el tratamiento con LIPITOR 80 mg/día redujo significativamente el índice de revascularización coronaria, angina y hospitalización a causa de insuficiencia cardíaca, pero no el de enfermedad

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

vascular periférica. La reducción en la tasa de ICC con hospitalización sólo se observó en el 8% de los pacientes con historial previo de ICC.

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

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

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

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

Aterosclerosis
En el estudio REVERSAL (*Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering*) se evaluó el efecto sobre la aterosclerosis coronaria de una reducción intensiva de lípidos con 80 mg de atorvastatina y de una reducción estándar de lípidos con 40 mg de pravastatina en pacientes con enfermedad coronaria, mediante ultrasonografía intravascular (USIV) realizada durante la angiografía. En este estudio aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico y controlado se realizó una USIV a 502 pacientes antes de iniciar el tratamiento y otra a los 18 meses. En el grupo de atorvastatina (n=253), no hubo progresión de la aterosclerosis.

El porcentaje medio de cambio en el volumen total de ateroma (el criterio primario del estudio) respecto a los valores iniciales fue de -0,4% (p=0,98) en el grupo de atorvastatina y de +2,7% (p=0,001) en el grupo de pravastatina (n=249). Estos efectos de atorvastatina fueron estadísticamente significativos (p=0,02) cuando se compararon con los de pravastatina. En este estudio no se investigó el efecto del tratamiento hipolipemiante intensivo sobre puntos finales cardiovasculares (por ejemplo, necesidad de revascularización, infarto de miocardio no fatal, muerte por causa coronaria).

En el grupo de atorvastatina, el C-LDL se redujo hasta una media de 2,04 mmol/L ± 0,8 (78,9 mg/dL ± 30) desde el valor inicial de 3,98 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 28) y en el grupo de pravastatina, el C-LDL se redujo hasta una media de 2,85 mmol/L ± 0,7 (110 mg/dL ± 26) desde

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

el valor inicial de 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 26) (p<0,0001). La atorvastatina también redujo de forma significativa la media de colesterol total un 34,1% (pravastatina: -18,4%, p<0,0001), los niveles medios de TG un 20% (pravastatina: -6,8%, p<0,0009), y la media de apolipoproteína B un 39,1% (pravastatina: -22,0%, p<0,0001). La atorvastatina aumentó la media de C-HDL un 2,9% (pravastatina: +5,6%, p=NS). Hubo una reducción media del 36,4% de la PCR en el grupo de atorvastatina frente al 5,2% en el grupo de pravastatina (p<0,0001).

Los resultados de este estudio se obtuvieron con la dosis de 80 mg. Por lo tanto, no pueden extrapolarse a las dosis menores.

Los perfiles de seguridad y tolerancia de los dos tratamientos fueron comparables.

En este estudio no se investigó el efecto del tratamiento hipolipemiante intensivo sobre puntos finales cardiovasculares mayores. Por consiguiente, se desconoce la importancia clínica de los resultados de estas imágenes sobre la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares.

Síndrome coronario agudo
En el estudio MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*), se evaluó el efecto de 80 mg de atorvastatina en 3.086 pacientes (atorvastatina n=1.538; placebo n=1.548) con síndrome coronario agudo (infarto de miocardio sin onda Q o angina inestable). El tratamiento se inició durante la fase aguda posterior a la hospitalización y se prolongó durante un período de 16 semanas. El tratamiento con 80 mg/día de atorvastatina aumentó el tiempo hasta la aparición del punto final primario combinado, definido como muerte por cualquier causa, infarto no fatal, paro cardíaco recuperado, o angina de pecho con evidencia de isquemia de miocardio que precisa hospitalización, indicando una reducción del riesgo del 16% (p=0,048). Esto se debió fundamentalmente a una reducción del 26% en las re-hospitalizaciones por angina de pecho, con evidencia de isquemia de miocardio (p=0,018). Los otros puntos finales secundarios no alcanzaron significancia estadística en sí mismos (global: Placebo: 22,2%, Atorvastatina: 22,4%).

El perfil de seguridad de atorvastatina en el estudio MIRACL, fue congruente con el descrito en REACCIONES ADVERSAS.

Accidente cerebrovascular recurrente
En el Estudio SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), se evaluó el efecto de 80 mg diarios de atorvastatina o placebo sobre el accidente cerebrovascular en 4.731 pacientes que habían tenido un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio (AIT) dentro de los 6 meses precedentes y no tenían historia de enfermedad cardíaca coronaria. Los pacientes eran en un 60% varones, de 21 a 92 años de edad (edad promedio 63 años) y tenían un C-LDL promedio de 133 mg/dL (3,4 mmol/L). El C-LDL durante el tratamiento con atorvastatina fue de 73 mg/dL (1,9 mmol/L) y de 129 mg/dL (3,3 mmol/L) durante el tratamiento con placebo. La mediana de la duración del seguimiento fue de 4,9 años.

La atorvastatina, en dosis de 80 mg, redujo el riesgo del punto final primario de accidente cerebrovascular fatal o no fatal en 15% [cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR) de 0,85; IC del 95%, 0,72-1,00; p=0,05 ó 0,84; IC del 95%, 0,71-0,99; p=0,03 después de ajustar por factores iniciales] en comparación con placebo. La mortalidad por cualquier causa fue del 9,1% (216/2.365) para la atorvastatina en comparación con el 8,9% (211/2.366) para el placebo.

En los análisis retrospectivos (post-hoc), 80 mg de atorvastatina redujeron la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico (218/2.365; 9,2% versus 274/2.366; 11,6%, p=0,01) y aumentaron la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico (55/2.365; 2,3% versus 33/2.366; 1,4%, p=0,02), en comparación con placebo.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

• El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico aumentó en los pacientes que ingresaron en el estudio con accidente cerebrovascular hemorrágico anterior [7/45 para atorvastatina frente a 2/48 para placebo; cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR) de 4,06; IC del 95%, 0,84-19,57), y el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico fue similar entre los grupos (3/45 para atorvastatina frente a 2/48 para placebo; cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR) de 1,64; IC del 95%, 0,27 - 9,82].

• El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico aumentó en los pacientes que ingresaron en el estudio con infarto lacunar anterior [20/708 para atorvastatina frente a 4/701 para placebo; cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR) de 4,99; IC del 95%, 1,71 - 14,61], pero el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico también fue menor en estos pacientes [79/708 para atorvastatina frente a 102/701 para placebo; cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR) de 0,76; IC del 95%, 0,57 - 1,02]. Es posible que aumente el riesgo neto de accidente cerebrovascular en pacientes con infarto lacunar anterior que reciben atorvastatina 80 mg/día.

La mortalidad por cualquier causa fue del 15,6% (7/45) para atorvastatina frente al 10,4% (5/48) para el subgrupo de pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico anterior. La mortalidad por cualquier causa fue del 10,9% (77/708) para atorvastatina frente al 9,1% (64/701) para el placebo en el subgrupo de pacientes con infarto lacunar anterior.

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

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

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

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

Dosis	N	C-Total	C-LDL	Apo B	TG	C-HDL	C-no HDL/ C-HDL
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] Se agruparon los resultados de dos estudios del tipo dosis/respuesta.

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

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

A.N.M.A.T. FOLIO 135 MESA DE ENTRADAS

disminuciones coherentes y significativas en el C-Total, el colesterol LDL, los TG, el C-Total/C-HDL y el C-LDL/C-HDL.

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

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

Tratamiento (Dosis diaria)	N	C-Total	C-LDL	apo B	TG	C-HDL	C-no HDL/ C-HDL
Estudio 1							
LIPITOR 10 mg	707	-27[a]	-36[a]	-28[a]	-17[a]	+7	-37[a]
Lovastatina 20 mg	191	-19	-27	-20	-6	+7	-28
IC del 95% para la 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
Estudio 2							
LIPITOR 10 mg	222	-25[b]	-35[b]	-27[b]	-17[b]	+6	-36[b]
Pravastatina 20 mg	77	-17	-23	-17	-9	+8	-28
IC del 95% para la 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
Estudio 3							
LIPITOR 10 mg	132	-29[c]	-37[c]	-34[c]	-23[c]	+7	-39[c]
Simvastatina 10 mg	45	-24	-30	-30	-15	+7	-33
IC del 95% para la 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 en el IC del 95% para la diferencia entre los tratamientos favorece a LIPITOR en todos los casos excepto el C-HDL, para el cual un valor positivo favorece a LIPITOR. Si el rango no incluye 0, esto indica una diferencia estadísticamente significativa.
[a] Significativamente diferente a la lovastatina, ANCOVA, $p \leq 0{,}05$
[b] Significativamente diferente a la pravastatina, ANCOVA, $p \leq 0{,}05$
[c] Significativamente diferente a la simvastatina, ANCOVA, $p \leq 0{,}05$

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

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

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

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

A.N.M.A.T. FOLIO 136 FECHA DE ENTRADA

	Placebo (N=12)	LIPITOR 10 mg (N=37)	LIPITOR 20 mg (N=13)	LIPITOR 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)
C-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)
C-LDL	3,6 (-31,3; 31,6)	-26,5 (-57,7; 9,8)	-30,4 (-53,9; 0,3)	-40,5 (-60,6; -13,8)
C-HDL	3,8 (-18,6; 13,4)	13,8 (-9,7; 61,5)	11,0 (-3,2; 25,2)	7,5 (-10,8; 37,2)
C-VLDL	-1,0 (-31,9; 53,2)	-48,8 (-85,8; 57,3)	-44,6 (-62,2; -10,8)	-62,0 (-88,2; 37,6)
C-no HDL	-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 (tipo III de Fredrickson)
En la siguiente tabla (Tabla 7) se muestran los resultados de un estudio abierto cruzado de 16 pacientes (genotipos: 14 Apo E2/E2 y 2 Apo E3/E2) con disbetalipoproteinemia (tipo III de *Fredrickson*).

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

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

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

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

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

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

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

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

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

La seguridad y la eficacia de las dosis por encima de 20 mg no se han estudiado en estudios controlados en niños. No se ha establecido la eficacia a largo plazo del tratamiento con LIPITOR en la niñez para reducir la morbilidad y la mortalidad en la adultez.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Hiperlipidemia (Heterocigota Familiar y no Familiar) y Dislipidemia Mixta (*Fredrickson* Tipo IIa y IIb)

La dosis inicial recomendada de LIPITOR es 10 o 20 mg una vez al día. Los pacientes que requieren una reducción más grande en el C-LDL (más de 45%) pueden comenzar el tratamiento con 40 mg una vez al día. El rango de dosificación de LIPITOR es de 10 a 80 mg una vez al día. LIPITOR puede administrarse como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos. La dosis inicial y la dosis de mantenimiento de LIPITOR deben individualizarse de acuerdo con las características del paciente tales como los objetivos de la terapia y las respuestas [ver NCEP *National Cholesterol Education Program Guidelines* (Pautas para el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol)].
Después del inicio y/o titulación de LIPITOR, los niveles de lípidos deben analizarse dentro de las 2 a 4 semanas y se debe ajustar la dosis.

Hipercolesterolemia Heterocigota Familiar en Pacientes Pediátricos (10-17 años de edad)

La dosis inicial de LIPITOR recomendada es de 10 mg/día; la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día (las dosis mayores a 20 mg no han sido estudiadas en esta población de pacientes). Las dosis deberán ser individualizadas de acuerdo al objetivo de terapia recomendado (ver *Lineamientos del Panel de Pediatría* de NCEP, PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS e INDICACIONES). Los ajustes deberán ser hechos a intervalos de 4 semanas o más.

Hipercolesterolemia Homocigota Familiar

La dosis de LIPITOR en pacientes con hipercolesterolemia homocigota familiar es de 10 a 80 mg una vez al día. LIPITOR puede ser administrado como un complemento a otros tratamientos para reducir el colesterol (por ej. aféresis de LDL) en estos pacientes o si tales tratamientos no estuvieran disponibles.

Terapia Concomitante

Atorvastatina cálcica puede usarse en combinación con una resina captadora de ácidos biliares. La combinación de los inhibidores HMG-CoA reductasa con fibratos, generalmente debe ser evitada (ver ADVERTENCIAS, Musculoesquelético y PRECAUCIONES, Interacción con otras drogas).

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

Dosis en Pacientes con Insuficiencia Renal
La enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción de colesterol LDL por atorvastatina cálcica; por lo que el ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal no es necesario (ver PROPIEDADES FARMACOLOGICAS, Farmacocinética).

Dosis en pacientes que toman ciclosporina, claritromicina, itraconazol o ciertos inhibidores de la proteasa
Se debe evitar el tratamiento con atorvastatina cálcica en pacientes que toman ciclosporina o inhibidores de la proteasa del VIH (tipranavir más ritonavir) o el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C (telaprevir). En pacientes con VIH que toman lopinavir más ritonavir se debe tener cuidado al recetar atorvastatina cálcica y se debe emplear la dosis más baja necesaria. En pacientes que toman claritromicina, itraconazol o en los pacientes con VIH que toman una combinación de saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir o fosamprenavir más ritonavir, el tratamiento con atorvastatina cálcica debe limitarse a 20 mg y se recomienda realizar las evaluaciones clínicas apropiadas para garantizar el uso de la dosis más baja necesaria de atorvastatina cálcica. En pacientes que toman el inhibidor de la proteasa del VIH, nelfinavir, o el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C boceprevir, el tratamiento con atorvastatina cálcica se debe limitar a 40 mg y se recomienda realizar las evaluaciones clínicas apropiadas para garantizar el uso de la dosis más baja necesaria de atorvastatina cálcica (ver ADVERTENCIAS, Musculoesquelético, y PRECAUCIONES, Interacción con otras drogas).

CONTRAINDICACIONES
LIPITOR se encuentra contraindicado en pacientes con:
- Enfermedad hepática activa o niveles persistentemente elevados de transaminasas séricas.
- Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.
- Embarazo y Lactancia.

La aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de las drogas para reducir los lípidos durante el embarazo no debería provocar demasiado impacto en los resultados de una terapia de hipercolesterolemia a largo plazo. El colesterol y los triglicéridos séricos aumentan en un embarazo normal, y el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son componentes esenciales para el desarrollo fetal. Dado que los inhibidores de HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas que derivan del colesterol, estas drogas pueden causar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas.
Se desconoce si la atorvastatina se secreta en la leche humana; sin embargo, una pequeña cantidad de otro medicamento de esta clase sí pasa a la leche materna.
Por lo tanto, los inhibidores de HMG-CoA reductasa están contraindicados durante el embarazo y la lactancia.
No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de la atorvastatina cálcica durante el embarazo; sin embargo, en informes poco frecuentes, se observaron anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a las estatinas. En estudios sobre la reproducción animal realizados con atorvastatina en ratas y conejos, no se observó ninguna evidencia de teratogenicidad.
ATORVASTATINA CÁLCICA DEBE SER ADMINISTRADO A MUJERES EN EDAD FÉRTIL SÓLO CUANDO TALES PACIENTES TENGAN MUY POCAS PROBABILIDADES DE QUEDAR EMBARAZADAS Y HAYAN SIDO INFORMADAS DE LOS RIESGOS POTENCIALES.
Si la paciente queda embarazada mientras está tomando esta droga, la terapia debe interrumpirse y se le debe informar a la paciente sobre los riesgos potenciales que corre el feto.

ADVERTENCIAS
Disfunción Hepática
Los inhibidores de HMG-CoA reductasa, al igual que algunas otras terapias para reducir el colesterol, se han asociado con las anormalidades bioquímicas de la función hepática. **Las elevaciones persistentes de las transaminasas séricas [> 3 veces el límite superior de lo normal (LSN) que ocurrieron en 2 o más ocasiones] aparecieron en el 0,7% de los pacientes**

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

A.N.M.A.T. FOLIO 8/39 CASA DE ENTRADAS

que recibieron atorvastatina cálcica en ensayos clínicos. La incidencia de estas anormalidades fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3% para 10, 20, 40 y 80 mg respectivamente.
En los ensayos clínicos un paciente desarrolló ictericia. Los aumentos en las pruebas de función hepática en otros pacientes no se asociaron con ictericia ni con otros signos ni síntomas clínicos. Cuando se disminuyó la dosis, se interrumpió o discontinuó la droga, los niveles de transaminasas volvieron a los valores del pretratamiento o similares sin secuelas. Dieciocho de 30 pacientes con elevaciones persistentes de las pruebas de función hepática, continuaron el tratamiento con una dosis reducida de atorvastatina cálcica.
Se recomienda que se realicen pruebas de enzimas hepáticas antes de comenzar el tratamiento con atorvastatina cálcica y se repita según sea clínicamente indicado. Existen informes poco frecuentes posteriores a la comercialización sobre insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo atorvastatina. Interrumpir inmediatamente el tratamiento con atorvastatina cálcica si durante el mismo ocurre daño hepático serio con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento. Si no se encuentra una etiología alternativa, no comenzar el tratamiento con atorvastatina cálcica.
Atorvastatina cálcica debe usarse con cuidado en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o poseen antecedentes de enfermedades hepáticas. La enfermedad hepática activa o las elevaciones de transaminasas inexplicables son contraindicaciones para el uso de atorvastatina cálcica (ver CONTRAINDICACIONES).

<u>Músculoesquelético</u>
Al igual que con otras drogas de esta clase, se han informado raros casos de rabdomiólosis con falla renal aguda secundaria a mioglobinuria. Un historial de deficiencia renal puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiólisis. Estos pacientes merecen recibir un mayor control para detectar efectos sobre el músculo esquelético.
La existencia de miopatía, definida como dolor muscular o debilidad muscular junto con aumentos en los valores de la creatinfosfoquinasa (CPK) >10 veces LSN, debe considerarse en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad y/o marcada elevación de CPK. Se han notificado casos raros de miopatía necrotizante inmunológicamente mediada (IMNM), una miopatía autoinmune asociada con el uso de la estatina. La IMNM se caracteriza por: debilidad muscular proximal y creatininquinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la descontinuación del tratamiento con estatina; y biopsia muscular mostrando miopatía necrotizante sin inflamación significativa que mejora con agentes inmunosupresores.
Se le debe advertir a los pacientes que deben informar de inmediato dolores musculares inexplicables, sensibilidad o debilidad, particularmente si son acompañados de malestar o fiebre o si los signos y síntomas musculares persisten después de descontinuar el uso de LIPITOR. La terapia con atorvastatina cálcica debe interrumpirse si los niveles elevados de CPK persisten o se sospecha o diagnostica miopatía.
El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fíbrico, eritromicina, claritromicina, telaprevir, el inhibidor de la proteasa de hepatitis C, combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, tipranavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, y fosamprenavir más ritonavir, niacina o antifúngicos azólicos. Los médicos que piensen utilizar un tratamiento combinado con atorvastatina cálcica y derivados del ácido fíbrico, eritromicina, claritromicina, combinaciones de saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, o fosamprenavir más ritonavir, antifúngicos azólicos o dosis de niacina reductoras de lípidos deben evaluar los posibles beneficios y riesgos y deben monitorear a los pacientes cuidadosamente en búsqueda de signos o síntomas de dolor muscular, sensibilidad o debilidad, particularmente durante los primeros meses de la terapia y durante cualquiera de los períodos de titulación o aumento de dosis. Deben considerarse dosis de atorvastatina de inicio y de mantenimiento más bajas cuando se toma en forma concomitante con los medicamentos arriba mencionados (ver PRECAUCIONES, Interacción con otras drogas). Las determinaciones periódicas de creatinfosfoquinasa (CPK) pueden considerarse en tales situaciones, aunque no hay seguridad de que tal monitoreo prevenga la aparición de miopatía severa.
Las recomendaciones de prescripción de agentes interactuantes se resumen en la Tabla 9.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

Tabla 9. Interacciones farmacológicas asociadas con un riesgo elevado de miopatía/rabdomiolisis

Agentes interactuantes	Recomendaciones de prescripción
Ciclosporina, inhibidores de la proteasa del VIH (tipranavir más ritonavir), inhibidor de la proteasa de hepatitis C (telaprevir)	Evitar atorvastatina
Inhibidor del proteasa del VIH (lopinavir más ritonavir)	Utilizar con precaución y con la dosis más baja necesaria
Claritromicina, itraconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (saquinavir más ritonavir*, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir más ritonavir)	No exceder 20 mg diarios de atorvastatina
Inhibidor de la proteasa del VIH (nelfinavir), inhibidor de la proteasa de hepatitis C (boceprevir)	No exceder 40 mg diarios de atorvastatina

*Utilizar con precaución y con la dosis más baja necesaria.

Se han informado casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis al administrarse atorvastatina y colchicina, y se debe tener cuidado al prescribir atorvastatina con colchicina (ver PRECAUCIONES, Interacción con otras drogas).

Atorvastatina cálcica debe interrumpirse o suspenderse temporalmente en cualquier paciente con cuadro agudo serio que sugiera miopatía o que tenga un factor predisponente para el desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ej. infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, alteraciones metabólicas endócrinas severas o de electrolitos y crisis convulsivas no controladas).

PRECAUCIONES

General

Antes de comenzar el tratamiento con atorvastatina cálcica, se debe intentar el control de la hipercolesterolemia con una dieta apropiada, ejercicio, reducción de peso en pacientes obesos y tratar otros problemas médicos subyacentes (ver INDICACIONES).

Función Endócrina

Se han informado aumentos en los niveles de HbA1c y glucosa sérica en ayunas con los inhibidores HMG-CoA reductasa, incluyendo atorvastatina.
Los inhibidores HMG-CoA reductasa interfieren con la síntesis del colesterol y teóricamente pueden atenuar la producción de esteroides adrenales y/o gonadales. Los estudios clínicos han mostrado que atorvastatina cálcica no reduce la concentración plasmática basal de cortisol o la reserva adrenal.
No se ha estudiado en un número adecuado de pacientes, los efectos de los inhibidores HMG-CoA reductasa sobre la fertilidad masculina. Se desconocen, si hubiere, los efectos sobre el axis gonadal pituitario en mujeres premenopáusicas. Se debe tener cuidado si un inhibidor HMG-CoA reductasa se administra en forma concomitante con drogas que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

N.M.A.T. FOLIO 141 MESA DE ENTRADAS

Toxicidad SNC (Sistema Nervioso Central)
Se observó hemorragia cerebral en un perro hembra tratado durante 3 meses con 120 mg/kg diarios. La hemorragia y la vacuolación del nervio óptico se observaron en otro perro hembra que fue sacrificado en condiciones moribundas después de 11 semanas luego de aumentar la dosis hasta 280 mg/kg diarios. La dosis de 120 mg/kg dio como resultado una exposición sistémica de aproximadamente 16 veces la concentración plasmática en el hombre en el área bajo la curva (AUC, 0 - 24 horas), basado en una dosis humana máxima de 80 mg diarios. Se observó una convulsión tónica en dos perros macho (uno tratado con 10 mg/kg diarios y el otro con 120 mg/kg diarios) en un estudio de dos años. En ratones no se han observado lesiones en el SNC (Sistema Nervioso Central) después de un tratamiento crónico de hasta 2 años con dosis de hasta 400 mg/kg diarios, o en ratas con dosis de hasta 100 mg/kg diarios. Estas dosis fueron de 6 a 11 veces (ratón) y 8 a 16 veces (rata) el AUC (0 - 24) humana basada en la dosis humana máxima recomendada de 80 mg diarios.
Lesiones vasculares del SNC (Sistema Nervioso Central), caracterizadas por hemorragias perivasculares, edema e infiltración celular mononuclear de espacios perivasculares, se han observado en perros tratados con otros agentes de esta clase. Una droga químicamente similar en esta clase produjo degeneración nerviosa óptica (Degeneración walleriana de fibras retinogeniculadas) en perros clínicamente normales en un modo dosis dependiente con una dosis que produce niveles plasmáticos de la droga alrededor de 30 veces más altos que el nivel medio de la droga en humanos que tomaron la dosis recomendada más alta.

Uso en pacientes con accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (AIT) recientes
En un análisis retrospectivo del estudio SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), en el que se administró 80 mg de LIPITOR en comparación con placebo en 4.731 sujetos sin EC pero que habían sufrido un accidente cerebrovascular o un AIT dentro de los seis meses anteriores, se observó una incidencia mayor de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos en el grupo de 80 mg de LIPITOR en comparación con el placebo. La incidencia de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos fatales fue similar en todos los grupos de tratamiento. La incidencia de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos no fatales fue significativamente más alta en el grupo de la atorvastatina en comparación con el grupo del placebo. Algunas características iniciales, incluidos los accidentes cerebrovasculares lacunar y hemorrágico al inicio del estudio, se asociaron con una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo de la atorvastatina (ver REACCIONES ADVERSAS).

Interacción con otras drogas
El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fíbrico, niacina (ácido nicotínico), o inhibidores potentes del CYP 3A4 (por ejemplo, claritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, e itraconazol) (ver ADVERTENCIAS, Musculoesquelético).

Inhibidores potentes del CYP 3A4: La atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de la atorvastatina con inhibidores potentes del CYP 3A4 puede conducir a aumentos en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El grado de interacción y potenciación de los efectos dependen de la variabilidad del efecto en el CYP 3A4.

Claritromicina: El AUC de la atorvastatina aumentó significativamente con la administración concomitante de atorvastatina 80 mg con claritromicina (500 mg dos veces al día) en comparación con el de la atorvastatina sola. Por lo tanto, en pacientes que toman claritromicina se debe tener precaución cuando la dosis de atorvastatina supera los 20 mg (ver ADVERTENCIAS, Músculoesquelético y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Combinación de inhibidores de la proteasa: El AUC de la atorvastatina aumentó significativamente con la administración concomitante de atorvastatina con varias combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH, así como también telaprevir, el inhibidor de la proteasa de

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

la hepatitis C, en comparación con el de la atorvastatina sola. Por lo tanto, en pacientes que toman el inhibidor de la proteasa del VIH tipranavir más ritonavir, o telaprevir, el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C, se debe evitar el uso concomitante de atorvastatina. En pacientes que toman lopinavir, el inhibidor de la proteasa del VIH lopinavir más ritonavir, se debe tener precaución al prescribir atorvastatina y se debe utilizar la dosis más baja necesaria. En pacientes que toman inhibidores de la proteasa del VIH saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, o fosamprenavir más ritonavir, la dosis de atorvastatina no debe exceder 20 mg y se debe utilizar con precaución (ver ADVERTENCIAS, Musculoesquelético y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). En pacientes que toman el inhibidor de la proteasa del VIH, nelfinavir, o el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C boceprevir, la dosis de LIPITOR no debe exceder los 40 mg y se recomienda un estrecho monitoreo clínico.

Itraconazol: El AUC de la atorvastatina aumentó significativamente con la administración concomitante de atorvastatina 40 mg e Itraconazol 200 mg. Por lo tanto, en pacientes que toman itraconazol se debe tener precaución cuando la dosis de LIPITOR supera los 20 mg (ver ADVERTENCIAS, Músculoesquelético y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Jugo de pomelo: Contiene uno o más componentes que inhiben el CYP 3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con el consumo excesivo de jugo de pomelo (> 1,2 litros por día).

Ciclosporina: La atorvastatina y los metabolitos de la atorvastatina son sustratos del transportador OATP1B1. Los inhibidores del OATP1B1 (por ej., la ciclosporina) pueden aumentar la biodisponibilidad de la atorvastatina. El AUC de la atorvastatina aumentó significativamente con la administración concomitante de atorvastatina 10 mg con 5,2 mg/kg/día de ciclosporina en comparación con el de atorvastatina solo. Se debe evitar la administración de atorvastatina con ciclosporina (ver ADVERTENCIAS, Músculoesquelético).

Gemfibrozilo: Debido al aumento en el riesgo de miopatía/rabdomiólisis cuando los inhibidores de la reductasa HMG-CoA se administran concomitantemente con gemfibrozilo, debe evitarse la administración concomitante de atorvastatina con gemfibrozilo (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Otros fibratos: Debido a que se conoce que el riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la reductasa HMG-CoA aumenta cuando se administran concomitantemente con otros fibratos, la atorvastatina deberá administrarse con precaución si se utiliza concomitantemente con otros fibratos (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Niacina: El riesgo de efectos musculoesqueléticos puede aumentar cuando la atorvastatina se utiliza en combinación con niacina, por lo que en este contexto se debe considerar una reducción de la dosis de LIPITOR (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Rifampicina u otros inductores del citocromo P450 3A4: La administración concomitante de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ej., efavirenz, rifampicina) puede conducir a reducciones variables en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de la rifampicina, se recomienda la administración conjunta simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la demora en la administración de atorvastatina después de la administración de rifampicina se ha asociado a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Digoxina: Cuando se administraron en forma conjunta dosis múltiples de atorvastatina cálcica y digoxina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en un estado estable aumentaron aproximadamente un 20%. Los pacientes que toman digoxina deben monitorearse en forma apropiada.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

M.A.T. FOLIO 143 MESA DE ENTRADAS

Anticonceptivos orales: La administración en forma conjunta de atorvastatina cálcica y un anticonceptivo oral aumentaron los valores de AUC para noretindrona y etinil estradiol. Estos incrementos deben ser considerados al seleccionar el anticonceptivo oral para una mujer que está recibiendo atorvastatina cálcica.

Warfarina: Atorvastatina cálcica no tuvo efecto clínicamente significativo sobre el tiempo de protrombina cuando se administró en forma conjunta a pacientes que estaban recibiendo tratamiento crónico con warfarina.

Colchicina: se han informado casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, con la administración concomitante de atorvastatina y colchicina, y se debe tener precaución al prescribir atorvastatina con colchicina.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones de la Fertilidad

En un estudio carcinogénico de 2 años en ratas con niveles de dosis de 10, 30 y 100 mg/kg diarios, 2 tumores aislados se encontraron en los músculos de hembras tratadas con altas dosis: en una había un rabdomiosarcoma y en la otra, había un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor plasmático AUC (0 - 24) de aproximadamente 16 veces la exposición media de la droga en el plasma en el hombre después de una dosis oral de 80 mg.

Un estudio carcinogénico de 2 años en ratones a los que se les administraron 100, 200 o 400 mg/kg diarios dieron como resultado un aumento significativo en los adenomas del hígado en machos con dosis elevadas y carcinomas en el hígado en hembras con dosis elevadas. Estos descubrimientos aparecieron en valores plasmáticos AUC (0 - 24) de aproximadamente 6 veces la exposición media de la droga en el plasma en el hombre después de una dosis oral de 80 mg.

In vitro, atorvastatina cálcica no fue ni mutagénico ni clastogénico en los tests siguientes con o sin activación metabólica: el test de Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*; el test HGPRT a continuación del test de mutación en células de pulmón de hamsters chinos y el test de aberraciones cromosómicas en células de pulmón de hamsters chinos. Atorvastatina cálcica dio un resultado negativo en el test *in vivo* de micronúcleos en ratón.

Los estudios en ratas realizados con dosis de hasta 175 mg/kg (15 veces la exposición humana) no produjeron cambios en la fertilidad. Hubo aplasia y aspermia en el epidídimo en 2 de 10 ratas tratadas con 100 mg/kg diarios de atorvastatina cálcica durante 3 meses (16 veces el AUC en el hombre con la dosis de 80 mg); los resultados en el testículo fueron significantemente más bajos con 30 y 100 mg/kg y el resultado epididimal fue más bajo con 100 mg/kg. Las ratas macho a las que se les dio 100 mg/kg diarios durante 11 semanas previas al apareamiento, habían disminuido la motilidad del esperma, la concentración espermátide y habían aumentado el esperma anormal. Atorvastatina cálcica no causó efectos adversos en los parámetros del semen, o sobre la histopatología de los órganos reproductores en perros que recibieron dosis de 10, 40 o 120 mg/kg durante dos años.

Embarazo

Ver CONTRAINDICACIONES.

LIPITOR está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. El colesterol sérico y los triglicéridos aumentan durante el embarazo normal. Los hipolipemiantes no ofrecen beneficios durante el embarazo porque el colesterol y sus derivados son necesarios para el desarrollo normal del feto. La aterosclerosis es un proceso crónico, y la interrupción de hipolipemiantes durante el embarazo no debería tener demasiado impacto en los resultados a largo plazo de un tratamiento de hipercolesterolemia primario.

No se ha establecido la seguridad en las mujeres embarazadas. Se han informado casos poco frecuentes de anomalías congénitas posteriores a la exposición intrauterina a las estatinas. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos seguidos prospectivamente de mujeres expuestas a otras estatinas, las incidencias de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muertes fetales/mortinatos no excedió el índice esperado en la población general. Sin embargo, este estudio sólo pudo excluir un riesgo aumentado en tres a cuatro veces de anomalías congénitas sobre la incidencia de fondo. En 89% de estos casos, el tratamiento con el

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

medicamento comenzó antes del embarazo y se detuvo durante el primer trimestre cuando se detectó el embarazo.
Atorvastatina cálcica cruza la placenta de la rata y alcanza un nivel en el hígado fetal equivalente al del plasma materno. Atorvastatina cálcica no fue teratogénico en ratas con dosis de hasta 300 mg/kg diarios o en conejos con dosis de hasta 100 mg/kg diarios. Estas dosis dieron como resultado dosis múltiples de alrededor de 30 veces (ratas) o 20 veces (conejos) la exposición en el hombre basada en el área de superficie (mg/m^2).
En un estudio en ratas a las que se les dieron 20, 100 o 225 mg/kg diarios, desde el 7° día de gestación hasta el día 21 de lactancia (destete), hubo un disminución de la supervivencia de las crías en el nacimiento, neonatos, destete y madurez en las crías de las madres con dosis de 225 mg/kg diarios. El peso corporal disminuyó los días 4 y 21 en las crías de madres con dosis de 100 mg/kg diarios; el peso corporal de la cría disminuyó en el nacimiento los días 4, 21 y 91 con dosis de 225 mg/kg diarios. El desarrollo de la cría se retrasó (el funcionamiento rotor con 100 mg/kg diarios y el sobresalto acústico con 225 mg/kg diarios, desprendimiento pinal y ojos abiertos con 225 mg/kg diarios). Estas dosis corresponden 6 veces (100 mg/kg) y 22 veces (225 mg/kg) el AUC en el hombre con 80 mg diarios.
Cuando se administran a una mujer embarazada, las estatinas pueden causar daños al feto. LIPITOR debe administrarse a mujeres en edad fértil, sólo cuando tales pacientes tienen muy pocas posibilidades de concebir y cuando se les ha informado de los peligros que corren. Si la mujer queda embarazada mientras está tomando LIPITOR, éste se debe interrumpir y nuevamente se le debe advertir a la paciente sobre los posibles peligros para el feto.

Madres en período de lactancia
Se desconoce si la atorvastatina se secreta en la leche humana; sin embargo, una pequeña cantidad de otro medicamento de esta clase sí pasa a la leche materna. Las crías de ratas en período de lactancia tuvieron niveles de droga en el plasma y en el hígado de 50% y 40%, respectivamente, de la que posee la leche de la madre. Los niveles de droga en la leche materna de animales pueden no reflejar exactamente los de la leche materna humana. A causa de las posibles reacciones adversas en infantes en período de lactancia, las mujeres que toman LIPITOR no deben amamantar (ver CONTRAINDICACIONES).

Uso Pediátrico
En un estudio clínico controlado de 6 meses de duración y con una población de varones adolescentes y niñas postmenárquicas, se evaluó la seguridad y eficacia en pacientes de 10 a 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Los pacientes tratados con LIPITOR tuvieron un perfil de experiencias adversas similar en general al de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones resultaron ser las experiencias adversas más frecuentes que se observaron en ambos grupos, independientemente de la evaluación de causalidad. No se han estudiado los efectos de dosis de más de 20 mg en esta población de pacientes. En este estudio controlado limitado, no se registró ningún efecto importante en el crecimiento o en la madurez sexual de los varones o en la extensión del ciclo menstrual de las niñas [ver ESTUDIOS CLÍNICOS, REACCIONES ADVERSAS, Pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad); y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, Hipercolesterolemia familiar heterocigótica en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad)].
Las adolescentes deben ser asesoradas sobre los métodos anticonceptivos apropiados mientras estén en tratamiento con LIPITOR (ver CONTRAINDICACIONES, Embarazo y Uso en poblaciones especiales). LIPITOR no ha sido estudiado en estudios clínicos controlados que incluyeran pacientes prepúberes o pacientes de menos de 10 años de edad.
La experiencia del tratamiento en niños se limita a las dosis de LIPITOR hasta 80 mg durante 1 año en 8 pacientes pediátricos con hipercolesterolemia homocigota familiar (FH).

Uso en Ancianos
De los 39.828 pacientes que recibieron LIPITOR en estudios clínicos, 15.813 (40%) tenían ≥65 años de edad y 2.800 (7%) tenían ≥75 años de edad. No se observaron diferencias en general de seguridad o eficacia entre estos sujetos y otros más jóvenes, y otra experiencia clínica informada no detectó diferencias en las respuestas entre sujetos ancianos y más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en los adultos mayores. Dado que la edad avanzada (≥65 años)

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

es un factor de predisposición para la miopatía, **LIPITOR** se debe recetar con precaución en las personas mayores.

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

REACCIONES ADVERSAS
Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variantes, los índices de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices obtenidos en los estudios clínicos de otro medicamento, y posiblemente no reflejen los índices observados en la práctica clínica.

En la base de datos del estudio clínico de **LIPITOR** controlado con placebo de 16.066 pacientes (8755 de LIPITOR frente a 7.311 de placebo; rango de edad de 10 a 93 años; 39% mujeres, 91% caucásicos, 3% negros, 2% asiáticos y 4% otros) con una duración promedio del tratamiento de 53 semanas, el 9,7% de los pacientes que tomaron LIPITOR y el 9,5% de los pacientes que tomaron el placebo interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas independientemente de la causalidad. Las cinco reacciones adversas más comunes en los pacientes tratados con LIPITOR que derivaron en la interrupción del tratamiento y que se produjeron con un índice mayor que con el placebo fueron: mialgia (0,7%), diarrea (0,5%), náuseas (0,4%), aumento de la alanina aminotransferasa (0,4%) y aumento de enzimas hepáticas (0,4%).

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

La Tabla 10 resume la frecuencia de las reacciones adversas clínicas, independientemente de la causalidad, que se informaron en ≥ 2% y con un índice mayor que con el placebo en los pacientes tratados con LIPITOR (n=8.755), de diecisiete estudios controlados con placebo.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

A.N.M.A.T. FOLIO 146 MESA DE ENTRADAS

Tabla 10. Reacciones adversas clínicas que ocurrieron en ≥ 2%de los pacientes tratados con cualquier dosis de LIPITOR y con una incidencia mayor que con el placebo independientemente de la causalidad (% de pacientes)

Reacción adversa*	Cualquier dosis N=8.755	10 mg N=3.908	20 mg N=188	40 mg N=604	80 mg N=4.055	Placebo N=7.311
Nasofaringitis	8,3	12,9	5,3	7,0	4,2	8,2
Artralgia	6,9	8,9	11,7	10,6	4,3	6,5
Diarrea	6,8	7,3	6,4	14,1	5,2	6,3
Dolor en extremidades	6,0	8,5	3,7	9,3	3,1	5,9
Infección de las vías urinarias	5,7	6,9	6,4	8,0	4,1	5,6
Dispepsia	4,7	5,9	3,2	6,0	3,3	4,3
Náuseas	4,0	3,7	3,7	7,1	3,8	3,5
Dolor musculoesquelético	3,8	5,2	3,2	5,1	2,3	3,6
Espasmos musculares	3,6	4,6	4,8	5,1	2,4	3,0
Mialgia	3,5	3,6	5,9	8,4	2,7	3,1
Insomnio	3,0	2,8	1,1	5,3	2,8	2,9
Dolor faringolaringeo	2,3	3,9	1,6	2,8	0,7	2,1

* Reacción Adversa ≥ 2% en cualquier dosis mayor que el placebo

Otras reacciones adversas informadas en estudios controlados con placebo incluyen:
Cuerpo en general: malestar, pirexia; *Aparato digestivo*: molestias abdominales, eructos, flatulencia, hepatitis, colestasis; *Sistema musculoesquelético*: dolor musculoesquelético, fatiga muscular, dolor de cuello, inflamación de articulaciones; *Sistema nutricional y metabólico*: aumento de las transaminasas, resultados anormales en pruebas de la función hepática, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la creatina fosfocinasa, hiperglucemia; *Sistema nervioso*: pesadillas; *Sistema respiratorio*: epistaxis; *Dermatológicos*: urticaria; *Sentidos especiales*: visión borrosa, tinitus; *Aparato genitourinario*: leucocitos en orina.

Estudio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)
En el estudio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) que incluyó 10.305 participantes tratados con LIPITOR 10 mg por día (n=5.168) o placebo (n=5.137), la seguridad y el perfil de tolerancia del grupo tratado con LIPITOR fue comparable con la del grupo tratado con placebo durante un seguimiento promedio de 3,3 años.

Estudio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)
En el estudio CARDS (ver ESTUDIOS CLÍNICOS) que incluyó 2.838 sujetos (rango de edades de 39 a 77 años, 32% mujeres; 94,3% caucásicos, 2,4% surasiáticos, 2,3% afrocaribeños, 1,0% otros) con diabetes de tipo 2 tratados con 10 mg de LIPITOR por día (n=1.428) o con placebo (n=1.410), no hubo diferencias en la frecuencia general de reacciones adversas o reacciones adversas graves entre los grupos del tratamiento durante un seguimiento promedio de 3,9 años. No se informaron casos de rabdomiólisis.

Estudio TNT (Treating to New Targets)
En el estudio TNT (ver ESTUDIOS CLÍNICOS) que incluyó 10.001 sujetos (rango de edades de 29 a 78 años, 19% mujeres; 94,1% caucásicos, 2,9% negros, 1,0% asiáticos, 2,0% otros) con evidencia clínica de EC tratadas con 10 mg de LIPITOR por día (n=5.006) u 80 mg de LIPITOR por día (n=4.995), se observaron más reacciones adversas graves e interrupciones debido a las reacciones adversas en el grupo que tomaba la dosis alta de atorvastatina (92, 1,8%; 497, 9,9%,

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

respectivamente) en comparación con el grupo de dosis baja (69, 1,4%; 404, 8,1%, respectivamente) durante un seguimiento promedio de 4,9 años. Se produjeron elevaciones persistentes de transaminasa (≥3 x doble del LSN en un período de 4 a 10 días) en 62 (1,3%) personas con 80 mg de atorvastatina y en nueve (0,2%) personas con 10 mg de atorvastatina. En general, las elevaciones de creatinquinasa (CPK) (≥ 10 x LSN) fueron bajas; pero fueron más altas en el grupo de tratamiento con la dosis más alta de atorvastatina (13, 0,3%) en comparación con el grupo con la dosis más baja de atorvastatina (6, 0,1%).

Estudio IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering)
En el estudio IDEAL (ver ESTUDIOS CLÍNICOS) que incluyó 8.888 sujetos (rango de edades de 26 a 80 años, 19% mujeres; 99,3% caucásicos, 0,4% asiáticos, 0,3% negros, 0,04% otros) tratados con 80 mg de LIPITOR por día (n=4.439) o con 20 a 40 mg de simvastatina por día (n=4.449), no hubo diferencias en la frecuencia general de reacciones adversas o reacciones adversas graves entre los grupos de tratamiento durante un seguimiento promedio de 4,8 años.

Estudio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)
En el estudio SPARCL que incluyó 4.731 sujetos (rango de edades de 21 a 92 años, 40% mujeres, 93,3% caucásicos, 3,0% negros, 0,6% asiáticos, 3,1% otros) sin evidencia clínica de EC pero que habían tenido un derrame cerebral o un accidente isquémico transitorio (AIT) dentro de los 6 meses previos al tratamiento con 80 mg de LIPITOR (n=2.365) o con placebo (n=2.366) durante un seguimiento promedio de 4,9 años, hubo una mayor incidencia de elevaciones persistentes de los niveles de transaminasa hepática (≥ 3 x doble del LSN en un período de 4 a 10 días) en el grupo de la atorvastatina (0,9%) en comparación con el grupo del placebo (0,1%). Las elevaciones de creatinquinasa (CPK) (>10 x LSN) fueron poco frecuentes, aunque fueron más altas en el grupo de la atorvastatina (0,1%) en comparación con el placebo (0,0%). Se informó diabetes como una reacción adversa en 144 sujetos (6,1%) en el grupo de la atorvastatina y en 89 sujetos (3,8%) en el grupo del placebo (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

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

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

Experiencia Posterior a la Comercialización
Los eventos adversos asociados con el tratamiento con LIPITOR que han sido informados a partir de la introducción en el mercado y que no están enumerados anteriormente, sin reparar en las evaluaciones de causalidad incluyen los siguientes: anafilaxia, edema angioneurótico, rashes bullosos (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens - Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), rabdomiólisis, fatiga, ruptura de tendones, insuficiencia hepática fatal y no fatal, mareos, depresión, neuropatía periférica y pancreatitis.
Se han notificado casos raros de miopatía necrotizante inmunológicamente mediada, asociada con el uso de estatinas (ver ADVERTENCIAS).

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

A.N.M.A.T. FOLIO 148 MESA DE ENTRADAS

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

SOBREDOSIFICACION

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina cálcica. En caso de una sobredosis, el paciente debe ser tratado en forma sintomática y deberán instituirse las medidas de soporte que se requieran. Debido a la extensa unión a las proteínas plasmáticas, no se sugiere utilizar hemodiálisis para facilitar significativamente la depuración de atorvastatina cálcica.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

LIPITOR 10 mg y LIPITOR 20 mg: se presenta en envases que contienen 30 y 60 comprimidos recubiertos.
LIPITOR 40 mg: se presenta en envases que contienen 30 comprimidos recubiertos.
LIPITOR 80 mg: se presenta en envases que contienen 30 y 90 comprimidos recubiertos.

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.141
LIPITOR 10 mg, 20 mg y 40 mg: Elaborado por Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, CABA, Argentina.
LIPITOR 80 mg: Elaborado por Parke Davis Pharmaceuticals Limited, Vega Baja, Puerto Rico, EEUU.
Importado por Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, CABA, Argentina.
Directora Técnica: Farmacéutica Sandra B. Maza.

Fecha de la última revisión: .../.../...
LPD: 19/May/2014

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al (011) 4788-7000.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal