

## PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar LIPITOR de manera segura y eficaz. Véase la información completa para la prescripción de LIPITOR.

**Comprimidos LIPITOR® (atorvastatina cálcica) para administración oral**  
**Aprobación inicial en los EE.UU.: 1996**

### INDICACIONES Y USO

LIPITOR es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) que se indica como terapia complementaria de la dieta para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio (IM), derrame cerebral, procedimientos de revascularización y angina en pacientes sin enfermedad arterial coronaria (EAC), pero con múltiples factores de riesgo (1.1).
- Reducir el riesgo de IM y derrame cerebral en pacientes con diabetes de tipo 2 sin EAC, pero con múltiples factores de riesgo (1.1).
- Reducir el riesgo de IM no mortal, derrame cerebral mortal y no mortal, procedimientos de revascularización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y angina en pacientes con EAC (1.1).
- Reducir los niveles elevados de colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL), apolipoproteína B (Apo B) y triglicéridos (TG), y aumentar el colesterol HDL (C-HDL) en pacientes adultos con hiperlipidemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (1.2).
- Reducir los TG elevados en pacientes con hipertrigliceridemia y disbetalipoproteinemia primaria (1.2).
- Reducir el C-total y el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo) (1.2).
- Reducir los niveles elevados de C-total, C-LDL y Apo B en niños y adolescentes, varones y mujeres postmenáuricas, de entre 10 y 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica después de que una prueba adecuada de terapia dietaria fracase (1.2).

### Limitaciones de uso

LIPITOR no se ha estudiado en las dislipidemias tipos I y V de Fredrickson.

### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Rango de dosis: 10 a 80 mg una vez al día (2.1).

Dosis de inicio recomendada: 10 ó 20 mg una vez al día (2.1).

Los pacientes que requieren una reducción importante (>45%) del C-LDL pueden comenzar con 40 mg una vez al día (2.1).

Dosis inicial pediátrica: 10 mg una vez al día; dosis máxima recomendada: 20 mg una vez al día (2.2).

### FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Comprimidos de 10, 20, 40 y 80 mg (3).

### CONTRAINDICACIONES

Enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de los niveles de transaminasas hepáticas (4.1).

Mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas (4.3).

Madres lactantes (4.4).

Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento (4.2).

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos sobre el músculo esquelético (por ej.: miopatía y rabdomiólisis): los riesgos aumentan cuando se usan dosis más altas concomitantemente con ciclosporina, fibratos e inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej.: claritromicina, itraconazol, inhibidores de la proteasa del VIH). Los factores predisponentes incluyen la edad avanzada (> 65), el hipotiroidismo no controlado y la deficiencia renal. Se han informado casos poco frecuentes de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria. En casos de miopatía o rabdomiólisis, la terapia deberá ser interrumpida o suspendida temporalmente (5.1).

Alteraciones de las enzimas hepáticas y su vigilancia: pueden producirse elevaciones persistentes en las transaminasas hepáticas. Vigile de cerca las enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento (5.2).

Se observó una incidencia mayor de derrame cerebral hemorrágico en pacientes sin EAC, pero con derrame cerebral o accidente isquémico transitorio (AIT) dentro de los 6 meses previos en el grupo de LIPITOR 80 mg comparado con el de placebo (5.5).

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (incidencia  $\geq$  2%) en pacientes tratados con LIPITOR en estudios controlados con placebo, independientemente de la causalidad, fueron: nasofaringitis, artralgia, diarrea, dolor en las extremidades e infección del tracto urinario (6.1).

**Para informar sobre SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Pfizer llamando al 1-800-438-1985 y en [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com), o bien con la Administración de Drogas y Alimentos (Food and Drug Administration, FDA por sus siglas en inglés) al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Interacciones farmacológicas relacionadas con un riesgo elevado de miopatía/rabdomiólisis (2.6, 5.1, 7, 12.3)

Agentes interactuantes	Recomendaciones de prescripción
Ciclosporina	No exceda los 10 mg diarios de atorvastatina
Claritromicina, itraconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (ritonavir más saquinavir o lopinavir más ritonavir)	Tenga precaución cuando supere dosis >20 mg de atorvastatina diarios. Se debe usar la dosis más baja necesaria.

- Digoxina: se debe controlar a los pacientes de manera apropiada (7.5).
- Anticonceptivos orales: los valores de etinilestradiol y noretindrona pueden estar aumentados (7.6).
- Se debe administrar rifampicina simultáneamente con LIPITOR (7.4).

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Deficiencia hepática: las concentraciones de plasma aumentaron notablemente en pacientes con enfermedad hepática crónica por alcohol (12.3).

Véase N° 17 para la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Revisado: [6/2009]

## INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO\*

### 1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Prevención de la enfermedad cardiovascular
- 1.2 Hiperlipidemia
- 1.3 Limitaciones de uso

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Hiperlipidemia
- 2.2 Hipercolesterolemia familiar heterocigótica en pacientes pediátricos
- 2.3 Hipercolesterolemia familiar homocigótica
- 2.4 Terapia reductora de lípidos concomitante
- 2.5 Dosis en pacientes con deficiencia renal
- 2.6 Dosis en pacientes que toman ciclosporina, claritromicina, itraconazol o una combinación de ritonavir más saquinavir o lopinavir más ritonavir

### 3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

- 4.1 Enfermedad hepática activa que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de los niveles de transaminasa hepática
- 4.2 Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento
- 4.3 Embarazo
- 4.4 Madres lactantes

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Músculo esquelético
- 5.2 Disfunción hepática
- 5.3 Función endocrina
- 5.4 Toxicidad del SNC
- 5.5 Uso en pacientes con derrame cerebral o AIT recientes

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencias adversas en estudios clínicos
- 6.2 Informes postcomercialización
- 6.3 Pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad)

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Inhibidores potentes del citocromo P450 3A4:  
Claritromicina  
Combinación de inhibidores de la proteasa  
Itraconazol
- 7.2 Jugo de toronja
- 7.3 Ciclosporina
- 7.4 Rifampicina u otros inductores del citocromo P450 3A4

- 7.5 Digoxina
- 7.6 Anticonceptivos orales
- 7.7 Warfarina

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.3 Madres lactantes
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Deficiencia hepática

### 10 SOBREDOSIS

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Prevención de la enfermedad cardiovascular
- 14.2 Hiperlipidemia y dislipidemia mixta
- 14.3 Hipertrigliceridemia
- 14.4 Disbetalipoproteinemia
- 14.5 Hipercolesterolemia familiar homocigótica
- 14.6 Hipercolesterolemia familiar heterocigótica en pacientes pediátricos

### 15 REFERENCIAS

### 16 CÓMO SE SUMINISTRA, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

- 17.1 Dolor muscular
- 17.2 Enzimas hepáticas
- 17.3 Embarazo
- 17.4 Lactancia

\*Las secciones y subsecciones omitidas de la información completa de prescripción no se enumeran.

## INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN

### 1 INDICACIONES Y USO

La terapia con agentes que alteran los lípidos debe ser sólo un componente de la intervención contra múltiples factores de riesgo en personas con riesgo significativamente elevado de contraer enfermedad vascular aterosclerótica debido a la hipercolesterolemia. Se recomienda la terapia farmacológica como complemento de la dieta cuando la respuesta a una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol y otras medidas no farmacológicas por sí solas no ha sido la adecuada. En pacientes con EAC o con múltiples factores de riesgo de EAC, se puede comenzar el tratamiento con LIPITOR simultáneamente con la dieta.

#### 1.1 Prevención de la enfermedad cardiovascular

En pacientes adultos sin evidencia clínica de enfermedad arterial coronaria, pero con múltiples factores de riesgo de contraerla, como edad, tabaquismo, hipertensión, C-HDL bajo o un historial familiar de enfermedad arterial coronaria temprana, se indica LIPITOR para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de derrame cerebral
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y de angina

En pacientes con diabetes de tipo 2, y sin evidencia clínica de enfermedad arterial coronaria, pero con múltiples factores de riesgo de contraerla, como retinopatía, albuminuria, tabaquismo o hipertensión, se indica LIPITOR para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de derrame cerebral

En pacientes con evidencia clínica de enfermedad arterial coronaria, se indica LIPITOR para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio no mortal
- Reducir el riesgo de derrame cerebral mortal y no mortal
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización
- Reducir el riesgo de hospitalización por ICC
- Reducir el riesgo de angina

### 1.2 Hiperlipidemia

Se indica LIPITOR:

- Como complemento a una dieta para reducir los niveles elevados de C-total, C-LDL, Apo B y TG, y para aumentar el C-HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (tipos IIa y IIb de Fredrickson).
- Como complemento a una dieta para tratar pacientes con niveles elevados de TG séricos (tipo IV de Fredrickson)
- Para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia (tipo III de Fredrickson) primaria que no responden adecuadamente a la dieta.
- Para reducir el C-total y el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica como complemento a otros tratamientos reductores de lípidos (por ej.: aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no están disponibles.
- Como complemento a una dieta para reducir los niveles elevados de C-total, C-LDL y Apo B en niños y adolescentes, varones y mujeres postmenáuricas, de entre 10 y 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica si después de una prueba adecuada de terapia dietaria se obtuvieran los siguientes resultados:
  - a. el C-LDL permanece  $\geq 190$  mg/dL o
  - a. el C-LDL permanece  $\geq 160$  mg/dL y
    - existe un historial familiar positivo de enfermedad cardiovascular prematura o
    - el paciente pediátrico tiene dos o más factores de riesgo de otra enfermedad cardiovascular (ECV)

#### 1.3 Limitaciones de uso

LIPITOR no se ha estudiado en condiciones donde la principal anomalía relacionada con las lipoproteínas es el aumento de quilomicrones (tipo I y V de Fredrickson).

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Hiperlipidemia (heterocigótica familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (tipos IIa y IIb de Fredrickson)

La dosis inicial recomendada de LIPITOR es de 10 ó 20 mg una vez al día. Los pacientes que requieran una reducción importante del C-LDL (más del 45%) pueden comenzar con 40 mg una vez al día. El rango de dosis 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 las dosis de mantenimiento de LIPITOR deben individualizarse de acuerdo con las características del paciente, como el objetivo de la terapia y la respuesta (véase las *Pautas del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol [NCEP]*, por sus siglas en inglés). Después de la iniciación y/o llegado el momento de ajuste de la dosis de LIPITOR, los niveles de lípidos se deben analizar dentro de 2 a 4 semanas y se debe ajustar la dosis consecuentemente.

## 2.2 Hipercolesterolemia familiar heterocigótica en pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad)

La dosis inicial recomendada de LIPITOR es de 10 mg/día; la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día (no se han estudiado dosis mayores a 20 mg en esta población de pacientes). Las dosis deben individualizarse de acuerdo con el objetivo de la terapia recomendada [véase las *Pautas del Panel Pediátrico del NCEP (NCEP Pediatric Panel Guidelines)* vigentes, *Farmacología clínica (1.2)*, *Indicaciones y uso (1.2)*]. Los ajustes deben realizarse a intervalos de 4 o más semanas.

## 2.3 Hipercolesterolemia familiar homocigótica

La dosis de LIPITOR en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) homocigótica es de 10 a 80 mg diarios. LIPITOR debe usarse como complemento a otros tratamientos reductores de lípidos (por ej.: aféresis de LDL) en estos pacientes o si dichos tratamientos no están disponibles.

## 2.4 Terapia reductora de lípidos concomitante

LIPITOR puede usarse con resinas de ácidos biliares. Generalmente, la combinación de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) e itraconazol o en los pacientes con precaución [véase *Advertencias y precauciones, Músculo esquelético (5.1)*, *Interacciones farmacológicas (7)*].

## 2.5 Dosis en pacientes con deficiencia renal

La enfermedad renal no afecta las concentraciones de plasma ni la reducción del C-LDL de LIPITOR; por consiguiente, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con deficiencia renal [véase *Advertencias y precauciones, Músculo esquelético (5.1)*, *Farmacología clínica, Farmacocinética (12.3)*].

## 2.6 Dosis en pacientes que toman ciclosporina, claritromicina, itraconazol o una combinación de ritonavir más saquinavir o lopinavir más ritonavir

En pacientes que toman ciclosporina, la terapia debe limitarse a 10 mg de LIPITOR una vez al día. En pacientes que toman claritromicina, itraconazol o en los pacientes con VIH que toman una combinación de ritonavir más saquinavir o lopinavir más ritonavir, para dosis de LIPITOR que superen los 20 mg, se recomienda realizar las evaluaciones clínicas apropiadas para garantizar el uso de la dosis más baja necesaria de LIPITOR [véase *Advertencias y precauciones, Músculo esquelético (5.1)*, *Interacciones farmacológicas (7)*].

## 3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Comprimidos recubiertos con película, elípticos, blancos con 10, 20, 40 y 80 mg de atorvastatina cálcica.

## 4 CONTRAINDICACIONES

4.1 Enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de los niveles de transaminasa hepática.

4.2 Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

4.3 Embarazo.

Mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas. LIPITOR puede causar daños al feto cuando se lo administra a una mujer embarazada. El colesterol y los triglicéridos séricos aumentan durante el embarazo normal, y el colesterol o sus derivados son esenciales para el desarrollo del feto. La aterosclerosis es un proceso crónico y la interrupción de los medicamentos reductores de lípidos durante el embarazo no debería tener demasiado impacto en el resultado de una terapia a largo plazo de hipercolesterolemia primaria. No existen estudios suficientes y bien controlados sobre el uso de LIPITOR 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. LIPITOR DEBE ADMINISTRARSE A MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA ÚNICAMENTE CUANDO DICHAS PACIENTES TENGAN MUY POCAS PROBABILIDADES DE CONCEBIR Y UNA VEZ QUE SE LES HAYA INFORMADO SOBRE LOS POTENCIALES PELIGROS. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, se debe interrumpir inmediatamente la administración de LIPITOR y se debe informar a la paciente sobre los potenciales peligros que corre el feto [véase *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

4.4 Madres lactantes

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. Dado que las estatinas tienen la posibilidad de provocar reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que necesiten ser tratadas con LIPITOR no deberán amamantar a sus niños [véase *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Músculo esquelético

**Con LIPITOR y con otros medicamentos de esta clase, se han informado casos poco frecuentes de rhabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria.** Un historial de deficiencia renal puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de rhabdomiólisis. Estos pacientes merecen recibir un mayor control para detectar efectos sobre el músculo esquelético.

La atorvastatina, como otras estatinas, ocasionalmente causa miopatía, definida como dolores musculares o debilidad muscular en conjunto con aumentos en los valores de la creatina fosfoquinasa (CPK) >10 veces el límite superior de la normalidad (LSN). El uso concomitante de dosis más altas de atorvastatina con determinados medicamentos, como ciclosporina e inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej.: claritromicina, itraconazol e inhibidores de la proteasa del VIH), aumenta el riesgo de miopatía/rhabdomiólisis.

Se deberá considerar la miopatía cuando el paciente sufra de mialgias difusas, debilidad o sensibilidad muscular y/o una notable elevación de la CPK. Se debe aconsejar a los pacientes que informen de inmediato cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, especialmente si están acompañados de fiebre o malestar. La terapia con LIPITOR se deberá interrumpir si se producen niveles notablemente elevados de CPK o si se diagnostica miopatía o se sospecha su presencia.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con medicamentos de esta clase aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, eritromicina, claritromicina, combinación de ritonavir más saquinavir o lopinavir más ritonavir, niacina o antimicóticos azoles. Los médicos que consideren una terapia combinada de LIPITOR con derivados del ácido fibrótico, eritromicina, claritromicina, una combinación de ritonavir más saquinavir o lopinavir más ritonavir, medicamentos inmunodepresores, antimicóticos azoles o dosis de niacina para modificar lípidos deben evaluar minuciosamente los beneficios y riesgos potenciales, y controlar de cerca de los pacientes por si surgen signos o síntomas de dolor, sensibilidad o debilidad muscular, especialmente durante los primeros meses de la terapia y durante los períodos de ajuste ascendente de la dosis de cualquiera de los medicamentos. Deben considerarse dosis de atorvastatina de inicio y de mantenimiento más bajas cuando se toma en forma concomitante con los medicamentos arriba mencionados [véase *Interacciones farmacológicas (7)*]. En tales situaciones, se deberán considerar determinaciones periódicas de la creatina fosfoquinasa (CPK), aunque no hay certeza de que dicho control evitará la ocurrencia de miopatía grave.

Las recomendaciones de prescripción de agentes interactuantes se resumen en la Tabla 1 [véase también *Posología y administración (2.6)*, *Interacciones farmacológicas (7)*, *Farmacología clínica (12.3)*].

**Tabla 1. Interacciones farmacológicas asociadas con un riesgo elevado de miopatía/rhabdomiólisis**

Agentes interactuantes	Recomendaciones de prescripción
Ciclosporina	No exceda los 10 mg diarios de atorvastatina
Claritromicina, itraconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (ritonavir más saquinavir o lopinavir más ritonavir)	Tenga precaución cuando supere dosis >20 mg de atorvastatina diarios. Se debe usar la dosis más baja necesaria.

**La terapia con LIPITOR debe suspenderse momentáneamente o interrumpirse en todo paciente con una condición aguda grave que sugiera una miopatía o que tenga un factor de riesgo predisponente al desarrollo de una insuficiencia renal secundaria a rhabdomiólisis (por ej.: infección aguda grave, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos graves y convulsiones no controladas).**

### 5.2 Disfunción hepática

Se ha asociado a las estatinas, como a otras terapias reductoras de lípidos, con alteraciones bioquímicas de la función hepática. **Se produjeron elevaciones persistentes (>3 veces el límite superior a la normalidad [LSN] en 2 o más ocasiones) de las transaminasas séricas en el 0.7% de los pacientes que recibieron LIPITOR en estudios 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 estudios clínicos, un paciente desarrolló ictericia. Los aumentos en los resultados de las pruebas de función hepática (LFT, por sus siglas en inglés) en otros pacientes no se asociaron con ictericia ni con otros signos o síntomas clínicos. Ante la reducción de la dosis, la interrupción o discontinuación del medicamento, los niveles de transaminasa regresaron o se asemejaron a los niveles previos al tratamiento sin secuelas. Dieciocho de 30 pacientes con elevaciones persistentes en los resultados de las LFT continuaron el tratamiento con una dosis reducida de LIPITOR.

Se recomienda que las pruebas de función hepática se realicen antes y a las 12 semanas siguientes a la iniciación de la terapia y cualquier elevación de la dosis, y periódicamente (por ej.: dos veces al año) de allí en más. Los cambios en las enzimas hepáticas generalmente ocurren en los primeros 3 meses de tratamiento con LIPITOR. Los pacientes que desarrollan niveles aumentados de transaminasas deben ser controlados hasta que se resuelvan las anomalías. En caso de que se produzca un aumento persistente en los niveles de ALT o de AST de >3 veces el LSN, se recomienda reducir la dosis de LIPITOR o interrumpir su administración.

LIPITOR deberá usarse con precaución en pacientes que consumen cantidades considerables de alcohol y/o tienen un historial de enfermedad hepática. Está contraindicado el uso de LIPITOR ante una enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas [véase *Contraindicaciones (4.1)*].

### 5.3 Función endocrina

Las estatinas interfieren con la síntesis del colesterol y teóricamente podrían atenuar la producción de esteroides adrenales y/o gonadales. En estudios clínicos se ha demostrado que LIPITOR no reduce la concentración de cortisol plasmático basal ni daña la reserva adrenal. Los efectos de las estatinas en la fertilidad masculina no se han estudiado en una cantidad de pacientes suficiente. Se desconocen los efectos, si los hubiera, en el eje hipofiso-gonadal en mujeres premenopáusicas. Debe tenerse precaución si se administra una estatina de forma concomitante con medicamentos tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina que puedan disminuir los niveles o la actividad de hormonas esteroideas endógenas.

### 5.4 Toxicidad del SNC

Se observó hemorragia cerebral en una perra tratada durante 3 meses con 120 mg/kg/día. Se observó hemorragia cerebral y vacuolización del nervio óptico en otra perra que fue sacrificada en estado moribundo después de 11 semanas de dosis escalonadas de hasta 280 mg/kg/día. La dosis de 120 mg/kg resultó en una exposición sistémica de aproximadamente 16 veces el área bajo la curva (AUC, 0-24 horas) del plasma humano según la dosis máxima para humanos de 80 mg/día. Se observó una sola convulsión tónica en cada uno de 2 perros macho (uno tratado con 10 mg/kg/día y el otro con 120 mg/kg/día) en un estudio de 2 años de duración. No se observaron lesiones del SNC en ratones después de tratamiento prolongado durante 2 años con dosis de hasta 400 mg/kg/día o en

ratas con dosis de hasta 100 mg/kg/día. Estas dosis fueron de 6 a 11 veces (ratón) y de 8 a 16 veces (rata) el AUC (0-24) humana según la dosis máxima recomendada para humanos de 80 mg/día.

En perros tratados con otros medicamentos de esta clase, se observaron lesiones vasculares del SNC, que se caracterizan por hemorragias perivasculares, edema e infiltración celular mononuclear de los espacios perivasculares. Un medicamento de fórmula química similar de esta clase produjo degeneración del nervio óptico (degeneración walleriana de las fibras retinogénicas) en perros clínicamente normales dependientes de la dosis con una dosis que produjo niveles de medicamento en plasma aproximadamente 30 veces más altos que el nivel medio del medicamento en humanos que toman la dosis más alta recomendada.

### 5.5 Uso en pacientes con derrame cerebral o 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 un placebo en 4,731 sujetos sin EAC pero que habían sufrido un derrame cerebral o un AIT dentro de los seis meses anteriores, se observó una incidencia mayor de derrames cerebrales hemorrágicos en el grupo de 80 mg de LIPITOR en comparación con el placebo (55, 2.3% atorvastatina contra 33, 1.4% placebo; HR 1.68, IC del 95%: 1.09, 2.59; p=0.0168). La incidencia de derrames cerebrales hemorrágicos mortales fue similar en los grupos del tratamiento (17 contra 18 para los grupos de la atorvastatina y del placebo, respectivamente). La incidencia de derrames cerebrales hemorrágicos no mortales fue significativamente más alta en el grupo de la atorvastatina (38, 1.6%) en comparación con el grupo del placebo (16, 0.7%). Algunas características basales, incluidos los derrames cerebrales lacunar y hemorrágico al inicio del estudio, se asociaron con una mayor incidencia de derrame cerebral hemorrágico en el grupo de la atorvastatina (véase *Reacciones adversas* (6.1)).

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se analizan con mayor detalle en otras secciones de este prospecto:

Rabdomiólisis y miopatía [véase *Advertencias y precauciones* (5.1)]

Alteraciones de las enzimas hepáticas [véase *Advertencias y precauciones* (5.2)]

### 6.1 Experiencias adversas en estudios clínicos

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 contra 7311 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=8755) 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 2 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=8755), de diecisiete estudios controlados con placebo.

**Tabla 2. 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=8755	10 mg N=3908	20 mg N=188	40 mg N=604	80 mg N=4055	Placebo N=7311
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 del tracto urinario	5.7	6.9	6.4	8.0	4.1	5.6
Dispepsia	4.7	5.9	3.2	6.0	3.3	4.3
Náuseas	4.0	3.7	3.7	7.1	3.8	3.5
Dolor musculoesquelético	3.8	5.2	3.2	5.1	2.3	3.6
Espasmos musculares	3.6	4.6	4.8	5.1	2.4	3.0
Mialgia	3.5	3.6	5.9	8.4	2.7	3.1
Insomnio	3.0	2.8	1.1	5.3	2.8	2.9
Dolor Faringolaríngeo	2.3	3.9	1.6	2.8	0.7	2.1

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

Otras reacciones adversas informadas en estudios controlados con placebo incluyen: *Cuerpo en general*: malestar, fiebre; *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 fosfoquinasa, hiperglucemia; *Sistema nervioso*: pesadillas; *Sistema respiratorio*: epistaxis; *Piel y faneras*: urticaria; *Sentidos especiales*: visión borrosa, zumbido de oídos; *Aparato genitourinario*: leucocitos en orina.

#### Estudio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)

En el estudio ASCOT [véase *Estudios clínicos* (14.1)] que incluyó 10,305 participantes (de un rango de edades de 40 a 80 años, 19% mujeres; 94.6% caucásicos, 2.6% africanos, 1.5% surasiáticos, 1.3% mixto/otros) tratados con 10 mg de LIPITOR por día (n=5,168) o con placebo (n=5,137), el perfil de tolerabilidad y seguridad del grupo tratado con LIPITOR fue comparable al del grupo tratado con placebo durante un seguimiento promedio de 3.3 años.

#### Estudio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)

En el estudio CARDS [véase *Estudios clínicos* (14.1)] 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 [véase *Estudios clínicos* (14.1)] 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 EAC tratadas con 10 mg de LIPITOR por día (n=5006) u 80 mg de LIPITOR por día (n=4995), se observaron más reacciones adversas graves e interrupciones debido a las reacciones adversas en el grupo que tomaba la dosis alta de atorvastatina (92, 1.8%; 497, 9.9%, respectivamente) en comparación con el grupo de dosis baja (69, 1.4%; 404, 8.1%, respectivamente) durante un seguimiento promedio de 4.9 años. Se produjeron elevaciones persistentes de transaminasa ( $\geq$ 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 creatinina (CK) ( $\geq$  10 x LSN) fueron bajas; pero fueron más altas en el grupo de tratamiento con la dosis más alta de atorvastatina (13, 0.3%) en comparación con el grupo con la dosis más baja de atorvastatina (6, 0.1%).

#### Estudio IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering)

En el estudio IDEAL [véase *Estudios clínicos* (14.1)] 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=4439) o con 20 a 40 mg de simvastatina por día (n=4449), 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 EAC 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=2365) o

con placebo (n=2366) durante un seguimiento promedio de 4.9 años, hubo una mayor incidencia de elevaciones persistentes de los niveles de transaminasa hepática ( $\geq 3$  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 creatinina (CK) ( $>10$  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 [véase *Advertencias y precauciones* (5.5)].

En un análisis retrospectivo, LIPITOR 80 mg redujo la incidencia de derrame cerebral isquémico (218/2365, 9.2% contra 274/2366, 11.6%) y aumentó la incidencia de derrame cerebral hemorrágico (55/2365, 2.3% contra 33/2366, 1.4%) en comparación con el placebo. La incidencia de derrame cerebral hemorrágico mortal fue similar entre los grupos (17 LIPITOR contra 18 placebo). La incidencia de derrames cerebrales hemorrágicos no mortales fue significativamente mayor en el grupo de la atorvastatina (38 derrames cerebrales hemorrágicos no mortales) en comparación con el grupo del placebo (16 derrames cerebrales hemorrágicos no mortales). Los sujetos que ingresaron al estudio con un derrame cerebral hemorrágico parecían correr un mayor riesgo de padecer un derrame cerebral hemorrágico [7 (6%) LIPITOR contra 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 contra 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%).

## 6.2 Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de LIPITOR posterior a su aprobación. Dado que estas reacciones se informan de manera voluntaria de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Las reacciones adversas asociadas con la terapia con LIPITOR informadas desde su introducción al mercado, que no se mencionan arriba, independientemente de la evaluación de causalidad, incluyen lo siguiente: anafilaxia, edema angioneurótico, erupciones ampollas (incluidos eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), rhabdomiólisis, fatiga, ruptura de tendones, insuficiencia hepática, mareos, deterioro de la memoria, depresión y neuropatía periférica.

## 6.3 Pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad)

En un estudio controlado de 26 semanas en niños y adolescentes, varones y mujeres postmenáuricas, (n=140, 31% mujeres; 92% caucásicos, 1.6% negros, 1.6% asiáticos, 4.8% otros), el perfil de tolerabilidad y seguridad de 10 a 20 mg de LIPITOR por día fue generalmente similar al del placebo [véase *Estudios clínicos* (14.6) y *Uso en poblaciones especiales, Uso pediátrico* (8.4)].

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con estatinas aumenta con la administración concurrente de derivados del ácido fibrótico, dosis para modificar lípidos de niacina, ciclosporina o inhibidores potentes del CYP 3A4 (por ej.: claritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH e itraconazol) [véase *Advertencias y precauciones, Músculo esquelético* (5.1) y *Farmacología clínica* (12.3)].

**7.1 Inhibidores potentes del CYP 3A4:** LIPITOR es metabolizado por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de LIPITOR 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 LIPITOR 80 mg con claritromicina (500 mg dos veces al día) en comparación con el de LIPITOR solo [véase *Farmacología clínica* (12.3)]. Por lo tanto, en pacientes que toman claritromicina se debe tener precaución cuando la dosis de LIPITOR supera los 20 mg [véase *Advertencias y precauciones, Músculo esquelético* (5.1) y *Posología y administración* (2.6)].

**Combinación de inhibidores de la proteasa:** el AUC de la atorvastatina aumentó significativamente con la administración concomitante de LIPITOR 40 mg con ritonavir más saquinavir (400 mg dos veces al día) o LIPITOR 20 mg con lopinavir más ritonavir (400 mg + 100 mg dos veces al día) en comparación con el de LIPITOR solo [véase *Farmacología clínica* (12.3)]. Por lo tanto, en pacientes que toman inhibidores de la proteasa del VIH se debe tener precaución cuando la dosis de LIPITOR supera los 20 mg [véase *Advertencias y precauciones, Músculo esquelético* (5.1) y *Posología y administración* (2.6)].

**Itraconazol:** el AUC de la atorvastatina aumentó significativamente con la administración concomitante de LIPITOR 40 mg e itraconazol 200 mg [véase *Farmacología clínica* (12.3)]. Por lo tanto, en pacientes que toman itraconazol se debe tener precaución cuando la dosis de LIPITOR supera los 20 mg [véase *Advertencias y precauciones, Músculo esquelético* (5.1) y *Posología y administración* (2.6)].

**7.2 Jugo de toronja:** 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 toronja ( $>1.2$  litros por día).

**7.3 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 LIPITOR 10 mg con 5.2 mg/kg/día de ciclosporina en comparación con el de LIPITOR solo [véase *Farmacología clínica* (12.3)]. En los casos donde se deba administrar en forma conjunta de LIPITOR con ciclosporina, la dosis de LIPITOR no deberá superar los 10 mg [véase *Advertencias y precauciones, Músculo esquelético* (5.1)].

**7.4 Rifampicina u otros inductores del citocromo P450 3A4:** la administración concomitante de LIPITOR 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 LIPITOR con rifampicina, ya que la demora en la administración de LIPITOR después de la administración de rifampicina se ha asociado a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

**7.5 Digoxina:** cuando se administraron en forma conjunta múltiples dosis de LIPITOR y digoxina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de digoxina aumentaron un 20% aproximadamente. Los pacientes que toman digoxina deben ser controlados apropiadamente.

**7.6 Anticonceptivos orales:** la administración en forma conjunta de LIPITOR y un anticonceptivo oral aumenta los valores del AUC de etinilestradiol y noretindrona [véase *Farmacología clínica* (12.3)]. Deben tenerse en cuenta estos aumentos al seleccionar un anticonceptivo oral para una mujer que tome LIPITOR.

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

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

Categoría X para embarazos

LIPITOR está contraindicado para mujeres que están o pueden quedar embarazadas. El colesterol sérico y los triglicéridos aumentan durante el embarazo normal. Los medicamentos para reducir los lípidos 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 los medicamentos reductores de lípidos durante el embarazo no debería tener demasiado impacto en los resultados a largo plazo de una terapia de hipercolesterolemia primaria.

No existen estudios suficientes y bien controlados sobre el uso de atorvastatina durante el embarazo. 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 medicamento comenzó antes del embarazo y se detuvo durante el primer trimestre cuando se detectó el embarazo.

La atorvastatina atraviesa la placenta de las ratas y alcanza un nivel en el hígado del feto equivalente al del plasma materno. La atorvastatina no resultó teratogénica en ratas en dosis de hasta 300 mg/kg/día o en conejos en dosis de hasta 100 mg/kg/día. Estas dosis resultaron en múltiplos de aproximadamente 30 veces (rata) o 20 veces (conejo) la exposición humana según el área de superficie (mg/m<sup>2</sup>) [véase *Contraindicaciones, Embarazo* (4.3)].

En un estudio en ratas a las que se les administró 20, 100 ó 225 mg/kg/día, desde el día 7 de la gestación hasta el día 21 de lactación (destete), hubo menor sobrevivencia de las crías al nacimiento, en neonatos, durante el destete y en la madurez en las crías de las madres que recibieron las dosis de 225 mg/kg/día. El peso corporal disminuyó en los días 4 y 21 en las crías de las madres que recibieron dosis de 100 mg/kg/día; el peso corporal de las crías disminuyó al nacimiento y en los días 4, 21 y 91 con la dosis de 225 mg/kg/día. Hubo retrasos en el desarrollo de las crías (desempeño en la prueba de rotarod a 100 mg/kg/día y sobresalto acústico a 225 mg/kg/día; desprendimiento del pabellón auditivo y apertura de ojos a 225 mg/kg/día). Estas dosis corresponden a 6 veces (100 mg/kg) y 22 veces (225 mg/kg) el AUC en humanos a 80 mg/día.

Cuando se administran a una mujer embarazada, las estatinas pueden causar daños al feto. LIPITOR debe administrarse a mujeres en edad reproductiva únicamente cuando dichas pacientes tengan muy pocas probabilidades de concebir y una vez que se les haya informado sobre los potenciales peligros. Si la mujer queda embarazada mientras está tomando LIPITOR, la terapia con este medicamento deberá interrumpirse de inmediato y la paciente deberá ser informada nuevamente sobre los potenciales peligros que corre el feto y de la ausencia de beneficios clínicos conocidos del uso continuado del medicamento durante el embarazo.

### 8.3 Madres lactantes

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. Los niveles del medicamento en el plasma y el hígado de las crías lactantes de ratas eran del 50% y el 40% respectivamente del que estaba en la leche de sus madres. Los niveles de medicamento en la leche materna animal pueden no reflejar con precisión los niveles de leche materna humana. Dado que otro medicamento de esta clase pasa a la leche humana y que las estatinas tienen la posibilidad de causar reacciones adversas graves en los lactantes, se debe aconsejar a las mujeres que necesiten tratamiento con LIPITOR que no amamenten a sus niños [véase *Contraindicaciones* (4)].

### 8.4 Uso pediátrico

En un estudio clínico controlado de seis meses de duración y con una población de varones adolescentes y niñas postmenárgicas, 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 longitud del ciclo menstrual de las niñas [véase *Estudios clínicos (14.6), Reacciones adversas, Pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad) (6.3); y Posología y administración, Hipercolesterolemia familiar heterocigótica en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad) (2.2)*]. Las adolescentes deben ser asesoradas sobre los métodos anticonceptivos apropiados mientras estén en tratamiento con LIPITOR [véase *Contraindicaciones, Embarazo (4.3) y Uso en poblaciones específicas, Embarazo (8.1)*]. **LIPITOR no ha sido estudiado en estudios clínicos controlados que incluyeran pacientes prepúberes o pacientes de menos de 10 años de edad.**

Se ha evaluado la eficacia clínica con dosis de hasta 80 mg/día durante 1 año en un estudio sin control de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica incluidos 8 pacientes pediátricos [véase *Estudios clínicos, Hipercolesterolemia familiar homocigótica (14.5)*].

### 8.5 Uso geriátrico

De los 39,828 pacientes que recibieron LIPITOR en estudios clínicos, 15,813 (40%) tenían  $\geq 65$  años de edad y 2,800 (7%) tenían  $\geq 75$  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 ( $\geq 65$  años) es un factor de predisposición para la miopatía, LIPITOR se debe recetar con precaución en las personas mayores.

### 8.6 Deficiencia hepática

Lipitor está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de los niveles de transaminasa hepática [véase *Contraindicaciones (4) y Farmacocinética (12.3)*].

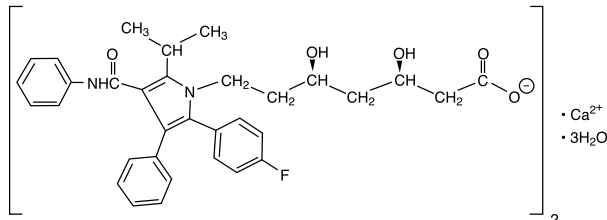
## 10 SOBREDOSIS

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de LIPITOR. En el caso de una sobredosis, el paciente deberá ser tratado sintomáticamente, y se tomarán medidas de apoyo según sean necesarias. Debido a la amplia unión del medicamento con las proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis mejore significativamente la eliminación de LIPITOR.

## 11 DESCRIPCIÓN

LIPITOR es un agente sintético reductor de lípidos. La atorvastatina es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un paso temprano y determinante de la velocidad en la biosíntesis del colesterol.

La atorvastatina cálcica es [R-(R\*, R\*)]-2-(4-fluorfenil)- $\beta$ ,  $\delta$ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamina)carbonil]-1H-pirrol-1-ácido heptanoico, sal cálcica (2:1) trihidrato. La fórmula empírica de la atorvastatina cálcica es  $(C_{33}H_{34}FN_2O_9)2Ca \cdot 3H_2O$  y su peso molecular es 1209.42. Su fórmula estructural es la siguiente:



La atorvastatina cálcica es un polvo cristalino, de blanco a blanquecino, que es insoluble en soluciones acuosas de pH 4 o menores. La atorvastatina cálcica es muy ligeramente soluble en agua destilada, buffer de fosfatos pH 7.4 y acetonitrilo, ligeramente soluble en etanol y libremente soluble en metanol.

LIPITOR en comprimidos para administración oral contiene 10, 20, 40 u 80 mg de atorvastatina y los siguientes excipientes: carbonato de calcio, USP; cera de candelilla, FCC; croscarmelosa sódica, NF; hidroxipropilcelulosa, NF; lactosa monohidrato, NF; estearato de magnesio, NF; celulosa microcristalina, NF; Opadry Blanca YS-1-7040 (hipromelosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio); polisorbato 80, NF; simeticona emulsionada.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

LIPITOR es un inhibidor selectivo y competitivo 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, que incluye el colesterol. El colesterol y los triglicéridos circulan en el torrente 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 se incorporan en el hígado a las VLDL y se liberan en el plasma para su distribución en los tejidos periféricos. Las LDL se forman a partir de las VLDL y se catabolizan principalmente a través del receptor LDL de alta afinidad. Los estudios clínicos y patológicos muestran que los niveles plasmáticos elevados de colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL) y apolipoproteína B (Apo B) facilitan la aterosclerosis en humanos y son factores de riesgo

para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, mientras que los niveles elevados de C-HDL se asocian con una disminución del riesgo cardiovascular.

En animales, LIPITOR reduce los niveles plasmáticos de colesterol y lipoproteínas al inhibir la HMG-CoA reductasa y la síntesis del colesterol en el hígado, y al aumentar la cantidad de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, lo que genera un aumento de la absorción y el catabolismo de las LDL; LIPITOR también reduce la producción de LDL y la cantidad de partículas de LDL. LIPITOR reduce el C-LDL en algunos pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) homocigótica, una población que rara vez responde a otros medicamentos reductores de 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) facilitan la aterosclerosis en humanos. Asimismo, los niveles reducidos de C-HDL (y su complejo de transporte, la 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 según el nivel de C-HDL.

LIPITOR reduce el C-total, el C-LDL y la Apo B en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica, formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta. LIPITOR también reduce el C-VLDL y los TG, y produce aumentos variables de C-HDL y apolipoproteína A-1. LIPITOR reduce el C-total, el C-LDL, el colesterol VLDL, la Apo B, los TG y el colesterol no HDL, y aumenta el C-HDL en pacientes con hipertrigliceridemia aislada. LIPITOR reduce el colesterol de lipoproteínas de densidad intermedia (C-IDL) en pacientes con disbetalipoproteinemia.

Al igual que las LDL, las lipoproteínas ricas en triglicéridos y enriquecidas en colesterol, incluidas las VLDL, la lipoproteína de densidad intermedia (IDL) y remanentes también pueden producir aterosclerosis. Los triglicéridos plasmáticos elevados se encuentran a menudo en una tríada con bajos niveles de C-HDL y pequeñas partículas de LDL, así como en asociación con los factores de riesgo metabólicos no lípidos para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria. Los TG totales en plasma no han demostrado en forma constante ser un factor de riesgo independiente para la EAC. Además, no se ha determinado el efecto independiente del aumento de la HDL o la reducción de los TG sobre el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular y coronaria.

### 12.2 Farmacodinámica

LIPITOR, al igual que algunos de sus metabolitos, es farmacológicamente activo en humanos. El hígado es el primer sitio de acción y el principal lugar de síntesis del colesterol y de eliminación de las LDL. La dosis del medicamento, más que la concentración sistémica del medicamento, está más asociada a la reducción del C-LDL. La individualización de la dosis del medicamento debe basarse en la respuesta al tratamiento [véase *Posología y administración (2)*].

### 12.3 Farmacocinética

**Absorción:** LIPITOR se absorbe rápidamente después de su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción a la dosis de LIPITOR. La biodisponibilidad absoluta de la atorvastatina (medicamento principal) es aproximadamente del 14% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es aproximadamente del 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye a una eliminación persistente en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo hepático de primer paso. Aunque la ingesta de alimentos disminuye la velocidad y el grado de absorción del medicamento en un 25% y 9%, respectivamente, evaluada mediante la  $C_{max}$  y el AUC, la reducción del C-LDL es similar cuando LIPITOR se administra con o sin alimentos. Las concentraciones plasmáticas de LIPITOR son menores (aproximadamente el 30% para la  $C_{max}$  y el AUC) después de la administración vespertina comparada con la administración matutina. Sin embargo, la reducción del C-LDL es la misma independientemente de la hora del día en que se administre el medicamento [véase *Posología y administración (2)*].

**Distribución:** el volumen medio de distribución de LIPITOR es de 381 litros aproximadamente. LIPITOR se une  $\geq 98\%$  a las proteínas plasmáticas. Una relación sangre/plasma de aproximadamente 0.25 indica una mala penetración del medicamento en los glóbulos rojos. Sobre la base de las observaciones en ratas, es probable que LIPITOR secrete en la leche humana [véase *Contraindicaciones, Madres lactantes (4.4) y Uso en poblaciones específicas, Madres lactantes (8.3)*].

**Metabolismo:** LIPITOR se metaboliza ampliamente a derivados orto y parahidroxiados, y a varios productos resultantes de la betaoxidación. La inhibición *in vitro* de HMG-CoA reductasa por parte de los metabolitos orto y parahidroxiados es equivalente a la de LIPITOR. 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 LIPITOR, que concuerda con aumentos de las concentraciones plasmáticas de LIPITOR en humanos después de una administración conjunta de eritromicina, un conocido inhibidor de esta isoenzima [véase *Interacciones farmacológicas (7.1)*]. En animales, el ortohidroxi metabolito es sometido a una glucuronidación.

**Eliminación:** LIPITOR y sus metabolitos se eliminan principalmente por la bilis después de su metabolismo hepático y/o extrahepático; sin embargo, el medicamento no parece experimentar una recirculación enterohepática. La semivida promedio de eliminación plasmática de LIPITOR en humanos es de aproximadamente 14 horas, pero la semivida de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos. Menos del 2% de una dosis de LIPITOR se recupera en la orina después de la administración oral.

### Poblaciones específicas

**Población geriátrica:** las concentraciones plasmáticas de LIPITOR son mayores (aproximadamente el 40% para la  $C_{max}$  y el 30% para el AUC) en sujetos ancianos sanos ( $\geq 65$  años de edad) que en adultos jóvenes. Los datos clínicos sugieren un mayor grado de disminución de las LDL con cualquier dosis del medicamento en la población geriátrica

en comparación con los adultos más jóvenes [véase *Uso en poblaciones específicas, Uso geriátrico* (8.5)].

**Población pediátrica:** no se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

**Sexo:** las concentraciones plasmáticas de LIPITOR en las mujeres difieren de las de los hombres (aproximadamente 20% más altas para la Cmáx y 10% más bajas para el AUC); sin embargo, no hay diferencias clínicamente significativas entre hombres y mujeres respecto a la reducción del C-LDL con LIPITOR.

**Deficiencia renal:** la enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción del C-LDL de LIPITOR; por consiguiente, no es necesario hacer un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal [véase *Posología y administración, Posología en pacientes con deficiencia renal* (2.5), *Advertencias y precauciones, Músculo esquelético* (5.1)].

**Hemodiálisis:** aunque no se han realizado estudios en pacientes con enfermedad renal terminal, la hemodiálisis no aumenta significativamente la eliminación de LIPITOR debido a que el medicamento se encuentra ampliamente unido a las proteínas plasmáticas.

**Deficiencia hepática:** las concentraciones plasmáticas de LIPITOR aumentan notablemente en pacientes con enfermedad hepática crónica por alcohol. La Cmáx y el AUC son 4 veces mayores en pacientes con enfermedad de grado A según la clasificación Childs-Pugh. En pacientes con enfermedad de grado B según la clasificación Childs-Pugh, la Cmáx aumenta aproximadamente 16 veces y el AUC aumenta 11 veces [véase *Contraindicaciones* (4.1)].

**TABLA 3. Efecto de la administración conjunta de medicamentos en la farmacocinética de la Atorvastatina**

Medicamento administrado en forma conjunta y esquema posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio del AUC <sup>a</sup>	Cambio de la Cmáx <sup>a</sup>
#Ciclosporina 5.2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg una vez al día durante 28 días	↑ 8.7 veces	↑ 10.7 veces
#Lopinavir 400 mg dos veces al día/ritonavir 100 mg dos veces al día, 14 días	20 mg una vez al día durante 4 días	↑ 5.9 veces	↑ 4.7 veces
#Ritonavir 400 mg dos veces al día/saquinavir 400 mg dos veces al día, 15 días	40 mg una vez al día durante 4 días	↑ 3.9 veces	↑ 4.3 veces
#Clarithromicina 500 mg dos veces al día, nueve días	80 mg una vez al día durante 8 días	↑ 4.4 veces	↑ 5.4 veces
#Itraconazol 200 mg una vez al día, cuatro días	40 mg dosis única	↑ 3.3 veces	↑ 20%
#Jugo de toronja, 240 mL una vez al día*	40 mg, dosis única	↑ 37%	↑ 16%
Diltiazem 240 mg una vez al día, 28 días	40 mg, dosis única	↑ 51%	Sin cambio
Eritromicina 500 mg cuatro veces al día, siete días	10 mg, dosis única	↑ 33%	↑ 38%
Amlodipina 10 mg, dosis única	80 mg, dosis única	↑ 15%	↑ 12%
Cimetidina 300 mg una vez al día, 4 semanas	10 mg una vez al día durante 2 semanas	↓ Menos del 1%	↓ 11%
Colestipol 10 mg dos veces al día, 28 semanas	40 mg una vez al día durante 28 semanas	No determinado	↓ 26%**
Maalox TC® 30 mL una vez al día, 17 días	10 mg una vez al día durante 15 días	↓ 33%	↓ 34%
Efavirenz 600 mg una vez al día, 14 días	10 mg durante 3 días	↓ 41%	↓ 1%

(continúa)

**TABLA 3. Efecto de la administración conjunta de medicamentos en la farmacocinética de la Atorvastatina**

Medicamento administrado en forma conjunta y esquema posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio del AUC <sup>a</sup>	Cambio de la Cmáx <sup>a</sup>
#Rifampicina 600 mg una vez al día, 7 días (administración conjunta) <sup>†</sup>	40 mg dosis única	↑ 30%	↑ 2.7 veces
#Rifampicina 600 mg una vez al día, 5 días (dosis separadas) <sup>†</sup>	40 mg dosis única	↓ 80%	↓ 40%
#Gemfibrozilo 600 mg dos veces al día, siete días	40 mg dosis única	↑ 35%	↓ Menos del 1%
#Fenofibrato 160 mg una vez al día, 7 días	40 mg dosis única	↑ 3%	↑ 2%

<sup>a</sup> La información presentada como cambio x veces representa una relación simple entre la administración conjunta y la atorvastatina sola (es decir, 1 vez = sin cambio). La información presentada como cambio % representa el % de diferencia relativa a la atorvastatina sola (es decir, 0% = sin cambio).

<sup>†</sup> Véase las secciones 5.1 y 7 respecto a la importancia clínica.

\* Se han registrado mayores incrementos en el AUC (hasta 2.5 veces) y/o la Cmáx (hasta 71%) con un consumo excesivo de jugo de toronja (≥ 750 mL – 1.2 litros por día).

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

<sup>†</sup> Debido al mecanismo de interacción dual de la rifampicina, se recomienda la administración simultánea 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.

**TABLA 4. Efecto de la atorvastatina en la farmacocinética de los medicamentos administrados en forma conjunta**

Atorvastatina	Medicamento administrado en forma conjunta y esquema posológico		
	Medicamento/Dosis (mg)	Cambio del AUC <sup>a</sup>	Cambio de la Cmáx <sup>a</sup>
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, 2 meses - noretindrona 1 mg - etinilestradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	↑ 23% ↑ 30%

#Véase la sección 7 respecto a la importancia clínica.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas que recibieron dosis de 10, 30 y 100 mg/kg/día, se observaron 2 tumores musculares infrecuentes en hembras que recibían dosis altas: en una, se observó un rhabdomioma y en otra, un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor AUC (0-24) plasmático aproximadamente 16 veces mayor que la exposición plasmática media del medicamento en humanos después de una dosis oral de 80 mg.

Un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones que recibieron 100, 200 o 400 mg/kg/día resultó en un aumento significativo de los adenomas hepáticos en los machos que recibieron dosis altas y de carcinomas hepáticos en las hembras que recibieron dosis altas. Estos resultados se observaron en valores AUC (0-24) plasmáticos aproximadamente 6 veces mayores que la exposición plasmática media del medicamento en humanos después de una dosis oral de 80 mg.

La atorvastatina no mostró signos de mutagenicidad o clastogenicidad *in vitro* en las siguientes pruebas con o sin activación metabólica: la prueba Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, el ensayo de mutación anterógrada HGPRT de células pulmonares de hámster chino y el ensayo de aberración cromosómica en células pulmonares de hámster chino. La atorvastatina resultó negativa en la prueba *in vivo* de micronúcleo de ratón.

Los estudios en ratas que recibieron dosis de hasta 175 mg/kg (15 veces la exposición humana) no mostraron cambios en la fertilidad. Se observó aplasia y aspermatidias en 2 de las 10 ratas tratadas con 100 mg/kg/día de atorvastatina durante 3 meses (16 veces el AUC en humanos a 80 mg); el peso de los testículos disminuyó significativamente con dosis de 30 y 100 mg/kg y el peso del epidídimo disminuyó con dosis de 100 mg/kg. Las ratas macho que recibieron dosis de 100 mg/kg/día durante 11 semanas antes del apareamiento presentaron una disminución de la motilidad espermática

y de la concentración de cabezas de espermátides, y un incremento de la cantidad de espermatozoides anormales. No se observaron reacciones adversas en los parámetros del semen o en la histopatología de los órganos reproductores de perros que recibieron dosis de 10, 40 ó 120 mg/kg durante dos años.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

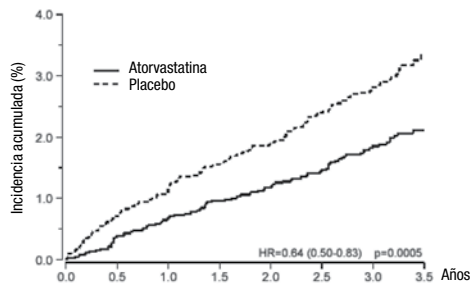
### 14.1 Prevención de la enfermedad cardiovascular

En el estudio ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*), se evaluó el efecto de LIPITOR en la enfermedad arterial coronaria mortal y no mortal en 10,305 pacientes hipertensos de entre 40 y 80 años de edad (media de 63 años), sin previo infarto de miocardio y con niveles de colesterol total (CT)  $\leq 251$  mg/dL (6.5 mmol/L). Además, todos los pacientes presentaban al menos tres de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: sexo masculino (81.1%), edad  $> 55$  años (84.5%), tabaquismo (33.2%), diabetes (24.3%), historial de EAC en un familiar de primer grado (26%), CT: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 clínico de doble ciego controlado con placebo, los pacientes recibieron terapia antihipertensiva (PA objetivo  $< 140/90$  mm Hg para los pacientes no diabéticos;  $< 130/80$  mm Hg para los pacientes diabéticos) y se asignaron a uno de dos grupos de tratamiento con LIPITOR a dosis de 10 mg diarias (n=5168) o placebo (n=5137), utilizando un método adaptativo de covariable que tomó en cuenta la distribución de nueve características basales 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 en los niveles de lípido fue similar al observado en ensayos clínicos anteriores.

LIPITOR redujo significativamente el índice de eventos coronarios [ya sea enfermedad arterial coronaria mortal (46 eventos en el grupo de placebo contra 40 eventos en el grupo de LIPITOR) o IM no mortal (108 eventos en el grupo de placebo contra 60 eventos en el grupo de LIPITOR)], obteniendo una reducción del riesgo relativo del 36% [(basado en incidencias del 1.9% para LIPITOR contra 3.0% para el placebo),  $p=0.0005$  (véase 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 basales de LDL. Debido a la pequeña cantidad de eventos, los resultados para las mujeres no son concluyentes.

**Figura 1: efecto de LIPITOR 10 mg/día en la incidencia acumulada de infarto de miocardio no mortal o muerte por enfermedad arterial coronaria (en ASCOT-LLA)**



LIPITOR también redujo significativamente el riesgo relativo de procedimientos de revascularización en un 42%. Aunque la reducción de los derrames cerebrales mortales y no mortales no alcanzó un nivel de importancia 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 en criterios de valoración 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 LDL  $\leq 160$  mg/dL y TG  $\leq 600$  mg/dL. Además de diabetes, los sujetos presentaban uno o más de los siguientes factores de riesgo: tabaquismo actual (23%), hipertensión (80%), retinopatía (30%), o microalbuminuria (9%) o macroalbuminuria (3%). No se incluyeron en el estudio pacientes en hemodiálisis. En este ensayo clínico multicéntrico, de doble ciego, controlado con placebo, los sujetos se asignaron aleatoriamente a uno de dos grupos de tratamiento con LIPITOR a dosis de 10 mg por día (1429) o placebo (1411) a razón de 1:1, y se realizó un seguimiento promedio de 3.9 años. El criterio de valoración principal fue la aparición de cualquiera de los principales eventos cardiovasculares: infarto de miocardio, muerte por EAC aguda, angina inestable, revascularización coronaria o derrame cerebral. El análisis primario fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición del criterio de valoración principal.

Las características basales de los sujetos fueron las siguientes: edad media: 62 años, HbA<sub>1c</sub> media: 7.7%; C-LDL mediano: 120 mg/dL; CT mediano: 207 mg/dL; TG medianos: 151 mg/dL; C-HDL mediano: 52 mg/dL.

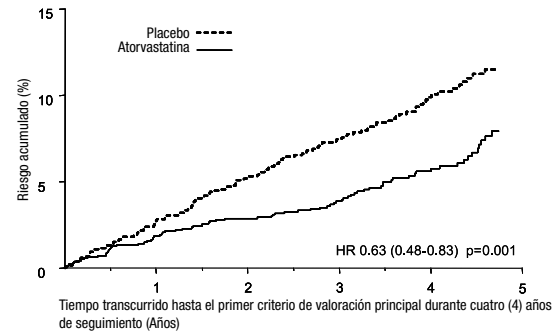
El efecto de LIPITOR 10 mg/día en los niveles de lípido fue similar al observado en ensayos clínicos anteriores.

LIPITOR redujo significativamente el índice de los principales eventos cardiovasculares (que constituyeron el criterio de valoración principal) (83 eventos en el grupo de LIPITOR contra 127 eventos en el grupo de placebo), obteniendo una reducción del riesgo relativo del 37%, HR 0.63, IC del 95% (0.48, 0.83) ( $p=0.001$ ) (véase la Figura 2). El efecto de LIPITOR se observó independientemente de la edad, el sexo o los niveles de lípido basales.

LIPITOR redujo significativamente el riesgo de derrame cerebral en un 48% (21 eventos en el grupo de LIPITOR contra 39 eventos en el grupo de placebo), HR 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 contra 64 eventos en el grupo de placebo), HR 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 EAC aguda.

Se produjeron 61 muertes en el grupo de LIPITOR contra 82 muertes en el grupo de placebo (HR 0.73,  $p=0.059$ ).

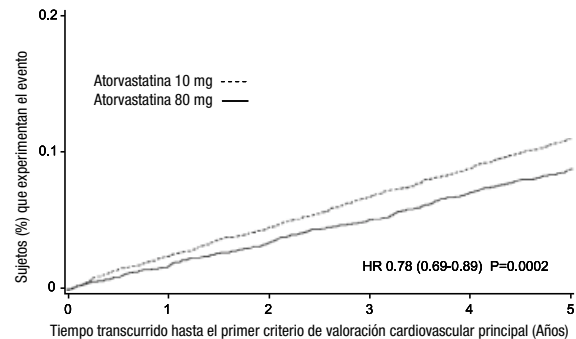
**Figura 2: efecto de LIPITOR 10 mg/día en el tiempo hasta la aparición del evento cardiovascular principal (infarto de miocardio, muerte por EAC aguda, angina inestable, revascularización coronaria o derrame cerebral) en el estudio CARDS.**



En el estudio TNT (*Treating to New Targets*), se evaluó el efecto de LIPITOR 80 mg/día en comparación con LIPITOR 10 mg/día en la reducción de eventos cardiovasculares en 10,001 sujetos (94% blancos, 81% varones, 38%  $\geq 65$  años) con enfermedad arterial coronaria clínicamente evidente, que habían alcanzado el nivel objetivo de C-LDL  $< 130$  mg/dL luego de completar un período de preinclusión de diseño abierto 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 criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido hasta la aparición de cualquiera de los siguientes eventos cardiovasculares principales (ECVP): muerte por EAC, infarto de miocardio no mortal, paro cardíaco recuperado y derrame cerebral mortal y no mortal. Los niveles medios de C-LDL, TC, TG, colesterol no HDL y HDL a las 12 semanas fueron de 73, 145, 128, 98 y 47 mg/dL durante el tratamiento con dosis de 80 mg de LIPITOR, y 99, 177, 152, 129 y 48 mg/dL durante el tratamiento con dosis de 10 mg de LIPITOR.

El tratamiento con LIPITOR 80 mg/día redujo significativamente la tasa de ECVP (434 eventos en el grupo de 80 mg/día contra 548 eventos en el grupo de 10 mg/día), con una reducción del riesgo relativo del 22%, HR 0.78, IC del 95% (0.69, 0.89),  $p=0.0002$  (véase la Figura 3 y la Tabla 5). La reducción total del riesgo fue coherente independientemente de la edad ( $< 65$ ,  $\geq 65$ ) o el sexo.

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



**TABLA 5. Resumen de resultados de eficacia en el estudio TNT**

Criterio de valoración	Atorvastatina 10 mg (N=5006)		Atorvastatina 80 mg (N=4995)		HR* (IC del 95%)
	n	%	n	%	
<b>CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL</b>					
Primer criterio de valoración de evento cardiovascular principal	548	(10.9)	434	(8.7)	0.78 (0.69, 0.89)
<b>Componentes del criterio de valoración principal</b>					
Muerte por EAC	127	(2.5)	101	(2.0)	0.80 (0.61, 1.03)
IM no mortal, no relacionado a un procedimiento	308	(6.2)	243	(4.9)	0.78 (0.66, 0.93)
Paro cardíaco recuperado	26	(0.5)	25	(0.5)	0.96 (0.56, 1.67)
Derrame cerebral (mortal y no mortal)	155	(3.1)	117	(2.3)	0.75 (0.59, 0.96)
<b>CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIOS*</b>					
Primera ICC con hospitalización	164	(3.3)	122	(2.4)	0.74 (0.59, 0.94)
Criterio de valoración de primera EVP	282	(5.6)	275	(5.5)	0.97 (0.83, 1.15)
Primer CABG u otro procedimiento de revascularización coronaria <sup>a</sup>	904	(18.1)	667	(13.4)	0.72 (0.65, 0.80)
Criterio de valoración de primera angina documentada <sup>a</sup>	615	(12.3)	545	(10.9)	0.88 (0.79, 0.99)
Mortalidad por todas las causas	282	(5.6)	284	(5.7)	1.01 (0.85, 1.19)
<b>Componentes de la mortalidad por todas las causas</b>					
Muerte por causas cardiovasculares	155	(3.1)	126	(2.5)	0.81 (0.64, 1.03)
Muerte por causas no cardiovasculares	127	(2.5)	158	(3.2)	1.25 (0.99, 1.57)
Muerte por cáncer	75	(1.5)	85	(1.7)	1.13 (0.83, 1.55)
Otras muertes por causas no CV	43	(0.9)	58	(1.2)	1.35 (0.91, 2.00)
Suicidio, homicidio y otras muertes traumáticas por causas no CV	9	(0.2)	15	(0.3)	1.67 (0.73, 3.82)

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

<sup>b</sup>Componente de otros criterios de valoración secundarios

\*Criterios de valoración secundarios no incluidos en el criterio de valoración primario  
HR=razón de riesgo (*hazard ratio*); EAC=enfermedad arterial coronaria; IC=intervalo de confianza;

IM=infarto de miocardio; ICC=insuficiencia cardíaca congestiva; CV=cardiovascular; EVP=enfermedad vascular periférica; CABG= injerto de revascularización coronaria (*coronary artery bypass graft*). Los intervalos de confianza para los criterios de valoración secundarios no se ajustaron para comparaciones múltiples

Entre los eventos que constituyeron el criterio de valoración de eficacia principal, el tratamiento con LIPITOR 80 mg/día redujo significativamente el índice de IM no mortal, no relacionado a un procedimiento, y de derrame cerebral mortal y no mortal, pero no el índice de muerte por EAC o de paro cardíaco recuperado (Tabla 5). Entre los criterios de valoración secundarios predefinidos, el tratamiento con LIPITOR 80 mg/día redujo significativamente el índice de revascularización coronaria, angina y hospitalización a causa de insuficiencia cardíaca, pero no el de enfermedad vascular periférica. La reducción en la tasa de ICC con hospitalización sólo se observó en el 8% de los pacientes con historial previo de ICC.

No se observó una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento con respecto a la mortalidad por todas las causas (Tabla 5). Las proporciones de sujetos que sufrieron muerte por causas cardiovasculares, incluidos los componentes de muerte por EAC y derrame cerebral mortal, fueron numéricamente menores en el grupo de tratamiento con LIPITOR 80 mg que en el grupo de LIPITOR 10 mg. Las proporciones de sujetos que sufrieron muerte por causas no cardiovasculares fueron numéricamente mayores en el grupo de tratamiento con LIPITOR 80 mg que en el de LIPITOR 10 mg.

En el estudio IDEAL (*Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering Study*), se comparó el tratamiento con LIPITOR 80 mg/día con el tratamiento con simvastatina 20–40 mg/día en 8,888 sujetos de hasta 80 años de edad con historial de EAC 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 terapia con estatina. En este ensayo prospectivo, aleatorizado, abierto, con evaluación cegada de los criterios de valoración (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 colesterol LDL, CT, 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 criterio de valoración principal, la tasa del primer evento coronario principal (EAC mortal, IM no mortal y paro cardíaco recuperado): 411 (9.3%) en el grupo de LIPITOR 80 mg/día contra 463 (10.4%) en el grupo de simvastatina 20–40 mg/día, HR 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.

#### 14.2 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 la terapia crónica.

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 6.)

**TABLA 6. Relación dosis/respuesta en pacientes con hiperlipidemia primaria (cambio % medio ajustado respecto de los valores basales)<sup>a</sup>**

Dosis	N	CT	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

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

En pacientes con hiperlipoproteinemia tipos IIa y IIb de Fredrickson agrupados de 24 ensayos controlados, las variaciones porcentuales medias (percentiles 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 7).

**TABLA 7. Cambio porcentual medio respecto de los valores basales en el criterio de valoración (ensayos aleatorizados, de doble ciego, de comparador activo)**

Tratamiento (dosis diaria)	N	C-total	C-LDL	Apo B	TG	C-HDL	C-no HDL/ C-HDL
<i>Estudio 1</i>							
LIPITOR 10 mg	707	-27 <sup>a</sup>	-36 <sup>a</sup>	-28 <sup>a</sup>	-17 <sup>a</sup>	+7	-37 <sup>a</sup>
Lovastatina 20 mg	191	-19	-27	-20	-6	+7	-28
IC del 95% p/la dif. <sup>1</sup>		-9.2, -6.5	-10.7, -7.1	-10.0, -6.5	-15.2, -7.1	-1.7, 2.0	-11.1, -7.1
<i>Estudio 2</i>							
LIPITOR 10 mg	222	-25 <sup>a</sup>	-35 <sup>a</sup>	-27 <sup>a</sup>	-17 <sup>a</sup>	+6	-36 <sup>a</sup>
Pravastatina 20 mg	77	-17	-23	-17	-9	+8	-28
IC del 95% p/la dif. <sup>1</sup>		-10.8, -6.1	-14.5, -8.2	-13.4, -7.4	-14.1, -0.7	-4.9, 1.6	-11.5, -4.1
<i>Estudio 3</i>							
LIPITOR 10 mg	132	-29 <sup>a</sup>	-37 <sup>a</sup>	-34 <sup>a</sup>	-23 <sup>a</sup>	+7	-39 <sup>a</sup>
Simvastatina 10 mg	45	-24	-30	-30	-15	+7	-33
IC del 95% p/la dif. <sup>1</sup>		-8.7, -2.7	-10.1, -2.6	-8.0, -1.1	-15.1, -0.7	-4.3, 3.9	-9.6, -1.9

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

<sup>a</sup> Significativamente diferente a la lovastatina, ANCOVA, p ≤ 0.05

<sup>b</sup> Significativamente diferente a la pravastatina, ANCOVA, p ≤ 0.05

<sup>c</sup> Significativamente diferente a la simvastatina, ANCOVA, p ≤ 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 7. La tabla 7 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.

#### 14.3 Hipertrigliceridemia (tipo IV de Fredrickson)

En la siguiente tabla (Tabla 8) 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 8. Pacientes combinados con niveles elevados aislados de TG: mediana (mín., máx.) Cambio porcentual respecto de los valores basales**

	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)

#### 14.4 Disbetalipoproteinemia (tipo III de Fredrickson)

En la siguiente tabla (Tabla 9) 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 9. Estudio abierto cruzado de 16 pacientes con disbetalipoproteinemia (tipo III de Fredrickson)**

	Mediana (mín., máx.) en los valores basales (mg/dL)	Cambio % mediano (mín., máx.)	
		LIPITOR 10 mg	LIPITOR 80mg
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)

#### 14.5 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%.

#### 14.6 Hipercolesterolemia familiar heterocigótica en pacientes pediátricos

En un estudio doble ciego controlado con placebo y seguido de una etapa de diseño abierto, 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 basal de colesterol LDL ≥ 190 mg/dL o 2) un nivel basal 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 80 (57.1%).

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 (véase la Tabla 10).

**TABLA 10. 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 basales en el criterio de valoración en la población con "intención de tratar" (Intention-to-Treat))**

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 ensayos controlados en niños. No se ha establecido la eficacia a largo plazo de la terapia con LIPITOR en la niñez para reducir la morbilidad y la mortalidad en la adultez.

#### 15 REFERENCIAS

<sup>1</sup> National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents, *Pediatrics*. 89(3):495-501. 1992.

#### 16 CÓMO SE SUMINISTRA, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

**Comprimidos de 10 mg:** llevan el código "PD 155" en una cara y "10" en la otra.

NDC 0071-0155-23 frascos de 90

NDC 0071-0155-34 frascos de 5000

NDC 0071-0155-40 10 ampollas x 10 unidades de dosis

**Comprimidos de 20 mg:** llevan el código "PD 156" en una cara y "20" en la otra.

NDC 0071-0156-23 frascos de 90

NDC 0071-0156-40 10 ampollas x 10 unidades de dosis

NDC 0071-0156-94 frascos de 5000

**Comprimidos de 40 mg:** llevan el código "PD 157" en una cara y "40" en la otra.

NDC 0071-0157-23 frascos de 90

NDC 0071-0157-73 frascos de 500

NDC 0071-0157-88 frascos de 2500

NDC 0071-0157-40 10 ampollas x 10 unidades de dosis

**Comprimidos de 80 mg:** llevan el código "PD 158" en una cara y "80" en la otra.  
NDC 0071-0158-23 frascos de 90  
NDC 0071-0158-73 frascos de 500  
NDC 0071-0158-88 frascos de 2500  
NDC 0071-0158-92 8 ampollas x 8 unidades de dosis

#### Almacenamiento

Conserve a temperatura ambiente controlada entre 20 - 25° C (68 - 77° F) [véase USP, Temperatura ambiente controlada].

#### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Los pacientes que toman LIPITOR deben ser informados que el colesterol es una afección crónica y que deben cumplir con la toma del medicamento junto con la dieta recomendada por el NCEP (Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol), un programa de ejercicio regular según sea apropiado y análisis periódicos de un perfil de lípidos en ayunas para determinar si se alcanzan los objetivos.

**Los pacientes deben ser asesorados sobre las sustancias que no deben tomar en forma concomitante con atorvastatina [véase Advertencias y precauciones (5.1)]. También se les debe indicar que deben informar que están tomando LIPITOR a todo otro profesional de la salud que le recete un medicamento nuevo.**

##### 17.1 Dolor muscular

Todos los pacientes que comiencen la terapia con LIPITOR deben ser asesorados sobre el riesgo de miopatía y se les debe indicar que informen de inmediato sobre cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable que sientan. El riesgo de que ocurran estos síntomas aumenta cuando se toman determinados tipos de medicamentos o se consumen grandes cantidades (>1 litro) de jugo de toronja. Deben hablar sobre todos los medicamentos, con receta y sin receta, con su profesional de la salud.

##### 17.2 Enzimas hepáticas

Se recomienda que las pruebas de función hepática se realicen antes y a las 12 semanas siguientes a la iniciación de la terapia y cualquier elevación de la dosis, y periódicamente (por ej.: dos veces al año) de allí en adelante.

##### 17.3 Embarazo

Las mujeres en edad reproductiva deberán ser asesoradas sobre el uso de un método de control de la natalidad eficaz para evitar el embarazo mientras toman LIPITOR. Hable con sus pacientes sobre sus planes de embarazo futuro y dígalos cuándo deben dejar de tomar LIPITOR si están intentando concebir. Se les debe asesorar a las pacientes que si quedan embarazadas, deberán dejar de tomar LIPITOR y llamar a su profesional de la salud.

##### 17.4 Lactancia

Se debe asesorar a las mujeres que están lactando que no deben usar LIPITOR. Los pacientes con un trastorno de lípidos y que están lactando deben ser asesoradas sobre que deben discutir las opciones con su profesional de la salud.

#### Solamente Rx

Fabricado por:  
**Pfizer Ireland Pharmaceuticals**  
Dublín, Irlanda

Distribuido por:



LAB-0021-24.0  
Revisado en junio de 2009

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### Comprimidos LIPITOR® (LIP-i-tor) (atorvastatina cálcica)

Lea la Información para el paciente que viene con LIPITOR antes de comenzar a tomarlo y cada vez que vuelva a surtirlo. Puede contener nueva información. Este prospecto no reemplaza que hable con su médico sobre su afección o tratamiento.

Si tiene dudas sobre LIPITOR, pregúntele a su médico o farmacéutico.

#### ¿Qué es LIPITOR?

LIPITOR es un medicamento que reduce el colesterol en la sangre y que requiere receta médica. Reduce los niveles de C-LDL (colesterol "malo") y los triglicéridos en la sangre. También puede aumentar los niveles de C-HDL (colesterol "bueno"). LIPITOR es para adultos y niños de más de 10 años cuyo colesterol no se pueda reducir solamente con ejercicio y una dieta baja en grasas. LIPITOR puede reducir el riesgo de sufrir ataques cardíacos, derrames cerebrales, ciertos tipos de cirugía cardiovascular y dolores en el pecho en los pacientes que padecen enfermedades cardíacas o con factores de riesgo para desarrollar enfermedades del corazón, como:

- edad, tabaquismo, presión arterial alta, C-HDL bajo, enfermedad del corazón en la familia.

LIPITOR puede reducir el riesgo de sufrir ataques cardíacos o derrames cerebrales en pacientes con diabetes o factores de riesgo como:

- problemas oculares, problemas renales, tabaquismo o presión arterial alta.

LIPITOR comienza a funcionar en alrededor de 2 semanas.

#### ¿Qué es el colesterol?

El colesterol y los triglicéridos son grasas que se producen en el cuerpo. También se encuentran en los alimentos. Necesita tener algo de colesterol para estar saludable, pero si tiene mucho no le hará bien. El colesterol y los triglicéridos pueden obstruir sus vasos sanguíneos. Es especialmente importante reducir su colesterol si padece una enfermedad del corazón, si fuma o tiene

diabetes o presión arterial alta, si tiene edad avanzada o si la enfermedad del corazón comienza temprano en su familia.

#### ¿Quiénes no deben tomar LIPITOR?

No tome LIPITOR si:

- está embarazada o cree que puede estar embarazada o si está planificando quedar embarazada. Lipitor puede dañar a su bebé no nacido. Si queda embarazada, deje de tomar LIPITOR y llame a su médico inmediatamente.
- está lactando. LIPITOR puede pasar a la leche materna y dañar al bebé.
- tiene problemas hepáticos.
- es alérgico a LIPITOR o a cualquiera de sus ingredientes. El ingrediente activo es la atorvastatina. Véase la lista completa de los ingredientes de LIPITOR al final de este prospecto.

LIPITOR no ha sido estudiado en niños de menos de 10 años.

#### Antes de comenzar a tomar LIPITOR

Cuéntele a su médico si:

- tiene dolor o debilidad muscular
- bebe más de dos vasos de alcohol por día
- tiene diabetes
- tiene problema de tiroides
- tiene problemas renales

Algunas medicinas no se deben tomar con LIPITOR. Hable con su médico sobre todas las medicinas que toma, incluidas las medicinas con y sin receta, vitaminas y complementos herbales. LIPITOR y otras determinadas medicinas pueden interactuar causando efectos secundarios graves. Hable especialmente con su médico si usted toma medicinas para:

- su sistema inmunológico
- colesterol
- infecciones
- control de la natalidad
- insuficiencia cardíaca
- VIH o SIDA

Conozca todas las medicinas que toma. Haga una lista con todas las medicinas para mostrarle a su médico y farmacéutico

### ¿Cómo debo tomar LIPITOR?

- Tome LIPITOR exactamente como se lo recete su médico. No cambie la dosis ni deje de tomar LIPITOR sin hablar con su médico. Su médico puede hacer análisis de sangre para controlar los niveles de colesterol durante su tratamiento con LIPITOR. La dosis de LIPITOR puede ser cambiada en base a los resultados de estos análisis de sangre.
- Tome LIPITOR cada día en cualquier momento del día a un mismo horario aproximado todos los días. LIPITOR puede tomarse con o sin alimentos. No separe los comprimidos de LIPITOR antes de tomarlos.
- Su médico debe indicarle que usted inicie una dieta baja en grasas antes de tomar LIPITOR. Siga esta dieta baja en grasas mientras tome LIPITOR.
- Si se olvida de tomar una dosis de LIPITOR, tómela apenas se dé cuenta. No tome LIPITOR si han pasado más de 12 horas desde que no tomó la última dosis. Espere y tome la siguiente dosis a su horario habitual. No tome dos dosis de LIPITOR al mismo tiempo.
- Si toma demasiado LIPITOR o una sobredosis, llame a su médico o al Centro de control de intoxicación de inmediato. O vaya a la sala de emergencias más cercana.

### ¿Qué debo evitar mientras tomo LIPITOR?

- Hable con su médico antes de comenzar a tomar cualquier otra medicina. Esto incluye las medicinas con y sin receta, vitaminas y complementos herbales. LIPITOR y otras determinadas medicinas pueden interactuar causando efectos secundarios graves.
- No quede embarazada. Si queda embarazada, deje de tomar LIPITOR de inmediato y llame a su médico.

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de LIPITOR? LIPITOR puede causar efectos secundarios graves. Estos efectos secundarios pueden ocurrirle sólo a una cantidad reducida de personas. Su médico puede monitorearlo para detectarlos. Estos efectos secundarios generalmente desaparecen al reducir la dosis o al dejar de tomar LIPITOR. Los efectos secundarios graves incluyen:**

- **Problemas musculares.** LIPITOR también puede causar problemas musculares graves que pueden conducir a problemas renales, incluyendo insuficiencia renal. Tiene más posibilidades de tener problemas musculares si está tomando otras determinadas medicinas con LIPITOR.
- **Problemas hepáticos.** LIPITOR puede causar problemas hepáticos. El médico puede hacerle análisis de sangre para controlar su hígado antes de comenzar a tomar LIPITOR y mientras lo está tomando.

### Llame a su médico de inmediato si usted tiene:

- problemas musculares, como debilidad, sensibilidad o dolor que ocurran sin un buen motivo, especialmente si también tiene fiebre o se siente más cansado de lo habitual.
- reacciones alérgicas incluidas inflamación de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta que puedan causar dificultad para respirar o tragar que puedan requerir tratamiento de inmediato.
- náuseas y vómitos.
- orina de color marrón u oscura.
- se siente más cansado de lo habitual.
- su piel y el blanco de los ojos se ponen amarillos.
- dolor de estómago.
- reacciones alérgicas en la piel.

En estudios clínicos, se informaron los siguientes efectos secundarios comunes en pacientes que tomaban LIPITOR: diarrea, malestar estomacal, dolores musculares y en las articulaciones, así como alteraciones en los resultados de algunos análisis de sangre de laboratorio.

Se han informado los siguientes efectos secundarios adicionales con LIPITOR: cansancio y problemas en tendones.

Hable con su médico o farmacéutico si tiene efectos secundarios que le molestan o que no desaparecen.

Estos no son todos los efectos secundarios de LIPITOR. Pídale a su médico o farmacéutico una lista completa.

### ¿Dónde conservo LIPITOR?

- Conserve LIPITOR a temperatura ambiente, 68 a 77° F (20 a 25° C).
- No conserve medicinas que estén vencidas o que ya no necesite más.
- **Conserve LIPITOR y todas las medicinas fuera del alcance de los niños.** Asegúrese de que si desecha una medicina, quede fuera del alcance de los niños.

### Información general acerca de LIPITOR

A veces se recetan medicinas para condiciones que no se mencionan en los prospectos de información para pacientes. No use LIPITOR para una condición para la que no fue recetado. No dé LIPITOR a otras personas, aunque tengan su mismo problema. Puede perjudicarlos.

Este prospecto resume la información más importante sobre LIPITOR. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede pedirle a su médico o farmacéutico información sobre LIPITOR que está escrita para profesionales de la salud. O puede visitar el sitio Web de LIPITOR en [www.lipitor.com](http://www.lipitor.com).

### ¿Cuáles son los ingredientes de LIPITOR?

**Ingrediente activo:** Atorvastatina cálcica

**Ingredientes inactivos:** carbonato de calcio, USP; cera de candelilla, FCC; croscarmelosa sódica, NF; hidroxipropilcelulosa, NF; lactosa monohidrato, NF; estearato de magnesio, NF; celulosa microcristalina, NF; Opadry White YS-1-7040 (hipromelosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio); polisorbato 80, NF; simeticona emulsionada.

### Solamente Rx

Distribuido por:  
 **Parke-Davis**  
Una División de Pfizer Inc, NY, NY 10017

**Fabricado por:**  
**Pfizer Ireland Pharmaceuticals**  
**Dublín, Irlanda**

**LAB-0348-4.0 junio de 2009**