

Raros informes de anomalías congénitas se han recibido después de la exposición intrauterina a los inhibidores HMG-CoA reductasa. Hubo un informe de deformidad ósea congénita severa, fistula traqueoesofágica y ausencia del ano (Asociación VATER) en un bebé nacido de una mujer que tomó lovastatin con sulfato de dextrotransferrina durante el primer trimestre del embarazo. *Lipitor*® debe administrarse a mujeres en edad fértil sólo cuando tales pacientes tienen muy pocas posibilidades de concebir y cuando se les ha informado de los peligros que corren. Si la mujer queda embarazada mientras está tomando *Lipitor*®, este se debe interrumpir y nuevamente se le debe advertir a la paciente sobre los posibles peligros para el feto. **Madres en período de lactancia.** Las crías de ratas en período de lactancia tuvieron niveles de droga en el plasma y en el hígado de 50% y 40%, respectivamente, de la que posee la leche de la madre. A causa de las posibles reacciones adversas en infantes en período de lactancia, las mujeres que toman *Lipitor*® no deben amamantar (ver **Contraindicaciones**).

Uso pediátrico. La experiencia del tratamiento en niños se limita a las dosis de *Lipitor*® hasta 80 mg durante 1 año en 8 pacientes pediátricos con hipercolesterolemia homocigota familiar (FH). Anormalidades no clínicas o bioquímicas se informaron en estos pacientes. Ninguno de estos pacientes tenía menos de 9 años de edad. **Uso en ancianos.** La seguridad y eficacia de atorvastatina cristalina (10 - 80 mg) en pacientes gerentes (≥ 65 años de edad) se evaluó en el estudio ACCESS. En la semana 54 de este estudio abierto, 1958 pacientes iniciaron la terapia con 10 mg de atorvastatina cristalina. De estos, 835 eran ancianos (≥ 65 años de edad) y 1123 no eran ancianos. El cambio medio en el C-LDL basal después de 6 semanas de tratamiento con atorvastatina cristalina 10 mg fue -38,2% en los pacientes ancianos contra -34,6% en el grupo de pacientes no ancianos. Los porcentajes de interrupción debido a eventos adversos fueron similares entre los dos grupos de etarios. No hubo diferencias en la presencia de anomalías de laboratorio clínicamente relevantes entre los dos grupos etarios.

Reacciones adversas: *Lipitor*® generalmente es bien tolerado. Las reacciones adversas han sido usualmente leves a moderadas y pasajeras. En estudios clínicos controlados de 2502 pacientes, < 2% de pacientes debieron interrumpir el tratamiento debido a experiencias adversas atribuidas a atorvastatina cristalina. Los fenómenos adversos más frecuentes que se consideran relacionados con atorvastatina cristalina fueron constipación, flatulencias, dispepsia y dolor abdominal. En el estudio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) que incluyó 10,305 participantes tratados con *Lipitor*® 10 mg por día (n = 5,168) o placebo (n = 5,137), la seguridad y el perfil de tolerancia del grupo tratado con *Lipitor*® fue comparable con el del grupo tratado con placebo durante un seguimiento promedio de 3,3 años.

Reacciones clínicas adversas: Las experiencias adversas informadas en ≥ 2% de los pacientes en estudios clínicos de atorvastatina cristalina controlados contra placebo, sin reparar en la evaluación causal, se muestran en la Tabla 6.

TABLA 6. Fenómenos adversos en estudios con placebo controlado (% de pacientes).

Sistema del Cuerpo/Evento Adverso	Placebo N = 270	Atorvastatina cristalina 10 mg N = 863	Atorvastatina cristalina 20 mg N = 36	Atorvastatina cristalina 40 mg N = 79	Atorvastatina cristalina 80 mg N = 94
Cuerpo en General					
Infección	10,0	10,3	2,8	10,1	7,4
Dolor de cabeza	7,0	5,4	16,7	2,5	7,4
Lesión accidental	3,7	4,2	0,0	1,3	3,2
Gripe	1,9	2,2	0,0	2,5	3,2
Dolor Abdominal	0,7	2,8	0,0	3,8	2,1
Dolor de espalda	3,0	2,8	0,0	3,8	1,1
Reacción Alérgica	2,6	0,9	2,8	1,3	0,0
Astenia	1,9	2,2	0,0	3,8	0,0
Sistema Digestivo					
Constipación	1,8	2,1	0,0	2,5	1,1
Diarrea	1,5	2,7	0,0	3,8	5,3
Dispepsia	4,1	2,3	2,8	1,3	2,1
Flatulencias	3,3	2,1	2,8	1,3	1,1
Sistema Respiratorio					
Sinusitis	2,6	2,8	0,0	2,5	6,4
Faringitis	1,5	2,5	0,0	1,3	2,1
Piel y Apéndices					
Rash	0,7	3,9	2,8	3,8	1,1
Sistema Musculo-Esquelético					
Artralgia	1,5	2,0	0,0	5,1	0,0
Mialgia	1,1	3,2	5,6	1,3	0,0

Los siguientes fenómenos adversos fueron informados, independientemente de las evaluaciones de causalidad en pacientes tratados con atorvastatina cristalina en ensayos clínicos. Los eventos escritos en letra cursiva aparecieron en ≥ 2% de los pacientes y los eventos escritos con letra simple ocurrieron en < 2% de los pacientes. **Cuerpo en general:** dolor de pecho, edema facial, fiebre, rigidez del cuello, malestar, reacción de fotosensibilidad, edema en general.

Sistema digestivo: náuseas, gastroenteritis, pruebas anormales de las funciones del hígado, colitis, vómito, gastritis, sequedad bucal, hemorragia rectal, esofagitis, eructos, glositis, úlceras en la boca, anorexia, aumento de apetito, estomatitis, cólico biliar, queilitis, úlcera duodenal, distagia, enteritis, melena, hemorragia intestinal, úlcera estomacal, tenesmo, estomatitis ulcerosa, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática.

Sistema respiratorio: bronquitis, rinitis, neumonía, disnea, asma, epistaxis. **Sistema nervioso:** insomnio, mareos, parestesia, somnolencia, amnesia, sueño anormal, libido disminuida, labilidad, falta de coordinación, neuropatía periférica, tortícolis, parálisis facial, hiperpinesia, depresión, hipoestesia, hipertonía.

Sistema musculoesquelético: artritis, calambres en las piernas, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contractura tendinosa, miositis. **Piel y apéndices:** prurito, dermatitis, alopecia, piel seca, sudor, acné, urticaria, eczema, seborrea, úlceras de piel.

Sistema urogenital: infección del tracto urinario, alteración de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, cálculos renales, nocturia, epididimitis, enfermedad fibroquística, hemorragia vaginal, albuminuria, agrandamiento del pecho, melorragia, nefritis, incontinencia urinaria, retención urinaria, urgencia urinaria, eyaculación anormal, hemorragia uterina.

Sentidos especiales: ambliopía, tinnitus, sequedad ocular, alteración de la refracción, hemorragia ocular, sordera, glaucoma, parosmia, pérdida del sabor, trastornos del sabor.

Sistema cardiovascular: palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, hipotensión postural, flebitis, arritmias, angina de pecho, hipertensión. **Alteraciones nutricionales y metabólicas:** edema periférico, hiperglucemia, creatina fosfoquinasa elevada, gota, aumento de peso, hipoglucemia.

Sistema héptico linfático: equimosis, anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, ptequeus.

Experiencia posterior a la comercialización
Los eventos adversos asociados con el tratamiento con *Lipitor*® que han sido informados a partir de la introducción en el mercado y que no están enumerados anteriormente, sin reparar en las evaluaciones de causalidad incluyen los siguientes: anafilaxia, edema angioneurótico, rashs bullosos (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens - Johnson y necrólisis epidérmica tóxica y rabdomiolisis).

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

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

Condiciones de conservación y almacenamiento: Mantener a temperatura ambiente controlada entre 20° C y 25° C. **Mantener fuera del alcance de los niños.** **No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

Presentaciones: *Lipitor*® 10 mg y *Lipitor*® 20 mg: se presenta en envases que contienen 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos. *Lipitor*® 40 mg y *Lipitor*® 80 mg: se presenta en envases que contienen 30 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N° 46.141.

Lipitor® 10 mg, *Lipitor*® 20 mg, *Lipitor*® 40 mg;

Elaborado por Gödecke A.G., Freiburg, Alemania.

Lipitor® 80 mg: Industria estadounidense

Importado, distribuido y comercializado por Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

Sanabria 2353. Cuidad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Isaac J. Nisenbaum. Farmacéutico.

Marca de Pfizer Ireland Pharmaceuticals.

Ultima revisión: Agosto / 2005
53302-01 1-dil-w

Bajo Licencia W.L.
PARKE-DAVIS

ELEA
447 192



Lipitor® 10 mg Lipitor® 20 mg Lipitor® 40 mg Atorvastatina Cristalina Tipo I

Comprimidos recubiertos

Industria Alemana Venta bajo receta

Lipitor® 80 mg Atorvastatina Cristalina Tipo I

Comprimidos recubiertos

Industria Estadounidense Venta bajo receta

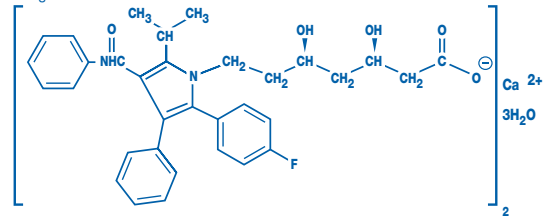
Fórmulas cualicuantitativas:
Cada comprimido recubierto de Lipitor® 10 mg contiene: atorvastatina cálcica cristalina 10,85 mg. Excipientes: carbonato de calcio 33 mg; celulosa microcristalina 60 mg; lactosa monohidrato 32,80 mg; croscarmelosa sódica 9 mg; polisorbato 80 0,60 mg; hidroxipropilcelulosa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

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

Cada comprimido recubierto de Lipitor® 40 mg contiene: atorvastatina cálcica cristalina 43,38 mg. Excipientes: carbonato de calcio 132 mg; celulosa microcristalina 240 mg; lactosa monohidrato 131,22 mg; croscarmelosa sódica 36 mg; polisorbato 80 2,40 mg; hidroxipropilcelulosa 12 mg; estearato de magnesio 3 mg; simeticona emulsionada 0,12 mg; cera candelilla 0,32 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 11,822 mg; polietilenglicol 8000 3,379 mg; dióxido de titanio 0,340 mg; talco 2,339 mg.

Cada comprimido recubierto de Lipitor® 80 mg contiene: atorvastatina cálcica cristalina 86,76 mg. Excipientes: carbonato de calcio 264 mg; celulosa microcristalina 480 mg; lactosa monohidrato 262,44 mg; croscarmelosa sódica 72 mg; polisorbato 80 4,80 mg; hidroxipropilcelulosa 24 mg; estearato de magnesio 6 mg. Capa de recubrimiento: simeticona emulsión 0,24 mg; opadry white YS-1-7040-A 35,76 mg.

Descripción: *Lipitor*® (atorvastatina cálcica cristalina) es un agente sintético que reduce los lípidos. Atorvastatina cristalina es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG - CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG - CoA en mevalonato, un paso temprano y velocidad-limitante de la biosíntesis del colesterol. Atorvastatina cálcica cristalina es [R-(R*, R*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-ácido heptanoico, sal cálcica (2:1) trihidrato. La fórmula empírica de atorvastatina cálcica cristalina es (C₃₃H₃₄FN₂O₂)₂Ca•3H₂O y su peso molecular es 1209,42. Su fórmula estructural es la siguiente:



Atorvastatina cálcica cristalina es un polvo cristalino blanco o de color que es insoluble en soluciones acuosas de un pH 4 y menores. Atorvastatina cálcica crista-

lina es muy ligeramente soluble en agua destilada pH 7,4 bufer fosfato y acetoni-trio, ligeramente soluble en etanol y libremente soluble en metanol.

Indicaciones: *Lipitor*® está indicado:

- como un complemento de la dieta para reducir los niveles elevados de colesterol total (C-Total), colesterol LDL (C-LDL), apo B y los niveles de triglicéridos (TG) y para aumentar el colesterol HDL (C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (*Fredrickson* Tipo IIa y IIb);
- como un complemento de la dieta para el tratamiento de pacientes con niveles séricos elevados de triglicéridos (TG) (*Fredrickson* Tipo IV);
- para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia (*Fredrickson* Tipo III) que no respondieron adecuadamente a la dieta;
- para reducir el C-Total y el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como un complemento de otros tratamientos para reducir los lípidos (por ej. atéresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles. La terapia con agentes que alteran los lípidos debe considerarse como parte de una intervención de factores de riesgo múltiples en individuos con elevado riesgo de contraer enfermedad vascular aterosclerosis debida a la hipercolesterolemia. Una dieta restringida en grasas y colesterol debe complementarse con agentes que alteran los lípidos sólo cuando no se alcanzan los efectos necesarios con la dieta y otras medidas no farmacológicas (ver National Cholesterol Education Program (NCEP) Guidelines (Pautas del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol), resumido en la Tabla 5).

TABLA 5. Pautas para el tratamiento del NCEP: metas de C-LDL y niveles para el empleo de los cambios terapéuticos del estilo de vida y la terapia con drogas en diferentes categorías de riesgo.

Categoría de Riesgo	Metas del LDL (mg/dL)	Nivel de LDL en el cual se deben iniciar cambios Terapéuticos del Estilo de Vida (mg/dL)	Nivel de LDL en el cual se debe considerar la Terapia con drogas. (mg/dL)
Riesgo EC ^a o EC Equivalente (riesgo a 10 años >20%)	< 100	≥ 100	≥ 130 (100 - 129: droga opcional) ^b
2 o más Factores de Riesgo (riesgo a 10 años ≤20%)	< 130	≥ 130	Riesgo a 10 años 10% - 20%: ≥ 130 Riesgo a 10 años < 10%: ≥ 160
0 - 1 Factor ^c de Riesgo	< 160	≥ 160	≥ 190 (160 - 189: Tratamiento con Drogas es Opcional para Disminuir el LDL)

^a EC, Enfermedad Coronaria.
^b Algunas autoridades recomendaron el uso de drogas que disminuyen el LDL en esta categoría si no se puede lograr un nivel de LDL < 100 mg/dL por medio de cambios terapéuticos de estilos de vida. Otros prefieren el uso de drogas que principalmente modifican los triglicéridos y el C-HDL, por ej., ácido nicotínico o fibratos. El juicio clínico también puede sugerir una terapia con drogas diferidas en esta subcategoría.
^c Casi todas las personas con 0 - 1 factores de riesgo tienen un riesgo a 10 años < 10%; de este modo, la evaluación del riesgo a 10 años en personas con 0 - 1 factores de riesgo no es considerado necesario.

Debido de que la meta de C-LDL se ha logrado, si los triglicéridos son aún ≥ 200 mg/dL, el C-no HDL (C-Total menos el C-HDL) se convierte en un objetivo secundario de la terapia. Las metas de C - no HDL se establecen 30 mg/dL más altas que las metas de C-LDL para cada categoría de riesgo.

Cuando un individuo es internado por un evento coronario agudo, si el nivel de colesterol LDL es > 130 mg/dL (NCEP-ATP), se puede considerar el inicio de la administración de medicamentos.

Antes de iniciar un tratamiento con *Lipitor*®, se deben excluir las causas secundarias de hipercolesterolemia (por ej., diabetes mellitus mal controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, otros tratamientos medicamentosos y alcoholismo) y se debe realizar un perfil de lípidos para medir el C-Total, el C-LDL, el C-HDL y los TG. Para los pacientes con TG < 400 mg/dL (< 4,5 mmol/L), el C-LDL puede estimarse usando la siguiente ecuación: C-LDL = C-Total - (0,20 x [TG] + C-HDL). Para los niveles de TG > 400 mg/dL (> 4,5 mmol/L), esta ecuación resulta menos precisa y las concentraciones de C-LDL deben determinarse por medio de ultracentrifugación. *Lipitor*® no se ha estudiado en condiciones donde la mayor anomalía de lípidos-proteínas es la elevación de quilomicrones (*Fredrickson* Tipos I y V).

Prevención de complicaciones cardiovasculares: En pacientes sin enfermedad cardiovascular clínicamente evidente y/o dislipidemia, pero con tres o más factores de riesgo para enfermedad coronaria tales como edad mayor de 55 años, tabaquismo, hipertensión, colesterol HDL bajo, o una historia familiar de enfermedad coronaria precoz, atorvastatina está indicada para:
- reducir el riesgo de evento coronario fatal, infarto no fatal
- reducir el riesgo de los procedimientos de revascularización y de angina de pecho

Propiedades farmacológicas:
Acción Farmacológica
Mecanismos de acción: atorvastatina cristalina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG - CoA reductasa, la enzima que limita la velocidad de conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A en mevalonato, un precursor de los esteroleos, incluido el colesterol. El colesterol y los triglicéridos circulan a través del flujo sanguíneo como parte de complejos de lipoproteínas. Mediante la ultracentrifugación, estos complejos se dividen en fracciones de HDL (lipoproteínas de alta densidad), IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), LDL

(lipoproteínas de baja densidad), y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Los triglicéridos (TG) y el colesterol en el hígado son incorporados a la VLDL y son liberados en el plasma para distribuirse en los tejidos periféricos. La LDL se forma de la VLDL y es catabolizada principalmente a través del receptor LDL de alta afinidad. Los estudios clínicos y patológicos muestran que los elevados niveles plasmáticos del colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL) y apolipoproteína B (apo B) promueven la aterosclerosis en humanos y son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, mientras que los niveles de C - HDL se asocian con una disminución de riesgo cardiovascular.

En animales, *Lipitor* reduce los niveles de colesterol en el plasma y los niveles de lipoproteínas al inhibir la HMG-CoA reductasa y la síntesis del colesterol en el hígado y al aumentar el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular para aumentar la captación y catabolismo de LDL. *Lipitor* también reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. *Lipitor* reduce el C-LDL en algunos pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (FH), una población que raramente responde a otro u otros medicamentos para reducir los lípidos.

Varios estudios clínicos han demostrado que los niveles elevados de C-total, C-LDL y apo B (un complejo de membrana para el C-LDL) promueven la aterosclerosis en humanos. Asimismo, los niveles reducidos de C-HDL (y su complejo de transporte, apo A) se asocian con el desarrollo de aterosclerosis. Las investigaciones epidemiológicas han establecido que la mortalidad y la morbilidad cardiovascular varían directamente según el nivel de C-total y C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL. *Lipitor* reduce el C-total y C-LDL y apo B en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota (FH), formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta. *Lipitor* también reduce el C-VLDL y TG y produce aumentos variables de C-HDL y apolipoproteína A-1. *Lipitor* reduce el C-total, C-LDL, C-VLDL, apo B, TG y C-no-HDL y aumenta el C-HDL en pacientes con hipertriglicéridemia aislada. *Lipitor* reduce el C-IDL (colesterol de lipoproteínas de densidad intermedia) en pacientes con disbetalipoproteinemia.

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

Farmacodinamia

Atorvastatina cristalina, así como también algunos de sus metabolitos, son farmacológicamente activos en el hombre. El hígado es el primer sitio de acción y el principal lugar de síntesis del colesterol y de depuración del LDL. La dosificación del medicamento se asocia mejor con la reducción del colesterol LDL que la concentración sistémica del medicamento. La individualización de la dosis de la droga debe basarse en la respuesta terapéutica (ver **Posología / Dosificación - Modo de administración**).

Farmacocinética

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

Distribución: el volumen medio de distribución de atorvastatina cristalina es de aproximadamente 381 litros. Atorvastatina cristalina se une ≥ 98% a las proteínas del plasma. La relación sangre/plasma de aproximadamente 0,25 indica una pobre penetración de la droga en los glóbulos rojos. Sobre la base de las observaciones en ratas, atorvastatina cristalina parece ser secretado en la leche materna. (ver **Contraindicaciones**, embarazo y lactancia y **Precauciones**, mujeres en período de lactancia).

Metabolismo: atorvastatina cristalina es extensamente metabolizada a derivados orto- y parahidroxilados y varios productos de beta–oxidación. La inhibición *in vitro* de HMG–CoA reductasa por los metabolitos orto- y parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatina cristalina. 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 atorvastatina cristalina, de acuerdo con los aumentos de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cristalina en el hombre después de una administración conjunta con eritromicina, un conocido inhibidor de esta isoenzima (ver **Precauciones**, Interacciones de la droga). En animales, el ortohidroximetabolito es posteriormente glucuronizado.

Eliminación: atorvastatina cristalina y sus metabolitos son eliminados principalmente en bilis después de su metabolismo hepático y/o extrahepático, sin embargo, la droga no parece sufrir recirculación enterohepática. La vida media de eliminación plasmática de atorvastatina cristalina en el hombre es de aproximadamente 14 horas, pero la vida media de la actividad inhibitoria sobre HMG–CoA reductasa es 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos. Menos del 2% de una dosis de atorvastatina cristalina se recupera en la orina después de la

administración oral.

Poblaciones especiales

Geriatría: las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cristalina son mayores (aproximadamente 40% para la C_{max} y 30% para la AUC) en individuos mayores sanos (edad ≥ 65 años) que en adultos jóvenes. Los datos clínicos indican un grado mayor de disminución del LDL con cualquier dosis de la droga en la población de pacientes mayores en comparación con los adultos jóvenes (ver **Precauciones**; uso en ancianos). *Pediatría:* no se dispone de estudios farmacocinéticos en población pediátrica. *Sexo:* las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cristalina en mujeres difieren en comparación a las observadas en los hombres (aproximadamente 20% mayores para la C_{max} y 10% menores para la AUC); sin embargo, no hay diferencias clínicamente significativas en la reducción del C–LDL con *Lipitor* entre hombres y mujeres. *Insuficiencia renal:* la enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cristalina o la disminución del C–LDL; por lo que no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver **Posología / Dosificación - Modo de administración**). *Hemodiálisis:* aunque no se han realizado estudios en pacientes con enfermedad renal terminal, la hemodiálisis no aumenta significativamente la depuración de atorvastatina cristalina debido a que la droga se encuentra extensamente unida a las proteínas plasmáticas. *Insuficiencia hepática:* las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cristalina aumentan notablemente en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica. La C_{max} y la AUC son cuatro veces mayores en pacientes con enfermedad Childs–Pugh A. En pacientes con la enfermedad Childs–Pugh B la C_{max} aumenta aproximadamente 16 veces y la AUC aumenta 11 veces (ver **Contraindicaciones**).

Posología / Dosificación - Modo de administración:

El paciente debe realizar una dieta estándar para disminuir el colesterol antes de recibir *Lipitor* y la deberá continuar durante el tratamiento con *Lipitor*.

Hipercolesterolemia (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (Fredrickson Tipo Ila y I Ib):

La dosis inicial recomendada de *Lipitor* es 10 a 20 mg una vez al día. Los pacientes que requieren una reducción más grande en el C-LDL (más de 45%) pueden comenzar el tratamiento con 40 mg una vez al día. El rango de dosificación de *Lipitor* es de 10 a 80 mg una vez al día. *Lipitor* puede administrarse como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos. La dosis inicial y la dosis de mantenimiento de *Lipitor* deben individualizarse de acuerdo con las características del paciente tales como los objetivos de la terapia y las respuestas (ver NCEP National Cholesterol Education Program Guidelines (Pautas para el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol), resumido en la Tabla 5).

Después del inicio y/o titulación de *Lipitor*, los niveles de lípidos deben analizarse dentro de las 2 a 4 semanas y se debe ajustar la dosis. Dado que la meta del tratamiento es disminuir el C–LDL, el NCEP recomienda que los niveles de C–LDL se usen para iniciar y evaluar la respuesta del tratamiento. Sólo si no se encuentran disponibles los niveles de C–LDL, el C–Total debe usarse para monitorear la terapia. **Hipercolesterolemia homocigota familiar:** la dosis de *Lipitor* en pacientes con hipercolesterolemia homocigota familiar es de 10 a 80 mg una vez al día. *Lipitor* puede ser administrado como un complemento a otros tratamientos para reducir el colesterol (por ej. aféresis de LDL) en estos pacientes o si tales tratamientos no estuvieran disponibles.

Terapia concomitante: atorvastatina cristalina puede usarse en combinación con una resina captadora de ácidos biliares para obtener un efecto aditivo. La combinación de los inhibidores HMG–CoA reductasa con fibratos, generalmente debe ser evitada (ver **Advertencias**, musculosquelético y **Precauciones**, interacción con otras drogas).

Dosis en pacientes con insuficiencia renal: la enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción de colesterol LDL por atorvastatina cristalina; por lo que el ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal no es necesario (ver **Propiedades farmacológicas**, farmacocinético).

Contraindicaciones:

Lipitor se encuentra contraindicado en pacientes con:

- Enfermedad hepática activa o niveles persistentemente elevados de transaminasas séricas;
- Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

Embarazo y lactancia: la aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de los drogas para reducir los lípidos durante el embarazo no debería provocar de-masiado impacto en los resultados de una terapia de hipercolesterolemia a largo plazo. El colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son componentes esenciales para el desarrollo fetal (incluyendo la síntesis de esteroides y de las membranas celulares). Dado que los inhibidores de HMG–CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas que derivan del colesterol, estas drogas pueden causar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. Por lo tanto, los inhibidores de HMG–CoA reductasa están contraindicados durante el embarazo y la lactancia. **ATORVASTATINA CRISTALINA DEBE SER ADMINISTRADO A MUJERES EN EDAD FÉRTIL SÓLO CUANDO TALES PACIENTES TENGAN MUY POCAS PROBABILIDADES DE QUEDAR EMBARAZADAS Y HAYAN SIDO INFORMADAS DE LOS RIESGOS POTENCIALES.** Si la paciente queda embarazada mientras está tomando esta droga, la terapia debe interrumpirse y se le debe informar a la paciente sobre los riesgos potenciales que corre el feto.

Advertencias:

Distensión hepática: los inhibidores de HMG–CoA reductasa, al igual que algunas otras terapias para reducir el colesterol, se han asociado con las anomalidades bioquímicas de la función hepática. Las elevaciones persistentes de las transaminasas séricas (> 3 veces el límite superior de la normal [LSN] que ocurrieron en 2 o más ocasiones) aparecieron en el 0,7% de los pacientes que recibieron atorvastatina cristalina en ensayos clínicos. La incidencia de estas

anormalidades fue de 0,2%, 0,6% y 2,3% para 10, 20, 40 y 80 mg respectivamente.

En los ensayos clínicos un paciente desarrolló ictericia. Los aumentos en las pruebas de función hepática en otros pacientes no se asociaron con ictericia ni con otros signos ni síntomas clínicos. Cuando se disminuyó la dosis, se interrumpió o discontinuó la droga, los niveles de transaminasas volvieron a los valores del pre-tratamiento o similares sin secuelas. Dieciocho de 30 pacientes con elevaciones persistentes de las pruebas de función hepática, continuaron el tratamiento con una dosis reducida de atorvastatina cristalina.

Se recomienda que las pruebas de la función hepática se realicen antes y a las 12 semanas después de la iniciación de la terapia y antes de cualquier incremento de la dosis y periódicamente después de la misma (por ej. cada 6 meses). Los cambios de los enzimas hepáticas ocurren en los primeros 3 meses del tratamiento con atorvastatina cristalina. Los pacientes que desarrollan un aumento de los niveles de transaminasas deben ser monitoreados hasta que se resuelvan las anomalidades. Si un aumento en ALT o AST > 3 veces LSN persiste, se recomienda una reducción de la dosis o el abandono de atorvastatina cristalina. Atorvastatina cristalina debe usarse con cuidado en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o poseen antecedentes de enfermedades hepáticas. La enfermedad hepática activa o las elevaciones de transaminasas inexplicables son contraindicaciones para el uso de atorvastatina cristalina (ver **Contraindicaciones**).

Músculoquelético: al igual que con otras drogas, se han informado raros casos de rabdomiolisis con falla renal aguda secundaria a mioglobinuria. Se ha informado mialgia sin complicaciones en pacientes tratados con atorvastatina cristalina (ver **Reacciones adversas**). La existencia de miopatía, definida como dolor muscular o debilidad muscular junto con aumentos en los valores de la creatina fosfoquinasa (CPK) >10 veces LSN, debe considerarse en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad y/o marcada elevación de CPK. Se le debe advertir a los pacientes que deben informar de inmediato dolores musculares inexplicables, sensibilidad o debilidad, particularmente si son acompañados de malestar o fiebre. La terapia con atorvastatina cristalina debe interrumpirse si los niveles elevados de CPK persisten o se sospecha o diagnostica miopatía.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrico, eritromicina, niacina o antifúngicos azólicos. Los médicos que piensen utilizar un tratamiento combinado con atorvastatina cristalina y derivados del ácido fibrico, eritromicina, drogas inmunosupresoras, antifúngicos azólicos o dosis de niacina reductoras de lípidos deben evaluar los posibles beneficios y riesgos y deben monitorear a los pacientes cuidadosamente en búsqueda de signos o síntomas de dolor muscular, sensibilidad o debilidad, particularmente durante los primeros meses de la terapia y durante cualquiera de los períodos de titulación o aumento de dosis. Las determinaciones periódicas de creatina fosfoquinasa (CPK) pueden considerarse en tales situaciones, aunque no hay seguridad de que tal monitoreo prevenga la aparición de miopatía severa.

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

Precauciones:

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

Información a pacientes. Se le debe advertir a los pacientes que deben informar de inmediato dolores musculares inexplicables, sensibilidad o debilidad, particularmente si son acompañados de malestar o fiebre.

Interacción con otras drogas. El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrico, niacina (ácido nicotínico), eritromicina o antifúngicos azólicos (ver **Advertencias**, musculosquelético). **Antiácidos.** Cuando atorvastatina cristalina e hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio en suspensión se administraron en forma conjunta, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cristalina disminuyeron aproximadamente un 35%. Sin embargo, no se alteró la reducción del C - LDL.

Antipirina. Dado que atorvastatina cristalina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con otras drogas que se metabolizan a través de las mismas isoenzimas del citocromo.

Colestipol. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cristalina disminuyen aproximadamente un 25% cuando se administran en forma conjunta colestipol y atorvastatina cristalina. Sin embargo, la reducción del C - LDL fue mayor cuando se administró en forma conjunta colestipol y atorvastatina cristalina que cuando cualquiera de los drogas se administró sola.

Cimetidina. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cristalina y la reducción del C - LDL no se alteraron con la administración en forma conjunta de cimetidina. **Digoxina.** Cuando se administraron en forma conjunta dosis múltiples de atorvastatina cristalina y digoxina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en un es-to debe aumentar aproximadamente un 20%. Los pacientes que toman digoxina deben monitorearse en forma apropiada.

Eritromicina. En individuos sanos, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cristalina aumentaron aproximadamente un 40% con la administración en forma conjunta de atorvastatina cristalina y eritromicina, un conocido inhibidor del citocromo P450 3A4 (ver **Advertencias**, musculosquelético).

Anticonceptivos orales. La administración en forma conjunta de atorvastatina cristalina y un anticonceptivo oral aumentaron los valores de AUC para noretindrona y etinil estradiol en aproximadamente un 30% y un 20%. Estos incrementos deben

ser considerados al seleccionar el anticonceptivo oral para una mujer que está recibiendo atorvastatina cristalina.

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

Función endocrina. Los inhibidores HMG–CoA reductasa interfieren con la síntesis del colesterol y teóricamente pueden atenuar la producción de esteroides adrenales y/o gonadales. Los estudios clínicos han mostrado que atorvastatina cristalina no reduce la concentración plasmática basal de cortisol o la reserva adrenal.

No se ha estudiado en un número adecuado de pacientes, los efectos de los inhibidores HMG–CoA reductasa sobre la fertilidad masculina. Se desconocen, si hubiere, los efectos sobre el axis gonadal pituitario en mujeres premenopáusicas. Se debe tener cuidado si un inhibidor HMG–CoA reductasa se administra en forma concomitante con drogas que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas, tales como ketoconazol, espirolactona y cimetidina.

Toxicidad SNC (Sistema Nervioso Central). Se observó hemorragia cerebral en un perro hembra tratado durante 3 meses con 120 mg/kg diarios. La hemorragia y la vacuolación del nervio óptico se observaron en otro perro hembra que fue sacrificado en condiciones moribundas después de 11 semanas luego de aumentar la dosis hasta 280 mg/kg diarios. La dosis de 120 mg/kg dio como resultado una exposición sistémica de aproximadamente 16 veces la concentración plasmática en el hombre en el área bajo la curva (AUC, 0 - 24 horas), basado en una dosis humana máxima de 80 mg diarios. Se observó una convulsión tónica en dos perros macho (uno tratado con 10 mg/kg diarios y el otro con 120 mg/kg diarios) en un estudio de dos años. En ratones no se han observado lesiones en el SNC (Sistema Nervioso Central) después de un tratamiento crónico de hasta 2 años con dosis de hasta 400 mg/kg diarios, o en ratas con dosis de hasta 100 mg/kg diarios. Estas dosis fueron de 6 a 11 veces (ratón) y 8 a 16 veces (rata) la AUC (0 - 24) humana basada en la dosis humana máxima recomendada de 80 mg diarios.

Lesiones vasculares del SNC (Sistema Nervioso Central), caracterizadas por hemorragias perivasculares, edema e infiltración celular mononuclear de espacios perivasculares, se han observado en perros tratados con otros agentes de esta clase. Una droga químicamente similar en esta clase produjo degeneración nerviosa óptica (degeneración walleriana de fibras refinoglicoladas) en perros clínicamente normales en un modo dosis dependiente con una dosis que produce niveles plasmáticos de la droga alrededor de 30 veces más altos que el nivel medio de la droga en humanos que tomaron la dosis recomendada más alta.

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

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

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

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

Embarazo. Categoría X de embarazo. (Ver Contraindicaciones).

No se ha establecido la seguridad en las mujeres embarazadas. Atorvastatina cristalina cruza la placenta de la rata y alcanza un nivel en el hígado fetal equivalente al del plasma materno. Atorvastatina cristalina no fue teratogénica en ratas con dosis de hasta 300 mg/kg diarios o en conejos con dosis de hasta 100 mg/kg diarios. Estas dosis dieron como resultado dosis múltiples de alrededor de 30 veces (ratas) o 20 veces (conejos) la exposición en el hombre basada en el área de superficie (mg/m²).

En un estudio en ratas a las que se les dieron 20, 100 o 225 mg/kg diarios, desde el 7° día de gestación hasta el día 21 de lactancia (destete), hubo una disminución de la supervivencia de las crías en el nacimiento, neonatos, destete y madurez en las crías de las madres con dosis de 225 mg/kg diarios. El peso corporal disminuyó los días 4 y 21 en las crías de madres con dosis de 100 mg/kg diarios; el peso corporal de la cría disminuyó en el nacimiento los días 4, 21 y 91 con dosis de 225 mg/kg diarios. El desarrollo de la cría se retrasó (el funcionamiento rotar con 100 mg/kg diarios y el sobresalto acústico con 225 mg/kg diarios), desprendimiento pinal y ojos abiertos con 225 mg/kg diarios). Estas dosis corresponden 6 veces (100 mg/kg) y 22 veces (225 mg/kg) la AUC en el hombre con 80 mg/diarios.