



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12863-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 20 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-012389-17-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012389-17-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma 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 N° 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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LIPITOR / ATORVASTATINA CALCICA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATINA CALCICA 10 mg – 20 mg – 40 mg – 80 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-26241220-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.141, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012389-17-5

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.20 09:09:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
Subadministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2017.12.20 09:08:25 -0300

LIPITOR
ATORVASTATINA CÁLCICA
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

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.

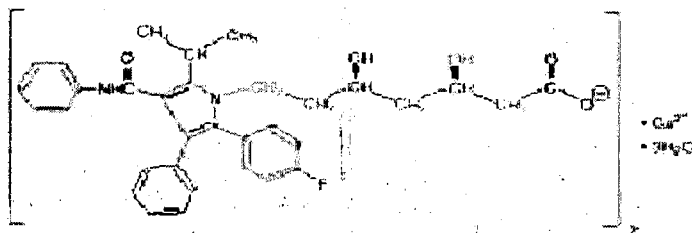
Cada comprimido recubierto de LIPITOR 40 mg contiene: Atorvastatina cálcica 43,38 mg. Excipientes: carbonato de calcio 132 mg; celulosa microcristalina 240 mg; lactosa monohidrato 131,22 mg; croscarmelosa sódica 36 mg; polisorbato 80 2,40 mg; hidroxipropilcelulosa 12 mg; estearato de magnesio 3 mg; simeticona 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 (C₃₃H₃₄FN₂O₅)₂Ca·3H₂O y su peso molecular es 1209,42. Su fórmula estructural es la siguiente:



LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Con Director Técnico
Aprobada Legal
IF-2017-2874120-APN-DERM#ANMAT

2. Como un complemento de la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con niveles séricos elevados de triglicéridos (TG) (*Fredrickson* Tipo IV).
3. Para el tratamiento de pacientes adultos 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 (HF) homocigota como un complemento de otros tratamientos para reducir los lípidos (por ej. aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles.
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 pacientes, de entre 10 y 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar (HF) 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 anomalía de lipoproteínas es la elevación de quilomicrones (*Fredrickson* Tipo I y V).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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 esteroides, incluido el colesterol.

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.

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 LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
IF-2017-0244220-APN-DERM#ANMAT
Aporerada Legal



medio de la C_{max} 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 C_{max} 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 \geq 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).

Metabolismo: Atorvastatina cálcica es extensamente metabolizada a derivados orto- y para-hidroxiados y varios productos de beta-oxidación. La inhibición *in vitro* de HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto- y para-hidroxiados 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

Geriatría: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica son mayores (aproximadamente 40% para la C_{max} y 30% para el AUC) en individuos mayores sanos (edad \geq 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.

Pediatría: El clearance oral aparente de la atorvastatina en sujetos pediátricos parecía similar al de los adultos cuando se comparó alométricamente por peso corporal, ya que el peso corporal era la única covariable significativa en el modelo de farmacocinética de la población de atorvastatina, que incluían datos de pacientes con HF heterocigota pediátricos (de 10 a 17 años, N=29), en un estudio abierto de 8 semanas de duración.

Sexo: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica en mujeres difieren en comparación a las observadas en los hombres (aproximadamente 20% mayores para la C_{max} 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.

LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic

IF-2017-2084109-CA-APN-DERM#ANMAT



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 POSOLOGÍA 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
[#] 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

L1D_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Directora Técnica
Apostada Legal

IF-2017-20691220-APN-DERM#ANMAT

Medicamento administrado concomitantemente y pauta posológica	Atorvastatina		
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

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.

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 %

LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
IF-2017-02644220-1 APN-DERM#ANMAT
ApoDERada Legal

Atorvastatina	Medicamento administrado concomitantemente y pauta posológica		
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

² 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%), anomalía específica del ECG (14,3%), proteinuria/albuminuria (62,4%). En este estudio doble ciego controlado con placebo, los pacientes recibieron tratamiento antihipertensivo (PA objetivo <140/90 mmHg para los pacientes 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.

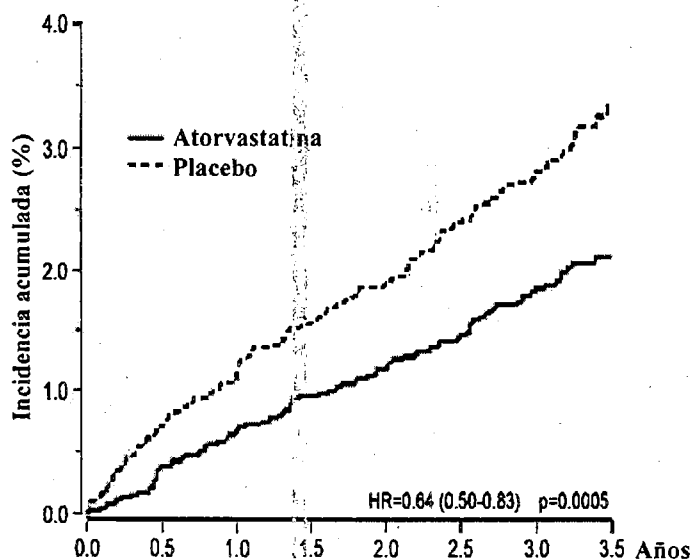
LIPITOR redujo significativamente el índice de eventos coronarios [ya sea enfermedad coronaria fatal (46 eventos en el grupo de placebo frente a 40 eventos en el grupo de LIPITOR) o IM no fatal (108 eventos en el grupo de placebo frente a 60 eventos en el grupo de LIPITOR)], obteniendo una reducción 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 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)

LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
ApoDERADA Legal
IF-2017-06741280-APN-DERM#ANMAT



LIPITOR también redujo significativamente el riesgo relativo de procedimientos de revascularización en un 42% (incidencia del 1.4% para LIPITOR y 2,5% para placebo). Aunque la reducción de los accidentes cerebrovasculares 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.

LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Coordinadora Técnica
Apoderada Legal
IF-2017-09-12-APN-DERM#ANMAT

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

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

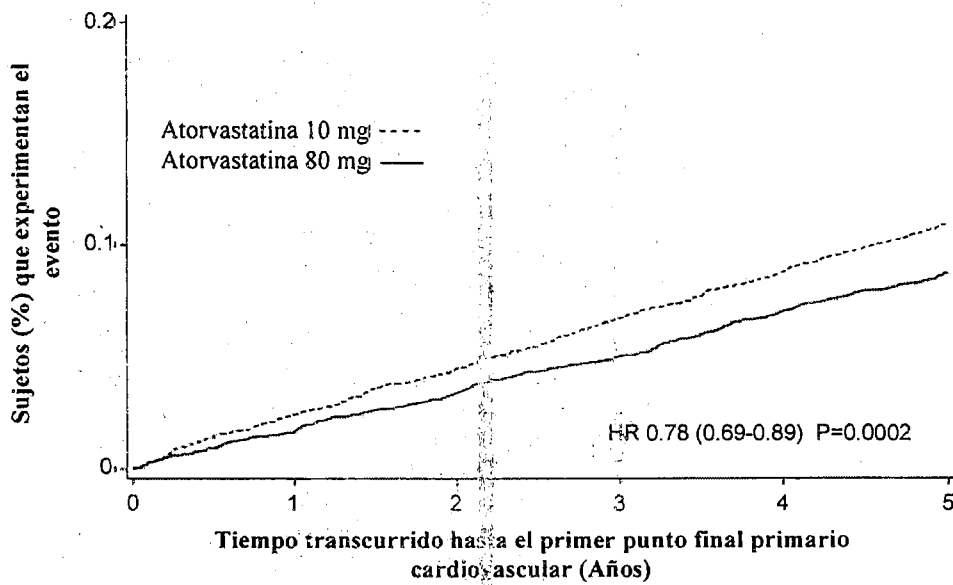


TABLA 3. Resumen de resultados de eficacia en el estudio TNT

Puntos finales	Atorvastatina		Atorvastatina		Cociente de riesgos instantáneos [<i>hazard ratio</i> , HR (IC del 95%)] ^a
	n	(%)	n	(%)	
PUNTO FINAL PRINCIPAL					
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)	0,80 (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)

LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0

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

IF-2017-0241250-APN-DERM#ANMAT

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)

* Puntos finales secundarios no incluidos en el punto final combinado

a Atorvastatina 80 mg: atorvastatina 10 mg

b Componente de otros puntos finales secundarios

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 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.

LLD_Arg_USP1_16 & 30 Jun 2017_v1.0



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
IF-2017-2624920-1-APN-DERM#ANMAT
Apoderada Legal



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 periodo 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).

LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic

IF-2017-28412-20-APN-DERM#ANMAT
C-9 802412-20-APN-DERM#ANMAT
Apostada Legal



En el grupo de atorvastatina, el C-LDL se redujo hasta una media de 2,04 mmol/L \pm 0,8 (78,9 mg/dL \pm 30) desde el valor inicial de 3,98 mmol/L \pm 0,7 (150 mg/dL \pm 28) y en el grupo de pravastatina, el C-LDL se redujo hasta una media de 2,85 mmol/L \pm 0,7 (110 mg/dL \pm 26) desde el valor inicial de 3,89 mmol/L \pm 0,7 (150 mg/dL \pm 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%, $p = \text{NS}$). 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 hipolipemiente 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 periodo 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

LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
IF-2017-2024-201-APN-DERM#ANMAT
Apoderada Legal

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.

- 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% (7/708) para atorvastatina frente al 9,1% (64/701) para el placebo en el subgrupo de pacientes con infarto lacunar anterior.

Hiperlipidemia y dislipidemia mixta

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 (heterocigótica familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (tipos IIa y IIb de Fredrickson). La respuesta al tratamiento se observa dentro del plazo de dos semanas, y la respuesta máxima se suele alcanzar a las cuatro semanas y se mantiene durante el tratamiento crónico.

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

En dos estudios multicéntricos, del tipo dosis respuesta y controlados con placebo en pacientes con hiperlipidemia, la administración de dosis únicas de LIPITOR durante seis semanas redujo significativamente el C-Total, el 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

LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-ordinadora Técnica
Apoderada Legal
IF-2017-2624120-APN-DERM#ANMAT

Dosis	N	C-Total	C-LDL	Apo B	TG	C-HDL	C-no HDL/ C-HDL
Placebo	21	4	3	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 Ia 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 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
<i>Estudio 1</i>							
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
<i>Estudio 2</i>							
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
<i>Estudio 3</i>							
LIPITOR 10 mg	132	-29 ^c	-37 ^c	-34 ^c	-23 ^c	+7	-39 ^c
Simvastatina 10 mg	45	-24	-35	-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

¹Un 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, $p \leq 0,05$



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Apostada Legal

*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 \geq 190 mg/dL o 2) un nivel inicial de colesterol LDL \geq 160 mg/dL, y un historial familiar positivo de HF o enfermedad cardiovascular prematura documentada en un familiar de primer o segundo grado. El valor basal medio de colesterol LDL fue 218,6 mg/dL (rango: 138,5-385,0 mg/dL) en el grupo de LIPITOR en comparación con 230,0 mg/dL (rango: 160,0-324,5 mg/dL) en el grupo de placebo. La dosis de LIPITOR (una vez al día) fue de 10 mg durante las primeras cuatro semanas y escalonada a 20 mg si el nivel de colesterol LDL era $>$ 130 mg/dL. La cantidad de pacientes tratados con LIPITOR que requirió un ajuste ascendente de la dosis a 20 mg luego de la cuarta semana durante la etapa de doble ciego fue 78 (55,7%).

LIPITOR redujo significativamente los niveles plasmáticos de C-Total, 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 atorvastatina también se estudió en un ensayo abierto de tres años sin control que incluía 163 pacientes con HF heterocigota de 10 a 15 años de edad (82 niños y 81 niñas). Todos los pacientes tenían un diagnóstico clínico de HF heterocigota confirmado por análisis genético (si no ya confirmado por antecedentes familiares). Aproximadamente el 98% eran caucásicos y menos del 1% eran negros o asiáticos. La media de LDL-C en la línea de base fue de 232 mg/dL. La dosis inicial de atorvastatina fue de 10 mg una vez al día y las dosis se ajustaron para alcanzar un objetivo de LDL-C $<$ 130 mg/dL. Las reducciones en el C-LDL desde la línea de base fueron generalmente consistentes entre los grupos de edad dentro del ensayo, así como con estudios clínicos previos en ensayos controlados con placebo tanto en adultos como en pediatría.

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

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
IF-2017-2641226-4 APN-DERM#ANMAT
Apoderada Legal

**Hiperlipidemia y Dislipidemia Mixta**

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

Después del inicio y/o titulación de LIPITOR, los niveles de lípidos deben analizarse dentro de las 2 a 4 semanas y 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; el rango usual de dosis es 10 a 20 mg/día oral, 1 vez al día (ver ESTUDIOS CLÍNICOS). Las dosis deberán ser individualizadas de acuerdo al objetivo de terapia recomendado (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 familiar (HF) homocigota 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 de reducción de lípidos

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 y PRECAUCIONES e Interacción con otras drogas).

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 FARMACOLÓGICAS, 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 y PRECAUCIONES e Interacción con otras drogas).

CONTRAINDICACIONES

LIPITOR se encuentra contraindicado en pacientes con:

LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
IF-2017-26241220-APN-DERM#ANMAT
Apoderada Legal



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

ADVERTENCIAS**Disfunción Hepática**

Los inhibidores de HMG-CoA reductasa, al igual que algunas otras terapias para reducir el colesterol, se han asociado con las anomalías 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 que recibieron atorvastatina cálcica en ensayos clínicos. La incidencia de estas anomalías fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3% para 10, 20, 40 y 80 mg respectivamente.

En los ensayos clínicos un paciente desarrolló ictericia. Los aumentos en las pruebas de función hepática en otros pacientes no se asociaron con ictericia ni con otros signos ni síntomas clínicos. 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).

Músculoesquelético

Al igual que con otras drogas de esta clase se han informado raros casos de rabdomiólisis con falla renal aguda secundaria a mioglobulinuria. 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 creatinquinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la discontinuación 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 discontinuar 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 fibrótico, eritromicina, claritromicina, telaprevir, el inhibidor de la proteasa de hepatitis C, combinaciones de

LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0

FIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
IF-2017-26240220-APN-DERM#ANMAT
Apoderada Legal

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 fibríco, 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.

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 de la proteasa del VIH (lopinavir más ritonavir)	Utilizar con precaución y con la dosis más baja necesaria
Claritromicina, itraconazol, inhibidores de la proteasa de 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).

LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
IF-2017-26241226-4-APN-DERM#ANMAT
Apoderada Legal

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 eje 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.

Toxicidad SNC (Sistema Nervioso Central)

Se observó hemorragia cerebral en una perra tratada 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 retinogenuculadas) 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

LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Apoderada Legal

IF-2017-26419204-APN-DERM#ANMAT

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 fibrótico, niacina (ácido nicotínico), o inhibidores potentes del CYP 3A4 (por ejemplo, claritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, e itraconazol) (ver ADVERTENCIAS).

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 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 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 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 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

LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
IF-2017-2624120-1 APN-DERM#ANMAT
ApoDERada Legal

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.

En ratas hembras, la atorvastatina en dosis superiores a 225mg/kg (56 veces la exposición humana), no produjeron cambios en la fertilidad. Los estudios en ratas macho realizados con dosis de hasta 175 mg/kg (15 veces la exposición humana) no produjeron cambios en la fertilidad. Hubo aplasia y aspermia en el epidídimo en 2 de 10 ratas tratadas con 100 mg/kg diarios de atorvastatina cálcica durante 3 meses (16 veces el AUC en el hombre con la dosis de 80 mg); los resultados en el testículo fueron significativamente más bajos con 30 y 100 mg/kg y el resultado epididimal fue más bajo con 100 mg/kg. Las ratas macho a las que se les dio 100 mg/kg diarios durante 11 semanas previas al apareamiento, habían disminuido la motilidad del esperma, la concentración espermática 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

Resumen del riesgo

LIPITOR está contraindicado para su uso en mujeres embarazadas, ya que no se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas y no hay ningún beneficio aparente de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo. Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa reducen la síntesis de colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, LIPITOR puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. LIPITOR debe interrumpirse tan pronto como se reconozca el embarazo (ver CONTRAINDICACIONES). Los datos publicados sobre el uso de atorvastatina son limitados e insuficientes para determinar un riesgo de malformaciones congénitas o abortos espontáneos mayores, asociados a fármacos. En estudios de reproducción animal en ratas y conejos no hubo evidencia de toxicidad embriofetal o malformaciones congénitas a dosis de hasta 30 y 20 veces, respectivamente, de la exposición humana, a la dosis humana máxima recomendada (DHMR) de 80 mg, basada en superficie corporal (mg/m²). En ratas a las que se administró atorvastatina durante la gestación y la lactancia, se observó un crecimiento y desarrollo postnatal disminuidos a dosis \geq 6 veces mayores que el DHMR (ver Datos).

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

Datos

Datos en humanos

Los datos publicados limitados sobre la atorvastatina cálcica a partir de estudios observacionales, metanálisis e informes de casos no han mostrado un mayor riesgo de malformaciones congénitas graves o abortos espontáneos. Raramente se han recibido informes de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos prospectivamente seguidos en mujeres expuestas a simvastatina o lovastatina, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muertes fetales/mortinatos no excedió lo que se esperaría en la población general. El número de casos es adecuado para excluir un aumento de 3 a 4 veces en las anomalías congénitas sobre la incidencia de base. En el 89% de los embarazos prospectivamente

LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
IF-2017-26244320-A-APN-DERM#ANMAT
Apoderada Legal

seguidos, el tratamiento con fármacos se inició antes del embarazo y se interrumpió en algún momento del primer trimestre cuando se identificó el embarazo.

Datos en animales

La atorvastatina cruza la placenta de la rata y alcanza un nivel en el hígado fetal equivalente al del plasma materno. La atorvastatina se administró a ratas y conejos preñados, durante la organogénesis, a dosis orales de hasta 300 mg/kg/día y 100 mg/kg/día, respectivamente. La atorvastatina no fue teratogénica en ratas a dosis de hasta 300 mg/kg/día o en conejos a dosis de hasta 100 mg/kg/día. Estas dosis dieron como resultado múltiplos de aproximadamente 30 veces (rata) o 20 veces (conejo) la exposición humana en el DHMR basado en el área superficial (mg/m²). En ratas, la dosis tóxica materna de 300 mg/kg dio como resultado un aumento de la pérdida después del implante y una disminución del peso corporal fetal. En las dosis tóxicas para la madre de 50 y 100 mg/kg/día en conejos, hubo una mayor pérdida post-implantación, y a 100 mg/kg/día, hubo una disminución del peso corporal fetal.

En un estudio en ratas gestantes a las que se les administraron 20, 100 o 225 mg/kg/día desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia (destete), hubo disminución en la supervivencia al nacer, al día 4 postparto, al destete y después del destete en crías de las madres con dosis de 225 mg/kg/día; una dosis a la que se observó toxicidad materna. El peso corporal de la cría fue disminuyendo a partir del día 21 postnatal a 100 mg/kg/día, y a partir del día postnatal 91, a 225 mg/kg/día. El desarrollo de las crías se retrasó (Rendimiento del Rotorod a 100 mg/kg/día y sobresalto acústico a 225 mg/kg/día, desprendimiento del pabellón auricular y apertura ocular a 225 mg/kg/día). Estas dosis corresponden a 5 veces (100 mg/kg) y 22 veces (225 mg/kg) la exposición humana en el DMHR, basada en el ABC.

Lactancia

Resumen del riesgo

El uso de LIPITOR está contraindicado durante la lactancia (ver CONTRAINDICACIONES). No hay información disponible sobre los efectos del fármaco sobre el lactante amamantado ni los efectos del fármaco sobre la producción de leche. No se sabe si la atorvastatina está presente en la leche humana, pero se ha demostrado que otro fármaco en esta clase pasa a la leche humana y la atorvastatina está presente en la leche de rata. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en un lactante amamantado, aconseje a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con LIPITOR.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

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

Uso Pediátrico

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

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

- LDL-C \geq 190 mg/dL, o
- LDL-C \geq 160 mg/dL, y

LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic

IF-2017-2671237-APN-DERM#ANMAT



- Un historial positivo de EF o ECV prematura en un pariente de primer o segundo grado, o
- 2 o más factores de riesgo de ECV están presentes

El uso de LIPITOR para esta indicación tiene evidencia de soporte de secciones 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):

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

Las adolescentes deben ser asesoradas sobre los métodos anticonceptivos apropiados mientras estén en tratamiento con LIPITOR (ver CONTRAINDICACIONES, Embarazo y Uso en poblaciones especiales).

No se ha establecido la eficacia a largo plazo de la terapia con LIPITOR iniciada en la infancia para reducir la morbilidad y la mortalidad en la edad adulta.

LIPITOR no ha sido estudiado en estudios clínicos controlados que incluyeran pacientes prepúberes o pacientes de menos de 10 años de edad.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

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.

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) 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

LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
ApoDERADA Legal
IF-2017-2641020-4-APN-DERM#ANMAT

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

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

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

Reacción adversa*	Cualquier dosis N=8.755	10 mg N=3.908	20 mg N=183	40 mg N=604	80 mg N=4.055	Placebo N=7.311
Nasofaringitis	8,3	12,9	5,3	7,0	4,2	8,2
Artralgia	6,9	8,9	11,7	10,6	4,3	6,5
Diarrea	6,8	7,3	6,4	14,1	5,2	6,3
Dolor en extremidades	6,0	8,5	3,7	9,3	3,1	5,9
Infección de las vías urinarias	5,7	6,9	6,4	8,0	4,1	5,6
Dispepsia	4,7	5,9	3,2	6,0	3,3	4,3
Náuseas	4,0	3,7	3,7	7,1	3,8	3,5
Dolor musculoesquelético	3,8	5,2	3,2	5,1	2,3	3,6
Espasmos musculares	3,6	4,6	4,8	5,1	2,4	3,0
Mialgia	3,5	3,6	5,9	8,4	2,7	3,1
Insomnio	3,0	2,8	1,1	5,3	2,8	2,9
Dolor faringolaríngeo	2,3	3,9	1,6	2,8	0,7	2,1

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

Otras reacciones adversas informadas en estudios controlados con placebo incluyen:
LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0


 PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 IF-2017-26241220-APN-DERM#ANMAT
 Apoderada Legal



creatininasa (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%).

Reacciones adversas de estudios clínicos con LIPITOR en pacientes pediátricos

En un estudio controlado de 26 semanas en varones y en mujeres que ya han tenido su primera menstruación con Hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota (10 a 17 años de edad) (n=140, 31% mujeres; 92% raza caucásica, 1,6% raza negra, 1,6% raza asiática y 4,8% otras razas), el perfil de tolerabilidad y la seguridad de 10 a 20 mg por día de LIPITOR; como un complemento de la dieta para reducir los niveles de colesterol total, colesterol C-LDL y apo B; fue en general similar al grupo placebo (ver Poblaciones especiales y estudios clínicos).

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), rhabdomiólisis, miositis, fatiga, ruptura de tendones, insuficiencia hepática fatal y no fatal, mareos, depresión, neuropatía periférica, pancreatitis y enfermedad intersticial pulmonar. Se han notificado casos raros de miopatía necrotizante inmunológicamente mediada, asociada con el uso de estatinas (ver ADVERTENCIAS).

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).

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
IF-2017-26241220-APN-DERM#ANMAT
ApoDERada Legal

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_ne/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

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 / 4653-7777

PRESENTACIONES

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

LIPITOR 40 mg y LIPITOR 80 mg: se presenta en envases que contienen 30 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

Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, CABA, Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra B. Maza.

Fecha de la última revisión: .../.../...

LPD: 30/Jun/2017

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

En Uruguay:

Importa y representa Warner Lambert del Uruguay S A Cebollatí 1474 of. 302 - Montevideo

DT: QF Laura Conti.

LLD_Arg_USPI_16 & 30 Jun 2017_v1.0



PFIZER S.R.L.

Verónica Paula Simunic

IF-2017-20241220-APN-DERM#ANMAT

Co. Directora Técnica
Abogada Legal



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-26241220-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 31 de Octubre de 2017

Referencia: prospectos 12389-17-5 certif 46.141

El documento fue importado por el sistema GEDD con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.31 15:35:31 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.31 15:35:31 -03'00'