

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZARATOR[®] COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
ZARATOR[®] COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
ATORVASTATINA

1. NOMBRE (S) COMERCIAL (ES) DEL PRODUCTO MEDICINAL

ZARATOR comprimidos recubiertos 10 mg
ZARATOR comprimidos recubiertos 20 mg

2. COMPOSICION CUALI-CUANTITATIVA

Ingrediente Activo: atorvastatina.

Los comprimidos recubiertos para administración oral contienen:
Atorvastatina (como atorvastatina cálcica) equivalente a 10 y 20 mg.
Excipientes: (Ver pto. 6.1 Lista de excipientes)

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos recubiertos: 10 mg, 20 mg.

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Atorvastatina está indicada como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con niveles elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B, y triglicéridos y para incrementar los niveles de HDL-colesterol en pacientes con hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia familiar heterocigota y no familiar), hiperlipidemia combinada (mixta) (*Fredrickson* Tipo IIa y IIb)^{3,22}, niveles elevados de triglicéridos séricos (*Fredrickson* Tipo IV), y para pacientes con disbetalipoproteinemia (*Fredrickson* tipo III) que no responden adecuadamente a una dieta¹⁷.

Atorvastatina también está indicada para la reducción de colesterol total y LDL-colesterol en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, cuando la respuesta a la dieta y otras medidas no farmacológicas son inadecuadas^{3,22}.

Tratamiento a pacientes hipertensos con colesterol total normal o moderadamente elevado (menor a 250 mg/dL) y que tiene asociados al menos otros tres factores de riesgo cardiovascular clásico para:

- Reducir el riesgo de enfermedad coronaria cardiaca fatal e infarto al miocardio no fatal.
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina pectoris.

En pacientes con evidencia clínica de enfermedad coronaria cardíaca, Atorvastatina está indicada para^{81,82}:

- Reducir el riesgo de infarto al miocardio no fatal,
- Reducir el riesgo de accidente vascular encefálico fatal y no fatal,
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización,
- Reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca,
- Reducir el riesgo de angina.

Pacientes Pediátricos (10-17 años de edad)⁶¹

La atorvastatina está indicada como un adyuvante de la dieta para reducir los niveles de C-total, LDL-C y apo B en niños y niñas posmenárquicas, entre 10 a 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigota si después de un estudio adecuado de la terapia con dieta se encuentran presentes los siguientes hallazgos:

a. LDL-C sigue siendo ≥ 190 mg/dL ó

b. LDL-C sigue siendo ≥ 160 mg/dL y:

- Existe un antecedente familiar positivo de enfermedad cardiovascular prematura u
- Otros dos o más factores de riesgo CVD están presentes en el paciente pediátrico.

Atorvastatina está indicada en pacientes con diabetes tipo II sin evidencia de enfermedad coronaria cardíaca, pero con múltiples factores de riesgo para enfermedad coronaria cardíaca, tales como retinopatía, albuminuria, fumador, o hipertensión para:

- Reducir el riesgo de infarto al miocardio.
- Reducir el riesgo de apoplejía o accidente vascular encefálico.

4.2 Dosis y Método de Administración

General - Antes de comenzar la terapia con atorvastatina, se debe intentar controlar la hipercolesterolemia mediante una dieta apropiada, ejercicio y reducción de peso en pacientes obesos, así como el tratamiento de otros problemas médicos subyacentes. El paciente debe seguir una dieta standard enfocada hacia la reducción de colesterol durante la terapia con atorvastatina. El rango de dosis es de 10 a 80 mg 1 vez al día. Las dosis pueden ser administradas a cualquier hora del día con o sin alimento. La dosis de comienzo^{62,63} y mantenimiento deberían ser personalizadas de acuerdo al valor base de LDL-C, el objetivo de la terapia y la respuesta del paciente.

Luego del inicio y/o durante la titulación de atorvastatina, deben testearse los niveles de lípidos dentro de 2 a 4 semanas y la dosis debe ajustarse de acuerdo a estos valores.

Hipercolesterolemia Primaria e Hiperlipidemia combinada (mixta) - La mayoría de los pacientes responden bien con 10 mg de atorvastatina una vez al día. La respuesta terapéutica es evidente dentro de dos semanas y la máxima respuesta usualmente se logra dentro de 4 semanas. La respuesta se mantiene durante la terapia crónica.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota - En un estudio de uso compasivo en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, la mayoría de los pacientes respondieron bien a 80 mg de atorvastatina con una reducción mayor del 15% en LDL- C (18%-45%).³

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática - (ver sección 4.3 - **Contraindicaciones y sección 4.4 - Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso**).

Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota en Pacientes Pediátricos (10-17 años de edad)^{61,88,95}

La dosis inicial recomendada de atorvastatina es 10 mg/día. La máxima dosis recomendada es 20 mg/día (en esta población de pacientes no se han estudiado dosis superiores a 20 mg). Las dosis deben individualizarse de acuerdo a la meta recomendada de la terapia (ver *sección 4.1 Indicaciones Terapéuticas*, y *sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas*). Se deben realizar ajustes a intervalos de 4 semanas o más.

Uso en pacientes con Insuficiencia Renal - La enfermedad renal no tiene influencia en las concentraciones plasmáticas o en las reducciones de LDL-C de atorvastatina. Entonces, no es requerido el ajuste de dosis.

Uso en Geriatria – No se observan diferencias en la seguridad, eficacia u objetivo del tratamiento de dislipidemias entre pacientes ancianos y la población general.^{18,19} (ver sección 5.2 – *Propiedades Farmacocinéticas: Poblaciones Especiales*).

Uso en combinación con otros medicamentos – En los casos donde sea necesario co-administrar atorvastatina con ciclosporina⁸³, telepravir⁹¹ o la combinación tipranavir/ritonavir⁹¹ las dosis no deben exceder los 10 mg.

Interacciones farmacocinéticas que se resultan en un aumento de la concentración sistémica de atorvastatina se han observado con inhibidores de la proteasa del VIH (lopinavir más ritonavir, saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir más ritonavir y nelfinavir), inhibidores de la proteasa de Hepatitis C (boceprevir⁹²), claritromicina e itraconazol. Se debe tener precaución cuando se recomienda la co-prescripción de atorvastatina y una evaluación clínica apropiada adecuada para asegurar que la dosis mínima de atorvastatina es empleada. (ver sección 4.4 **Advertencias especiales y Precauciones especiales de uso y 4.5 Interacciones con Otros Medicamentos y otras formas de Interacción**)⁹²

4.3 Contraindicaciones

Atorvastatina está contraindicada en pacientes con:

Hipersensibilidad a cualquier componente de la medicación.

Enfermedad hepática activa o con niveles elevados persistentes inexplicados de transaminasas séricas que excedan tres veces el límite superior normal (LSN) o

Durante embarazo, lactancia, en mujeres con un potencial de quedar embarazadas y que no utilicen medidas anticonceptivas adecuadas. Atorvastatina debe ser administrada en mujeres de

edad fértil activa sólo cuando estas pacientes tengan una escasa probabilidad de concebir y hayan sido informadas del peligro potencial hacia el feto.

4.4 Advertencias especiales y Precauciones especiales de uso

Efectos hepáticos - Como con otros agentes reductores de lípidos de la misma clase, elevaciones moderadas (>3 x LSN) de transaminasas séricas han sido reportadas luego de la terapia con atorvastatina. La función hepática fue monitorizada en estudios realizados antes y posterior a su comercialización para dosis de atorvastatina de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg²³.

Aumentos persistentes en transaminasas séricas (>3 ULN en dos o más ocasiones) ocurrieron en el 0,7% de los pacientes que recibieron atorvastatina en esos ensayos clínicos. La incidencia de estas anormalidades fueron de 0,2%, 0,2%, 0,6%, y 2,3% para las dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg, y 80 mg respectivamente.²⁴ Los aumentos fueron generalmente no asociados con ictericia u otros signos y síntomas clínicos. Cuando la dosis de atorvastatina se redujo o el tratamiento fue interrumpido o discontinuado, los niveles de transaminasas regresaron a valores pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con dosis reducidas de atorvastatina sin ninguna secuela.

El monitoreo de la función hepática debe ser llevado a cabo antes de la iniciación del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas sugestivos de daño hepático deben ser monitoreados con test de función hepática. Los pacientes que presenten valores aumentados de transaminasas deben ser monitorizados hasta que las anormalidades se resuelvan. Si se observan aumentos de ALT o AST persistentes >3 x LSN, se recomienda la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Atorvastatina puede causar elevación de las transaminasas (**ver sección 4.8 Efectos Indeseables**).

Atorvastatina debe ser utilizada con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o tengan una historia de enfermedad hepática. Son contraindicaciones para el uso de atorvastatina la enfermedad hepática activa o las elevaciones inexplicadas persistentes de transaminasas. (**ver sección 4.3 - Contraindicaciones**).

Efectos en Músculo Esquelético - Se han reportado mialgias en pacientes tratados con atorvastatina. (**ver sección 4.8 - Efectos no deseados**). La miopatía, definida como dolor muscular o debilidad muscular en conjunto con aumentos en los valores de creatina fosfoquinasa (CPK) > 10 x ULN (límite superior normal), debe ser considerada en cualquier paciente con mialgias difusas, rigidez o debilidad muscular, y/o marcadas elevaciones de CPK. Debe advertirse a los pacientes de reportar rápidamente dolores musculares inexplicados, sensibilidad o debilidad, particularmente si son acompañados por malestar o fiebre. La terapia con atorvastatina debe ser discontinuada si se observan niveles elevados marcados de CPK y/o diagnóstico o sospecha de miopatía. El riesgo de miopatía durante el tratamiento con drogas de esta clase aumenta con la administración conjunta de ciclosporina, derivados de ácido fíbrico, eritromicina, niacina, o antifúngicos azoles, colchicina, telaprevir, boceprevir o la combinación de tipranavir/ritonavir^{25,26,91}. Muchas de estas drogas inhiben el metabolismo de citocromo P4503A4 y/o el transporte de drogas. CYP3A4 es la principal isoenzima hepática conocida involucrada en la biotransformación de atorvastatina. Los médicos que consideren terapia

combinada de atorvastatina con derivados de ácido fíbrico, eritromicina, drogas inmunosupresoras, antifúngicos azoles o dosis de niacina para disminución de lípidos deben considerar cuidadosamente el peso de los efectos beneficiosos con los riesgos y deben monitorizar cuidadosamente a los pacientes de cualquier síntoma y signo de dolor muscular, sensibilidad o debilidad, particularmente durante los meses iniciales de la terapia y durante períodos de ajuste de la dosis de ambos fármacos. En consecuencia, también se deberá considerar dar dosis más bajas de comienzo y de mantenimiento de atorvastatina cuando se toma al mismo tiempo con los medicamentos antes mencionados. No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto se aconseja la suspensión temporal de la atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico (ver la **Sección 4.5 Interacción con otros Medicamentos y otras formas de interacción**). Pueden considerarse monitoreos periódicos de creatina fosfoquinasa (CPK) en estas situaciones, pero no existe seguridad que tales monitoreos prevengan la ocurrencia de miopatía severa. La Atorvastatina puede causar elevación de la creatina fosfoquinasa (**ver sección 4.8 Efectos Indeseados**).

Como con otras drogas de esta clase, raros casos han sido reportados de rabdomiolisis con falla renal aguda secundaria a mioglobulinuria. Los antecedentes de deterioro de la función renal pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiolisis. Esos pacientes necesitan una vigilancia más estrecha de los efectos en el músculo esquelético⁸⁹. La terapia con atorvastatina debe ser temporalmente suspendida o discontinuada en pacientes con cualquier condición aguda, seria, que sugiera miopatía o que tenga factores de riesgo que predispongan al desarrollo de falla renal secundaria a rabdomiolisis (ej: infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, desórdenes metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos, y convulsiones no controladas).

Accidente Cerebrovascular Hemorrágico⁷³: Un análisis *post-hoc* de un estudio clínico en 4.731 pacientes sin enfermedad cardíaca coronaria (ECC), que tuvieron un accidente vascular encefálico (AVE) o ataque isquémico transitorio (AIT) en los seis meses previos, y se iniciaron con 80 mg de atorvastatina, reveló una mayor incidencia de accidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico en el grupo de pacientes con atorvastatina 80 mg, comparado con el grupo placebo (55 atorvastatina vs 33 placebo). Los pacientes con AVE hemorrágico al ingreso, parecieron tener mayor riesgo para AVE hemorrágico recurrente (7 atorvastatina vs 2 placebo). Sin embargo, en los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg hubo menos AVE de cualquier tipo (265 vs 311) y menos eventos de ECC (123 vs 204). (Véase la **sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas- Accidente Cerebrovascular Recurrente**)

Función endocrina- Se han reportado aumentos en los niveles de hemoglobina A1C (HbA1c) y de la glucosa sérica en ayuno con inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A (HMG-CoA) reductasa, incluyendo atorvastatina⁹¹. El riesgo de hiperglicemia sin embargo, es compensado por la reducción en el riesgo vascular con estatinas.

4.5 Interacciones con Otros Medicamentos y otras formas de Interacción.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con drogas inhibidores de la reductasa HMG-CoA aumenta con la administración conjunta de ciclosporina, derivados de ácido fíbrico, dosis de niacina modificadoras de los lípidos o inhibidores del citocromo P450 3A4 (p.ej., eritromicina y

antimicóticos azólicos^{25,26}) (ver más adelante y también sección **4.2 Dosis y método de administración: Uso en combinación con otros medicamentos** y sección **4.4 - Advertencias especiales y Precauciones especiales de Uso: Efectos en Músculo Esquelético**).

Inhibidores de citocromo P450 3A4: La atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4. La administración conjunta de atorvastatina con inhibidores del citocromo P450 3A4 puede conducir a aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

El grado de interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el citocromo P450 3A4.

Inhibidores de transportadores⁸³: La atorvastatina y sus metabolitos son sustratos del transportador del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1). Los inhibidores de OATP1B1 (ejemplo ciclosporina) pueden aumentar la biodisponibilidad de atorvastatina. La co-administración de atorvastatina 10 mg y ciclosporina 5,2 mg/kg/día resultó en un aumento de la exposición a atorvastatina (proporción del ABC: 8,7; ver sección **4.2 Posología y método de administración – Uso en combinación con otros medicamentos y la sección 5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Eritromicina/Claritromicina: La co-administración de atorvastatina y eritromicina (500 mg cuatro veces al día), o claritromicina (500 mg dos veces al día), conocidos inhibidores de citocromo P450 3A4, fue asociada con altas concentraciones de atorvastatina plasmática^{32,33}.

(ver sección **4.4 - Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso: Efectos en Músculo Esquelético y la sección 5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Inhibidores de proteasas: La co-administración de atorvastatina e inhibidores de proteasas, conocidos inhibidores de citocromo P450 3A4, fue asociada con aumentos en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina^{39,40,41,91} (ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**)

Clorhidrato de Diltiazem⁷⁴: La co-administración de atorvastatina (40 mg) con diltiazem (240 mg) se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina (ver sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Cimetidina: Un estudio de interacción de atorvastatina con cimetidina fue llevado a cabo, y no se observaron interacciones clínicas significativas (ver sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**)³⁷.

Itraconazol^{84,85}: La co-administración de atorvastatina (20-40 mg) e Itraconazol (200 mg) se asoció con un aumento del área bajo la curva de atorvastatina (ver sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Jugo de toronja/pomelo^{75, 76}: Contiene uno o más componentes que inhiben CYP 3A4 y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con un consumo excesivo de este jugo (>1,2 litros por día) (ver sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Inductores de citocromo P450 3A^{74, 77,78}: La administración concomitante de Atorvastatina con inductores de citocromo P450 3A4 (por ejemplo efavirenz, rifampicina) puede conducir a una reducción variable en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de la rifampicina (inductor de citocromo P450 3A4 e inhibidor del transportador de captación del hepatocito OATP1B1), la co – administración simultánea de atorvastatina con rifampicina es recomendada, ya que la administración retardada de atorvastatina después de la administración de rifampicina, se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver sección **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Antiácidos: La coadministración de atorvastatina con una suspensión oral de antiácidos que contenga hidróxido de aluminio y magnesio, disminuye los niveles de concentraciones plasmáticas de atorvastatina en proporción del ABC: 0,66, sin embargo, la reducción de LDL-colesterol no es alterada²⁷.

Antipirina: Debido a que atorvastatina no afecta la farmacocinética de antipirina, no se esperan interacciones con otras drogas metabolizadas por la vía de isoenzimas del mismo citocromo²⁸.

Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina fueron menores (proporción de la concentración: 0,74) cuando colestipol se administró con atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando atorvastatina y colestipol fueron coadministrados que cuando se administraron cada uno por separado^{29, 30}.

Digoxina: Cuando se administraron dosis múltiple de digoxina y atorvastatina 10 mg, las concentraciones plasmáticas de digoxina en el estado estable no fueron alteradas. Sin embargo, las concentraciones aumentaron (proporción del ABC: 1,15) luego de la administración de digoxina con 80 mg de atorvastatina al día. Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitorizados apropiadamente³¹.

Azitromicina: La co-administración de atorvastatina (10 mg una vez al día) y azitromicina (500 mg 1 vez /día) no altera las concentraciones plasmáticas de atorvastatina³².

Anticonceptivos orales: La co-administración de atorvastatina con anticonceptivos orales que contienen noretindrona y etinil estradiol aumentan los valores de área bajo la curva vs. tiempo (ABC) para noretindrona (proporción del ABC: 1,28) y etinil estradiol (proporción del ABC: 1,19). Este aumento debería ser considerado cuando se selecciona el anticonceptivo oral en mujeres que reciben atorvastatina³⁵.

Warfarina: Un estudio de interacción de atorvastatina con warfarina fue llevado a cabo y no se observaron interacciones clínicas relevantes.

Colchicina⁹¹: Aunque no se han realizado estudios de interacción de atorvastatina y colchicina se han reportado casos de miopatía con la administración conjunta de atorvastatina y colchicina, y se debe tener precaución cuando se prescribe atorvastatina con colchicina.

Amlodipino⁸⁶: En un estudio de interacción entre medicamentos en sujetos sanos, la administración conjunta de atorvastatina 80 mg con amlodipino 10 mg causó un aumento de la exposición a atorvastatina (proporción del ABC: 1,18) que no fue clínicamente significativo

Ácido fusídico^{87,94}: Aunque no se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y ácido fusídico, existe un mayor riesgo de rabdomiólisis en pacientes que reciben una combinación de las estatinas, incluyendo atorvastatina, y ácido fusídico. El mecanismo de esta interacción no se conoce. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. El tratamiento con estatinas puede ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando se necesita ácido fusídico sistémico prolongado, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de que la administración conjunta de atorvastatina y ácido fusídico sólo debe considerarse caso a caso y bajo estrecha supervisión médica. El paciente debe ser informado de acudir inmediatamente al médico si experimentan algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

Otra Terapia Concomitante: Atorvastatina fue utilizada en estudios clínicos, concomitantemente con agentes antihipertensivos y terapia de reemplazo de estrógenos sin evidencia de interacciones clínicas adversas significantes. Estudios de interacciones con los agentes específicos no han sido llevados a cabo.

4.6 Embarazo y Lactancia

Atorvastatina está contraindicada en el embarazo. Las mujeres con potencial de embarazo deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas. Atorvastatina debe ser administrada en mujeres en edad fértil sólo cuando estas pacientes tienen muy pocas probabilidades de concebir y han sido informadas del riesgo potencial hacia el feto.

Atorvastatina está contraindicada durante el amamantamiento. No se conoce si la droga se excreta en la leche humana. Debido al riesgo potencial de efectos adversos en niños lactantes, mujeres que reciban atorvastatina no deben amamantar⁴⁹.

4.7 Efectos en la Habilidad para Conducir Máquinas

No se conocen.

4.8 Efectos no deseados

Atorvastatina es generalmente bien tolerada. Las reacciones adversas usualmente han sido leves y pasajeras.

En la base de datos de estudios clínicos de atorvastatina controlados con placebo compuesta por 16.066 (8.755 Lipitor frente a 7.311 placebo) pacientes tratados durante una mediana de 53 semanas, 5,2% de los pacientes de atorvastatina suspendieron a causa de reacciones adversas en comparación con 4,0% de los pacientes de placebo⁹⁰.

Los efectos adversos de mayor frecuencia ($\geq 1\%$) asociados a la terapia con atorvastatina, de los pacientes participantes de estudios clínicos controlados fueron:

Infecciones e infestaciones: nasofaringitis.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: hiperglicemia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: dolor faringo-laríngeo, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náuseas, flatulencia.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, mialgia, inflamación articular.

Investigaciones: Anormalidades de las pruebas de función hepática, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre.

Otros efectos adversos informados en estudios clínicos de atorvastatina controlados con placebo incluyen:

Trastornos psiquiátricos: pesadillas.

Trastornos oculares: visión borrosa.

Trastornos del oído y el laberinto: tinnitus.

Trastornos gastrointestinales: malestar abdominal, eructos.

Trastornos hepatobiliares: hepatitis, colestasis.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: fatiga muscular, dolor en el cuello.

Trastornos generales y problemas del sitio de administración: malestar general, pirexia.

Investigaciones: glóbulos blancos positivo en orina.

No todos los efectos indicados anteriormente han sido asociados causalmente con terapia de atorvastatina.

Pacientes Pediátricos Los pacientes tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de experiencias adversas generalmente similar a aquel de pacientes tratados con placebo. Las experiencias adversas más comunes observadas en ambos grupos, sin tomar en cuenta la determinación de la causa, fueron las infecciones.⁶¹

En un estudio de 3 años en niños de 6 o más años de edad, no se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la maduración sexual, con base en la evaluación de la maduración y el desarrollo general, la evaluación de la Etapa de Tanner y la determinación de la altura y el peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en niños fue similar al perfil de seguridad conocido de la atorvastatina en adultos.⁹⁵

Experiencia Posterior al Mercadeo

En la experiencia posterior a la comercialización se han reportado los siguientes efectos indeseables adicionales:

Trastornos de la Sangre y Sistema Linfático: trombocitopenia.

Trastornos del Sistema Inmune: reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxis).

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento: ruptura de tendón⁷⁹.

Trastornos del Metabolismo y Nutrición: aumento de peso⁶⁰.

Desórdenes del Sistema Nervioso: hipoestesia⁶⁶, amnesia,⁵⁸ mareos,⁵⁷ disgeusia⁸⁰.

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis⁹¹.

Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema⁹³, eritema multiforme, erupciones ampollosas.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo: rabdomiólisis, Miopatía necrotizante inmunomediada, miositis⁹³, dolor de espalda⁵⁴.

Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración: dolor al pecho,⁵⁵ edema periférico⁵⁹, malestar, fatiga⁷¹.

4.9 Sobredosis

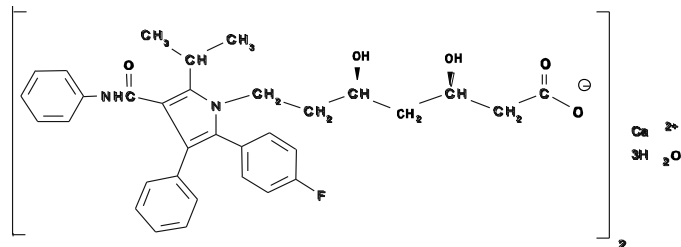
No hay tratamiento específico para el tratamiento de sobredosis de atorvastatina. Si se presenta sobredosis, el paciente debe ser tratado sintómicamente y se deben instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Debido a la alta unión de la droga a proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis mejore de manera significativa la depuración de atorvastatina¹⁰.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Atorvastatina cálcica trihidrato forma I cristalina es un agente sintético reductor de lípidos, inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, un paso inicial y limitante de la velocidad de la biosíntesis de colesterol.

La fórmula empírica de atorvastatina cálcica trihidrato forma I cristalina es $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$ y su peso molecular de 1209.42. Su fórmula estructural es la siguiente:



Atorvastatina cálcica trihidrato forma I cristalina es un polvo blanco a blancuzco, cristalino, prácticamente insoluble en soluciones acuosas de pH 4 o inferiores. Es levemente soluble en agua destilada, buffer fosfato pH 7.4, acetonitrilo, levemente soluble en etanol y libremente soluble en metanol.

Mecanismo de Acción - Atorvastatina es un inhibidor competitivo selectivo de HMG-CoA reductasa, enzima limitante de la velocidad, que convierte 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de esteroides, incluyendo el colesterol^{1,2}. En pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica (FH), formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipemias mixtas, atorvastatina reduce el C-total (colesterol total), LDL-C (colesterol de lipoproteína de baja densidad), y apo B (apolipoproteína B). Atorvastatina también reduce VLDL-C (colesterol de lipoproteína de muy baja densidad) y TG (triglicéridos) y produce aumentos variables de HDL-C (colesterol de lipoproteína de alta densidad).

La atorvastatina disminuye los niveles plasmáticos de colesterol y las lipoproteínas por inhibición de la reductasa de la HMG-CoA y la síntesis del colesterol en el hígado y del aumento del número de receptores hepáticos de LDL sobre la superficie celular lo cual redundará en una mejora de la captación y el catabolismo de las LDL.

Atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas LDL. Atorvastatina produce aumento sustancial y profundo en la actividad del receptor LDL acoplado con cambios beneficiosos en la calidad de las partículas LDL circulantes. Atorvastatina es efectiva en la reducción de los niveles de LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, población normalmente que no ha respondido bien a la medicación reductora de lípidos³.

La atorvastatina y algunos de sus metabolitos son farmacológicamente activos en humanos. El sitio de acción principal de la atorvastatina es el hígado, que es el sitio principal de síntesis de colesterol y depuración de LDL. La reducción de LDL-C se correlaciona mejor con la dosis de la droga que con la concentración sistémica de la droga. La individualización de la dosificación de la droga debe basarse en la respuesta terapéutica (ver *sección 4.2 Posología y Método de Administración*).

En un estudio de dosis-respuesta, atorvastatina (10-80 mg) redujo el Total-C (30%-46%), LDL-C (41%-61%), apo B (34%-50%), y TG (14% - 33%). Esos resultados son consistentes en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, formas de hipercolesterolemia no familiar, e hiperlipidemia mixta, incluyendo pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependientes.

En pacientes con hipertrigliceridemia aislada, atorvastatina reduce Total-C, LDL-C, VLDL-C, apoB, TG, y no HDL-C, y aumenta el HDL-C. En pacientes con disbetalipoproteinemia, atorvastatina reduce IDL-C (colesterol de lipoproteína de densidad intermedia)^{16,17}.

En pacientes con hiperlipoproteinemia Fredrickson Tipo IIa y IIb, agrupados de 24 estudios controlados, el aumento del porcentaje de la mediana de HDL-C desde la línea base para atorvastatina (10 mg-80mg) fue de 5,1 – 8,7% de manera no relativa a la dosis. Adicionalmente, el análisis de los datos demostró disminuciones significativas relativas a la dosis en las relaciones Total-C/HDL-C y LDL-C/HDL-C, en un rango de -29% a -44% y -37% a -55% respectivamente^{4,5,6}.

Los efectos de atorvastatina en eventos isquémicos y mortalidad total fueron estudiados en el estudio de Reducción de Isquemia Miocárdica con Baja Agresiva del Colesterol (MIRACL). Este estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, placebo controlado, siguió a 3.086 pacientes con síndromes coronarios agudos; angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q. Los pacientes fueron tratados con cuidado estándar, incluyendo dieta, y además atorvastatina 80 mg diariamente o placebo durante un promedio de 16 semanas. Los valores finales de LDL-C, Total-C, HDL-C y TG fueron 72 mg/dL, 147 mg/dL, 48 mg/dL, y 139 mg/dL respectivamente en el grupo que recibió atorvastatina, y 135 mg/dL, 217 mg/dL, 46 mg/dL y 187 mg/dL respectivamente, en el grupo que recibió placebo. Atorvastatina redujo significativamente el riesgo de eventos isquémicos y muerte en un 16%. El riesgo de experimentar re hospitalización por angina pectoris con documentada evidencia de isquemia miocárdica fue significativamente reducida en un 26%. Atorvastatina redujo el riesgo de eventos isquémicos y muerte en una extensión similar a lo largo del rango de línea de base de LDL-C. Además, atorvastatina redujo el riesgo de eventos isquémicos y muerte de manera similar en pacientes con IM de onda no-Q y angina no estable, así como en hombres y mujeres y pacientes con menos de 65 años y mayores de 65 años de edad⁵³.

Prevención de Complicaciones Cardiovasculares

En el ensayo Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)^{68,69}, el efecto de la atorvastatina en enfermedad coronaria cardiaca fatal y no fatal fue evaluado en 10.305 pacientes hipertensos de 40 a 80 años de edad (Promedio 63 años), sin un infarto al miocardio previo y con niveles de CT < 6,5 mmol/L (251mg/dL). Adicionalmente, todos los pacientes tenían al menos 3 de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: género masculino, edad > 55 años de edad, fumador, diabético, historia de Enfermedad coronaria cardiaca en un primer grado relativa, CT:HDL > 6, enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, evento cerebrovascular previo, anormalidad del ECG específica, proteinuria/albuminuria. En éstos estudios, doble ciego, placebo controlado, los pacientes fueron tratados con una terapia antihipertensiva (Objetivo PA <140/90 mm Hg para pacientes no diabéticos, <130/80 mm Hg para pacientes diabéticos) y distribuidos en Atorvastatina 10 mg diarios (n= 5.168) o placebo (n=5.137). Como el efecto del tratamiento con atorvastatina comparado al placebo excedió la significancia umbral durante un análisis interino, el ASCOT-LLA fue terminado tempranamente a los 3,3 años en vez de los 5 años. Adicionalmente, la presión sanguínea fue bien controlada y similar en pacientes asignados con atorvastatina y con placebo. Estos cambios persistieron a través del período de tratamiento.

Atorvastatina redujo la tasa de los siguientes eventos:

Evento	Riesgo de disminución (%)	No. de Eventos (Atorvastatina vs Placebo)	Valor de p
Eventos Coronarios (CC fatal ^a más IM no-fatal ^b)	36 %	100 vs 154	0,0005
Eventos cardiovasculares totales y procedimientos de revascularización.	20 %	389 vs. 483	0,0008
Eventos Coronarios Totales	29 %	178 vs. 247	0,0006
Ataque Apopléjico fatal y no fatal*	26 %	89 vs. 119	0,0332

^a Cardiopatía coronaria

^b Infarto de miocardio

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

La mortalidad total y la mortalidad cardiovascular no han sido reducidas significativamente aunque una favorable tendencia fue observada.

En el Estudio Colaborativo de Diabetes con Atorvastatina (CARDS),⁷⁰ el efecto de atorvastatina en enfermedad cardiovascular fatal y no fatal fue estimado en 2.838 pacientes con diabetes tipo 2, entre 40-75 años de edad sin historia previa de enfermedad cardiovascular y con LDL \leq 4,14 mmol/L (160 mg/dL) y TG \leq 6,78 mmol/L (600 mg/dL). Adicionalmente, todos los pacientes tuvieron al menos uno de los siguientes factores de riesgo: hipertensión, fumador concurrente, retinopatía, microalbuminuria o macroalbuminuria.

En este estudio aleatorio, doble ciego, multicéntrico, placebo controlado, los pacientes fueron tratados con atorvastatina 10 mg diariamente (n=1.428) o placebo (n=1.410) por un período promedio de seguimiento de 3,9 años. Como el efecto del tratamiento con atorvastatina en el principal punto final alcanzó las reglas de detención predefinidas por eficacia, CARDS fue terminado 2 años antes de lo previsto.

El efecto de atorvastatina en la reducción del riesgo absoluto y relativo es como sigue:

Evento	Reducción de riesgo relativo (%)	N° de eventos (atorvastatina vs Placebo)	valor de p
Principal evento cardiovascular (IAM fatal y no fatal, IM silente, muerte por ECCA, angina inestable, CABG, ACTP, revascularización, AVE)	37%	83 vs 127	0,0010
IM (fatal y no fatal IMA, IM silente)	42%	38 vs 64	0,0070
Accidente vascular encefálico (fatal y no fatal)	48%	21 vs 39	0,0163

IAM= Infarto agudo al miocardio; CABG= injerto de bypass arterio coronario ECCA= enfermedad cardiocoronaria ACTP= angioplastía coronaria transluminal percutanea.

No hubo evidencia de una diferencia en el efecto del tratamiento debido al género, edad o nivel de línea base de LDL-C.

Una disminución del riesgo relativo en muertes de un 27% (82 muertes en el grupo placebo comparado a las 61 muertes en el grupo de tratamiento) ha sido observada con una significancia estadística límite ($p=0,0592$).

La incidencia total de eventos adversos o eventos adversos serios fue similar entre los grupos de tratamiento.

Aterosclerosis⁷²

En el estudio REVERSAL (Reversión de la Aterosclerosis con dosis agresivas para reducir los lípidos), el efecto de atorvastatina 80 mg y pravastatina 40 mg en aterosclerosis coronaria fue determinado por ultrasonido intravascular (IVUS), durante angiografía, en pacientes con enfermedad coronaria cardíaca. En este estudio clínico aleatorio, doble ciego, multicéntrico, controlado, IVUS fue realizado a línea base y a 18 meses en 502 pacientes. En el grupo de atorvastatina ($n=253$), el cambio porcentual promedio desde la línea base en el volumen de ateroma total (principal criterio del estudio) fue del $-0,4\%$ ($p=0,98$) en el grupo de atorvastatina y $+ 2,7\%$ ($p=0,001$) en el grupo de pravastatina ($n=249$). Los efectos de la atorvastatina fueron estadísticamente significativos comparados con la pravastatina ($p=0,02$).

En el grupo de atorvastatina, el LDL-C fue reducido a un promedio de $2,04 \text{ mmol/L} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dL} \pm 30$) desde una línea base de $3,89 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dL} \pm 28$) y en el grupo de la pravastatina, el LDL-C fue reducido a un promedio de $2,85 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dL} \pm 26$) desde la línea base $3,89 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dL} \pm 26$) ($p<0,0001$). Atorvastatina también redujo significativamente el promedio de CT en $34,1\%$ (pravastatina: $-18,4\%$, $p<0,0001$), el promedio de los niveles de TG en 20% (pravastatina: $- 6,8\%$, $p <0,0009$) y la apolipoproteína B promedio en $39,1\%$ (pravastatina: $- 22,0\%$, $p <0,0001$). Atorvastatina incrementó el HDL-C promedio en $2,9\%$ (pravastatina: $+ 5,6 \%$, $p=NS$). Hubo un $36,4\%$ de reducción promedio en CRP en el grupo de la atorvastatina comparado a una reducción a $5,2\%$ en el grupo de la pravastatina ($p<0,0001$).

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

Accidente vascular encefálico recurrente⁷³:

En el estudio de “Prevención de Accidente Vascular Encefálico por Reducción Agresiva de los Niveles de Colesterol” (SPARCL), se evaluó el efecto de 80 mg diarios de atorvastatina o placebo sobre el accidente cerebrovascular, en 4.731 pacientes, quienes tuvieron un AVE o un ataque isquémico transitorio (AIT), en los 6 meses previos y no tenían historia de enfermedad cardíaca coronaria (ECC). Los pacientes fueron en un 60% varones, de 21-92 años de edad (promedio de 63 años), y tenían una línea base promedio de LDL de 133 mg/dL ($3,4 \text{ mmol/L}$). La media de LDL-C fue de 73 mg/dL ($1,9 \text{ mmol/dL}$) durante el tratamiento con atorvastatina y 129 mg/dL ($3,3 \text{ mmol/L}$) durante el tratamiento con placebo.

La mediana de seguimiento fue de 4,9 años.

La atorvastatina en dosis de 80 mg redujo el riesgo del punto final primario de AVE fatal o no fatal en un 15% (hazard ratio [HR] 0,85; IC 95%, 0,72-1,00; $p=.0, 05$ ó HR 0,84; IC 0,71-0,99; $p=0,03$ después de ajustar por los factores de línea base) comparados con el placebo. La atorvastatina en dosis de 80 mg redujo significativamente el riesgo de eventos coronarios mayores (HR 0,67; 95% IC; 0,51-0,89; $p=0,006$), cualquier evento de ECC (HR 0,60; IC 95%;

0,48-0,74; $p < 0,001$), procedimientos de revascularización (HR 0,57; IC 95%, 0,44-0,74; $p < 0,001$).

En un análisis post- hoc, 80mg de atorvastatina redujo la incidencia de AVE isquémico (218/2.365, 9,2% vs 274/2.366, 11,6%, $p = 0,01$) y aumentó la incidencia de AVE hemorrágico (55/2.365, 2,3% vs 33/2.366, 1,4 %, $p = 0,02$) comparado con placebo. La incidencia de AVE hemorrágico fatal fue similar en ambos grupos (17 atorvastatina vs 18 placebo). La reducción de riesgo de eventos cardiovasculares con 80 mg de atorvastatina se demostró en todos los grupos de pacientes excepto en aquellos que ingresaron al estudio con un AVE hemorrágico y tuvieron un AVE hemorrágico recurrente (7 atorvastatina vs 2 placebo).

En los pacientes tratados con 80 mg de atorvastatina, hubo menos AVE de cualquier tipo (265 atorvastatina vs 311 placebo) y menos eventos de ECC (123 atorvastatina vs 204 placebo). La mortalidad total fue similar entre los grupos de tratamiento (216 atorvastatina vs 211 placebo). La incidencia global de eventos adversos y de eventos adversos serios, fue similar entre los grupos de tratamiento.

Prevención Secundaria de Eventos Cardiovasculares^{81,82}

En el estudio Tratamiento de nuevos objetivos (TNT), se evaluó el efecto de atorvastatina 80 mg/día frente a atorvastatina 10 mg/día sobre la reducción de eventos cardiovasculares en 10.001 sujetos (94% blancos, 81% masculino, 38% ≥ 65 años) con cardiopatía coronaria evidente en términos clínicos, que habían alcanzado un nivel objetivo de LDL-C de < 130 mg/dL después de completar un período de preinclusión de 8 semanas a etiqueta abierta con atorvastatina 10 mg/día. Se asignó aleatoriamente a los sujetos a atorvastatina 10 mg/día u 80 mg/día, y se les hizo seguimiento por una duración media de 4,9 años. Los niveles medios de colesterol LDL-C, TC, TG, no HDL y HDL, a las 12 semanas, fueron de 73 mg/dL, 145 mg/dL, 128 mg/dL, 98 mg/dL y 47 mg/dL respectivamente durante el tratamiento con atorvastatina 80 mg, y de 99 mg/dL, 177 mg/dL, 152 mg/dL, 129 mg/dL y 48 mg/dL respectivamente durante el tratamiento con atorvastatina 10 mg.

El tratamiento con atorvastatina 80 mg redujo considerablemente el índice de eventos cardiovasculares mayores (MCVE) (434 eventos en el grupo bajo 80 mg/día frente a 548 eventos en el grupo bajo 10 mg/día), con una reducción relativa de riesgos de 22%.

Atorvastatina 80 redujo considerablemente el riesgo de lo siguiente:

Criterio de valoración importante	Atorvastatina 10 mg (N= 5006)		Atorvastatina 80 mg (N= 4995)		HR ^a (IC de 95%)
	N	(%)	n	(%)	
CRITERIO DE VALORACIÓN PRIMARIO*					

Criterio de valoración importante	Atorvastatina 10 mg (N= 5006)		Atorvastatina 80 mg (N= 4995)		HR^a (IC de 95%)
Primer criterio de valoración cardiovascular mayor	548	(10,9)	434	(8,7)	0,78 (0,69, 0,89)
Componentes del criterio de valoración primario					
IM no mortal, no relacionado con procedimiento	308	(6,2)	243	(4,9)	0,78 (0,66, 0,93)
AVE (mortal o no mortal)	155	(3,1)	117	(2,3)	0,75 (0,59, 0,96)
CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIOS **					
Primer CHF con hospitalización	164	(3,3)	122	(2,4)	0,74 (0,59, 0,94)
Primera Angioplastia u otro procedimiento de revascularización coronaria ^b	904	(18,1)	667	(13,4)	0,72 (0,65, 0,80)
Primer criterio de valoración de angina documentada ^b	615	(12,3)	545	(10,9)	0,88 (0,79, 0,99)

a Atorvastatina 80 mg: atorvastatina 10 mg .

b Componente de otros criterios de valoración secundarios.

*Criterio de valoración cardiovascular mayor (MCVE)= muerte por CC, infarto de miocardio no mortal, paro cardíaco reanimado y apoplejía mortal y no mortal.

** Criterios de valoración secundarios no incluidos en criterio de valoración primario.

HR= relación de riesgo; IC= intervalo de confianza; IM= infarto de miocardio; CHF= insuficiencia cardíaca congestiva; CABG= bypass arterial coronario con injerto.

Los intervalos de confianza para los criterios de valoración secundarios no se ajustaron para comparaciones múltiples.

No hubo diferencia importante alguna entre los grupos de tratamiento para mortalidad por cualquier causa: 282 (5,6%) en el grupo bajo atorvastatina 10 mg/día en comparación con 284 (5,7%) en el grupo bajo atorvastatina 80 mg/día. Las proporciones de sujetos que experimentaron muerte cardiovascular, incluidos los componentes de muerte por CC (cardiopatía coronaria) y AVE mortal, fueron menores, en términos numéricos, en el grupo de tratamiento bajo atorvastatina 80 mg que en el grupo bajo atorvastatina 10 mg. Las proporciones de sujetos que experimentaron muerte no cardiovascular fueron mayores, en términos numéricos, en el grupo de tratamiento bajo atorvastatina 80 mg que en el grupo bajo atorvastatina 10 mg.

En el estudio Reducción creciente en criterios de valoración mediante disminución agresiva de lípidos (IDEAL), se comparó el tratamiento con atorvastatina 80 mg/día con el tratamiento con simvastatina 20-40 mg/día en 8888 sujetos de hasta 80 años de edad con antecedentes de CC, a fin de evaluar si se podría alcanzar una reducción en el riesgo de eventos CV. Los pacientes eran mayoritariamente masculinos (81%), blancos (99%) con edad promedio de 61,7 años y una LDL-C promedio de 121,5 mg/DL durante la aleatorización; el 76% estaba bajo tratamiento con estatinas. En este ensayo de criterio de valoración prospectivo, aleatorizado, abierto y ciego (PROBE) sin período de preinclusión, se le hizo seguimiento a los pacientes por una duración media de 4,8 años. Los niveles medios de colesterol LDL-C, TC, TG, HDL y no HDL, en la semana 12, fueron de 78 mg/dL, 145 mg/dL, 115 mg/dL, 45 mg/dL y 100 mg/dL respectivamente durante el tratamiento con atorvastatina 80 mg, y de 105 mg/dL, 179 mg/dL, 142 mg/dL, 47 mg/dL y 132 mg/dL respectivamente durante el tratamiento con simvastatina 20-40 mg.

No hubo diferencia importante alguna entre los grupos de tratamiento para el criterio de valoración primario, el índice del primer evento coronario mayor (CC mortal, IM no mortal y paro cardíaco reanimado): 411 (9,3%) en el grupo bajo atorvastatina 80 mg/día frente a 463 (10,4%) en el grupo bajo simvastatina 20-40 mg/día, HR 0,89, IC del 95% (0,78, 1,01), p= 0,07.

No hubo diferencias importantes entre los grupos de tratamiento para mortalidad por cualquier causa: 366 (8,2%) en el grupo bajo atorvastatina 80 mg/día frente a 374 (8,4%) en el grupo bajo simvastatina 20-40 mg/día. Las proporciones de sujetos que experimentaron muerte CV o no CV fueron similares en los grupos de atorvastatina 80 mg y simvastatina 20 mg a 40 mg.

Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota en Pacientes Pediátricos⁹⁵

Los siguientes estudios exclusivos para niños se completaron con atorvastatina.

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

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

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

no señaló ningún efecto del medicamento sobre la altura, peso, índice de masa corporal por edad o por sexo por visita.

TABLA 1⁹⁵ Efectos <u>hipolipemiantes</u> de la atorvastatina en niños y niñas adolescentes con <u>hipercolesterolemia familiar heterocigota (mmol/L)</u>						
Punto Temporal	N	CT (SD)	C-LDL (SD)	C-HDL (SD)	TG (SD)	Apo B (SD)#
Valor Inicial	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Mes30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Mes 36/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

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

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, seguido por una fase en régimen abierto, 187 niños y niñas postmenárgicas entre 10-17 años de edad (edad promedio 14,1 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (FH) o hipercolesterolemia severa fueron distribuidos aleatoriamente con atorvastatina (n=140) o placebo (n=47) por 26 semanas y luego todos recibieron atorvastatina por 26 semanas. Para la inclusión en el estudio se requería 1) un nivel basal de LDL-C \geq 190 mg/dL o 2) un nivel basal de LDL-C \geq 160 mg/dL y antecedentes familiares positivos de FH o enfermedad cardiovascular prematura confirmada en un pariente de primer o segundo grado. El valor basal promedio de LDL-C fue 218,6 mg/dL (rango: 138,5-385,0 mg/dL) en el grupo con atorvastatina comparado con 230,0 mg/dL (rango: 160,0-324,5 mg/dL) en el grupo placebo. La dosificación de atorvastatina (una vez al día) fue de 10 mg por las primeras 4 semanas elevándose a 20 mg si el nivel de LDL-C era $>$ 130 mg/dL. El número de pacientes tratados con atorvastatina que necesitó elevar la dosis a 20 mg después de la Semana 4 durante la fase doble ciego fue 78 (55,7%).

La atorvastatina redujo significativamente los niveles plasmáticos de C-total, LDL-C, triglicéridos y apolipoproteína B durante las 26 semanas de la fase doble ciego (ver Tabla 2)⁶¹.

Tabla 2⁶¹ Efectos Reductores de Lípidos de la Atorvastatina en niños y niñas adolescentes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota o Hipercolesterolemia Severa

(Cambio Porcentual Promedio respecto al Valor Basal del Criterio de Valoración en la Población con Intención-de-Tratar)

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

C-Total=colesterol total; LDL-C=Colesterol Lipoproteína de baja densidad; HDL-C=Colesterol Lipoproteína de alta densidad; TG=triglicéridos

El valor promedio de LDL-C alcanzado fue 130,7 mg/dL (rango: 70,0-242,0 mg/dL) en el grupo con Atorvastatina comparado con 228,5 mg/dL (rango: 152,0-385,0 mg/dL) en el grupo placebo durante las 26 semanas de la fase doble ciego⁶¹. En este estudio de 1 año, no hubo ningún efecto detectable sobre el crecimiento o la maduración sexual en los niños o sobre la duración del ciclo menstrual en las niñas.⁹⁵

Se llevó a cabo un estudio abierto, de 8 semanas para evaluar la farmacocinética, farmacodinámica, tolerabilidad y seguridad de la atorvastatina en 39 pacientes de 6 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota confirmada genéticamente y valores iniciales de C-LDL ≥ 4 mmol/L. La cohorte A incluyó a 15 pacientes, de 6 a 12 años de edad y en etapa de Tanner 1. La cohorte B incluyó a 24 pacientes, de 10 a 17 años de edad y en etapa de Tanner ≥ 2 .⁹⁵

La dosis inicial de atorvastatina fue de 5 mg al día de una tableta masticable en la cohorte A y de 10 mg al día de una formulación de tableta en la cohorte B. Se permitió duplicar la dosis de atorvastatina si un paciente no alcanzó el objetivo de C-LDL de $<3,35$ mmol/L en la Semana 4 y si la atorvastatina fue bien tolerada.⁹⁵

Los valores medios de C-LDL, CT, C-VLDL y Apo B disminuyeron en la Semana 2 en todos los pacientes. En los pacientes a los que se les duplicó la dosis, se observaron disminuciones adicionales en solo 2 semanas, en la primera evaluación, después de aumento de la dosis. Las disminuciones porcentuales medias de los parámetros lipídicos fueron similares en ambas cohortes, independientemente de si los pacientes mantuvieron su dosis inicial o si la duplicaron. En la semana 8, en promedio, el cambio de porcentaje respecto al valor inicial de C-LDL y CT fue aproximadamente del 40% y 30%, respectivamente, en el rango de exposiciones.⁹⁵

No se ha establecido que la eficacia a largo plazo de la terapia con atorvastatina en la niñez, reduzca la morbilidad y mortalidad en la adultez⁶¹.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Bioequivalencia: este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

Farmacocinética y Metabolismo

Absorción – La Atorvastatina es absorbida rápidamente luego de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas ocurren dentro 1-2 horas. El grado de absorción y las concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentan proporcional a la dosis de atorvastatina. La biodisponibilidad de los comprimidos de atorvastatina es 95% a 99% comparada con soluciones.^{97,98,99,100} La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina es aproximadamente un 14% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de HMG-CoA reductasa es aproximadamente un 30%. La baja disponibilidad sistémica es atribuida al clearance presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o metabolismo de primer paso hepático. Aunque los

alimentos disminuyen la velocidad y grado de absorción de la droga en aproximadamente 25% y 9% respectivamente, determinada por C_{max} y ABC, la reducción de LDL-C es similar cuando atorvastatina es administrada con o sin alimento. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son menores (aproximadamente un 30% para C_{max} y ABC) seguida de la administración de la droga vespertina comparada con la mañana. Sin embargo, la reducción de LDL-C es la misma para cualquier hora del día de la administración de la droga⁸ (ver sección **4.2 - Posología y Método de Administración**).

Distribución - El volumen medio de distribución de atorvastatina es aproximadamente 381 litros⁹. Atorvastatina se une $\geq 98\%$ a las proteínas plasmáticas¹⁰. Una relación de glóbulo rojo/plasma de aproximadamente 0,25 indica una pobre penetración en los hematíes¹¹.

Metabolismo - La Atorvastatina se metaboliza en un alto grado a derivados orto y parahidroxilados, y varios productos de beta-oxidación. *In vitro*, la inhibición de HMG-CoA reductasa por metabolitos orto y parahidroxilados es equivalente a la atorvastatina. Aproximadamente 70% de la actividad inhibitoria circulante para HMG-CoA reductasa es atribuida a metabolitos activos. Estudios *in vitro* sugieren la importancia del metabolismo de atorvastatina por el citocromo hepático P450 3A4, consistente con el aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en humanos con la coadministración de eritromicina, un conocido inhibidor de esta isoenzima. Estudios *in vitro* también indican que atorvastatina es un débil inhibidor de citocromo P450 3A4. La coadministración con atorvastatina no produce efecto clínicamente significativos en las concentraciones de terfenadina, un compuesto predominantemente metabolizado por citocromo P450 3A4, así, es poco probable que atorvastatina altere significativamente la farmacocinética de otros sustratos del citocromo P450 3A4¹² (ver sección **4.5 - Interacciones con otros Medicamentos y otras formas de Interacción**). En animales, los metabolitos orto-hidroxi sufren glucuronidación posterior.

Excreción - La Atorvastatina y sus metabolitos son eliminados primariamente por la bilis siguiendo metabolismo hepático y/o extrahepático; sin embargo, la droga no parece sufrir recirculación enterohepática¹³. La vida media promedio de eliminación para atorvastatina en humanos es aproximadamente 14 horas, pero la vida media de actividad inhibitoria para HMG-CoA reductasa es 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos¹⁴. Menos del 2% de la dosis de atorvastatina se recupera en orina luego de la administración oral¹⁵.

Poblaciones especiales

Ancianos - Concentraciones plasmáticas de atorvastatina son mayores (aproximadamente 40% de C_{max} y 30% de ABC) en sujetos sanos, ancianos (edades ≥ 65 años) que en adultos jóvenes. El estudio ACCESS evaluó específicamente pacientes ancianos con respecto al alcance de los objetivos del tratamiento del National Cholesterol Education Program (NCEP). Este estudio incluyó 1.087 pacientes por debajo de 65 años de edad, 815 pacientes por encima de 65 años de edad, y 185 pacientes por encima de 75 años de edad¹⁹. No se observaron diferencias en la seguridad, eficacia o logros del tratamiento lipídico entre pacientes ancianos y la población general.

Niños⁹⁵: En un estudio abierto, de 8 semanas, se trató a niños (de 6 a 17 años de edad) con etapa de Tanner 1 (N=15) y etapa de Tanner ≥ 2 (N=24) con hipercolesterolemia familiar heterocigota y valores iniciales de C-LDL ≥ 4 mmol/L con tabletas masticables de 5 mg o 10 mg o tabletas recubiertas de 10 mg o 20 mg de atorvastatina una vez al día, respectivamente. El peso corporal fue la única covariable significativa de la población de atorvastatina del modelo PK. La depuración oral aparente de la atorvastatina en pacientes pediátricos fue similar a los adultos cuando se escaló alométricamente por el peso corporal. Se observaron disminuciones coherentes en el C-LDL y el CT en el rango de exposiciones de atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina.

Sexo – Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en las mujeres difiere (aproximadamente 20% mayores en C_{max} y 10% menores para ABC) de las encontradas en los hombres. Sin embargo, no fueron observadas diferencias clínicas significativas en los efectos sobre los lípidos entre hombres y mujeres.

Insuficiencia Renal: La enfermedad renal no tiene influencia en las concentraciones plasmáticas ni en los efectos sobre los lípidos de atorvastatina. Por ello, no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal.²⁰ (ver sección 4.2 – **Posología y Método de Administración**).

Hemodiálisis: No se han realizado estudios en pacientes con enfermedad renal en fase terminal; sin embargo, no se espera que la hemodiálisis produzca aumento en la depuración de atorvastatina, puesto que la droga está ampliamente ligada a proteínas plasmáticas.¹⁰

Insuficiencia Hepática: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina se elevan notoriamente (aproximadamente 16 veces en C_{max} y 11 veces en ABC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Childs-Pugh clase B)²¹ (ver sección 4.3 – **Contraindicaciones**).

Interacciones Medicamentosas: En la tabla a continuación se resumen el efecto de medicamentos coadministrados sobre la farmacocinética de la atorvastatina y el efecto de la atorvastatina sobre la farmacocinética de los medicamentos coadministrados (ver sección 4.4 **Precauciones Especiales y Advertencias Especiales de Uso** y sección 4.5 **Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**).

Efecto de Medicamentos Coadministrados sobre la Farmacocinética de la Atorvastatina

Medicamento coadministrado y régimen de dosificación	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción del ABC ^{&}	Proporción de la C_{max} ^{&}
# Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg QD ^a por 28 días	8,7	10,7
# Tipranavir 500 mg BID ^b /ritonavir 200 mg BID, 7 días	10 mg, SD ^c	9,4	8,6
# Telaprevir 750 mg q8h, 10 días	20 mg, SD	7,9	10,6
# Boceprevir 800 mg TID ^d , 7 días ⁹²	40 mg SD	2,3	2,7
# Lopinavir 400 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg QD por 4 días	5,9	4,7
#, ‡ Saquinavir 400 mg BID/ ritonavir 400 mg BID, 15 días	40 mg QD por 4 días	3,9	4,3
# Claritromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg QD por 8 días	4,5	5,4
# Darunavir 300 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 9	10 mg QD por 4 días	3,4	2,2

Medicamento coadministrado y régimen de días	Atorvastatina		
# Itraconazol 200 mg QD, 4 días	40 mg SD	3,3	1,20
# Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg QD por 4 días	2,5	2,8
# Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	10 mg QD por 4 días	2,3	4,0
# Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg QD por 28 días	1,74	2,2
# Jugo de pomelo, 240 mL QD *	40 mg, SD	1,37	1,16
Diltiazem 240 mg QD, 28 días	40 mg, SD	1,51	1,00
Eritromicina 500 mg QID ^c , 7 días	10 mg, SD	1,33	1,38
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, SD	1,18	0,91
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg QD por 2 semanas	1,00	0,89
Colestipol 10 mg BID, 24 ¹⁰¹ semanas	40 mg QD por 8 semanas	NA	0,74
Maalox TC® 30 mL QD, 17 días	10 mg QD por 15 días	0,66	0,67
Efavirenz 600 mg QD, 14 días	10 mg por 3 días	0,59	1,01
# Rifampicina 600 mg QD, 7 días (coadministrado) †	40 mg SD	1,12	2,9
# Rifampicina 600 mg QD, 5 días (dosis separadas) †	40 mg SD	0,20	0,60
# Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg SD	1,35	1,00
# Fenofibrato 160 mg QD, 7 días	40 mg SD	1,03	1,02

[&]Representa los tratamientos del cociente (medicamento administrado conjuntamente más atorvastatina, en comparación con atorvastatina solamente).

Ver sección 4.4 y 4.5 para detalles sobre la importancia clínica.

* Se han informado mayores aumentos en ABC (proporción del ABC hasta 2,5) y/o C_{máx} (proporción de C_{máx} hasta 1,71) con consumo excesivo de pomelo (≥750 mL – 1,2 litros por día).

** Proporción con base en una muestra única tomada entre 8 y 16 h después de dosis.

† Debido al mecanismo dual de interacción de la rifampina, se recomienda la coadministración simultánea de atorvastatina con rifampina, ya que se ha vinculado la administración retrasada de atorvastatina después de la administración de rifampina con una importante reducción en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

‡ La dosis de saquinavir más ritonavir, en este estudio, no es una dosis de uso clínico. El aumento de exposición a la atorvastatina, cuando se la usa clínicamente, es propenso a ser mayor que lo observado en este estudio. Por eso se debería tener cautela y usar la dosis mínima necesaria.

^a una vez al día

^b dos veces al día

^c dosis única

^d tres veces al día

^e cuatro veces al día

Efecto de Atorvastatina sobre la Farmacocinética del Medicamentos Coadministrados

Atorvastatina	Med. Coadministrado y régimen de dosificación		
	Med./dosis (mg)	Proporción del ABC ^{&}	Proporción de la C _{máx} ^{&}
80 mg QD ^a por 15 días	Antipirina, 600 mg SD ^b	1,03	0,89
80 mg QD por 14 días	# Digoxina 0,25 mg QD, 20 días	1,15	1,20
40 mg QD por 22 días	Anticonceptivo oral QD, 2 meses		
	- noretindrona 1 mg - etinil estradiol 35 µg	1,28 1,19	1,23 1,30
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID ^c /ritonavir 200 mg BID, 7 días	1,08	0,96
10 mg, QD por 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	0,73	0,82
10 mg QD por 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	0,99	0,94

[&] Representa la relación de los tratamientos (medicamento administrado conjuntamente más atorvastatina, en comparación con atorvastatina solamente).

[#] Ver sección 4.5 para detalles de importancia clínica.

^a una vez al día

^b dosis única

^c dos veces al día

5.3 Datos de Seguridad Preclínica

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de Fertilidad- Atorvastatina no fue carcinogénica en ratas. La dosis máxima usada fue 63 veces mayor a la dosis humana más elevada (80 mg/día) sobre una base de peso corporal de mg/kg y 8 a 16 veces más elevada en base a valores ABC (0-24)⁴². En un estudio realizado por 2 años en ratones, las incidencias de adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras se elevaron con la dosis máxima usada, la que fue 250 veces mayor que la dosis humana más elevada sobre una base de peso corporal de mg/kg. La exposición sistémica fue de 6 a 11 veces mayor sobre la base de ABC (0-24)⁴³. Todas las otras drogas químicamente similares en esta clase han inducido tumores tanto en ratones como en ratas a dosis de 12 a 125 veces más elevada que la clínicamente recomendada, sobre una base de peso corporal de mg/kg.

Atorvastatina no demostró ningún potencial mutagénico o clastogénico en 4 pruebas *in vitro* realizadas con y sin activación metabólica, o en un ensayo *in vivo*. Fue negativo en la prueba de Ames con *Salmonella tifimurium* y *Escherichia coli*, así como en el ensayo hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) *in vitro* de mutación con células pulmonares de hámsters Chinos^{44,45}. Atorvastatina no produjo elevaciones importantes en las aberraciones cromosómicas en un ensayo *in vitro* con células pulmonares de hámsters Chinos y fue negativo en una prueba micronucleica *in vivo* en ratón.^{46,47}

No se han observado efectos adversos en la fertilidad o reproducción en ratas machos bajo dosis de hasta 175 mg/kg/día de atorvastatina ni en ratas hembras bajo dosis de hasta 225 mg/kg/día. Estas dosis son 100 a 140 veces la dosis humana máxima recomendada sobre una base de mg/kg.⁴⁸ Atorvastatina no causó ningún efecto adverso en los parámetros de esperma o semen, ni en la histopatología de los órganos reproductores en perros bajo dosis de 10 mg/kg, 40 mg/kg ó 120 mg/kg administrada durante 2 años.

6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

Carbonato de calcio, celulosa microcristalina, cera candelilla, croscarmelosa sódica, dióxido de titanio, estearato de magnesio, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, lactosa monohidrato, macrogol 8000, polisorbato 80, talco, emulsión de simeticona.

6.2 Incompatibilidades

N/A

6.3 Período de eficacia

ZARATOR comprimidos recubiertos 10 mg: 36 meses.
ZARATOR comprimidos recubiertos 20 mg: 36 meses.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 30°C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de Aluminio (PA/AI/PVC) = (Papel/Poliéster/Aluminio recubierto con laca de aluminio) o blíster de aluminio/aluminio en estuche de cartulina impreso.

Documento referencia utilizado para la actualización; CDS Versión 16.0-17.0

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.

Teléfono: 2-22412035

7. REFERENCIAS

1. In vitro inhibition of HMG-CoA reductase by CI-981: comparison to reference agents. Parke-Davis Research. RR 740-02868
2. In vitro activity of CI-981, an HMG-CoA reductase inhibitor, in the cholesterol synthesis inhibition assay (CSI). Parke-Davis Research. RR 740-02855
3. An 8-week, open-label, pilot study to assess the efficacy and safety of atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia (Protocol 981-54). Parke-Davis Research. RR 720-03702
4. Summary of percent change in baseline in high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) by baseline HDL-C level and dose of atorvastatin (10, 20, 40, and 80 mg), pravastatin 20 mg, and simvastatin 10 mg for patients with Fredrickson Type IIa or IIb. Parke-Davis Research. RRMEMO 720-04176
5. Summary of percent change from baseline in LDL/HDL and CHOL/HDL by dose of atorvastatin (10, 20, 40, and 80 mg), pravastatin 20 mg, and simvastatin 10 mg for patients with Fredrickson Type IIa or IIb hyperlipoproteinemia using the atorvastatin cumulative integrated database (data from the NDA database [21 completed studies] and post-NDA completed studies 981-069, -070, -072, and -225). Parke-Davis Research. RR-MEMO 720-04185
6. Summary of adjusted mean percent change from baseline in HDL-C, total-C/HDL-C, LDLC/HDL-C, and non-HDL-C/HDL-C ratios by dose of atorvastatin (10, 20, 40, and 80 mg) , pravastatin 20 mg, and simvastatin 10 mg for patients with Fredrickson Type IIa or IIb hyperlipoproteinemia using the atorvastatin cumulative integrated database. Parke-Davis Research. RR-MEMO 720-04224

7. A study in healthy volunteers of the pharmacologic activity and pharmacokinetic profiles of atorvastatin (tablets) as a function of dosing with or after evening meals (Protocol 981-031-0). Parke-Davis Research. RR 744-00207
8. An open-label, randomized, multiple-dose, 2-way crossover study of the pharmacologic and pharmacokinetic profiles of oral CI-981 (tablets) as a function of morning-vs-evening dosing in healthy subjects (protocol 981-017-0). Parke-Davis Research. RR 744-00115
9. An absolute bioavailability study of atorvastatin (Protocol 981-030-0). Parke-Davis Research. RR 744-00265.
10. Binding characteristics of atorvastatin in plasma from mice, rats, dogs, and humans. Parke-Davis Research. RR 764-02585
11. Distribution of [14C] atorvastatin between mouse, rat, dog, and human blood cells and plasma. Parke-Davis Research. RR 764-02583
12. A study to evaluate the effects of atorvastatin on the pharmacokinetics of terfenadine (Protocol 981-177). Parke-Davis Research. RR 744-00326
13. A study of the effects of activated charcoal on the pharmacokinetics of atorvastatin (Protocol 981-097-0). Parke-Davis Research. RR 744-00258
14. A multiple-dose, dose-proportionality study of atorvastatin tablets prepared from crystalline 1 lots. Parke-Davis Research. RR 744-00247
15. A study of the mass balance and metabolism of [14C]CI-981 following multiple-dose CI-981 administration in healthy volunteers (Protocol 981-020-0). Parke-Davis Research. RR 744-00163
16. A 4-week, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of once daily atorvastatin (CI-981) in patients with elevated triglycerides (Protocol 981-38). Parke-Davis Research. RR 720-03335
17. Comprehensive summary of the efficacy and safety of atorvastatin in treating patients with hypertriglyceridemia (Fredrickson types III, IV, and V). Parke-Davis Research. RR 720-03900
18. The effect of age on CI-981 single-dose pharmacokinetics in healthy volunteers. (Protocol 981-045-0). Parke-Davis Research. RR 744-00167
19. A 54-week open label assessment of the safety and efficacy profile of atorvastatin as compared to fluvastatin, lovastatin, pravastatin, and simvastatin when used to optimally control primary hypercholesterolemia (Type IIa) and mixed dyslipidemia (Type IIb). Parke-Davis Research. Pfizer Central Research. RR 985-0082
20. An oral, multiple-dose, safety, tolerance, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of atorvastatin (CI-981) tablets in subjects with various degrees of renal function. (Protocol 981-059-0). Parke-Davis Research. RR 744-00204
21. An oral, multiple-dose safety, tolerance, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of atorvastatin (CI-981) tablets in healthy volunteers and patients with hepatic impairment (Protocol 981-60). Parke-Davis Research. RR 744-00222
22. Interim report on an open-label, treatment protocol for the use of atorvastatin (CI-981) in the treatment of patients with severe hypercholesterolemia (Protocol 981-80). Parke-Davis Research. RR 720-03637.
23. Summary of persistent liver transaminase elevations >3 x ULN measured in 7713 atorvastatin-treated patients as of October 18, 1999. Parke-Davis Research. RR 720-04442
24. Update to the Lipitor labeling in the incidence of persistent liver transaminase elevations >3 x ULN measured in 7713 atorvastatin-treated patients as of October 18, 1999. Parke-Davis Research. RR 720-04449
25. Kantola T., Kivisto K. Neuvonen P. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of

- atorvastatin. *Clin Pharm Ther* 1998; 64(1):58-65.
26. Lees R., Lees A. Rhabdomyolysis from the coadministration of lovastatin and the antifungal agent itraconazole. *New Engl J Med* 1995; 333(10):664-5
27. A study to evaluate the effects of Maalox TC on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of atorvastatin in healthy volunteers (Protocol 981-35). Parke-Davis Research. RR 744-00202
28. A study of the effects of atorvastatin on hepatic oxidative drug metabolism as measured by antipyrine clearance in healthy volunteers (protocol 981-32). Parke-Davis Research. RR 744-00180
29. A 12-week, randomly-assigned, open-label, multicenter study evaluating the efficacy and safety of the monotherapies of atorvastatin (CI-981) and colestipol and the combination therapy of atorvastatin and colestipol in patients with hypercholesterolemia (Protocol 981-43). Parke-Davis Research. RR 720-03361
30. A 1-year, randomized, open-label, parallel-arm, multicenter study to compare the safety and efficacy of 80 mg atorvastatin vs. colestipol alone, and vs. colestipol in combination either 40 mg simvastatin or 40 mg atorvastatin, in patients with severe primary hypercholesterolemia (Protocol 981-56) Parke-Davis Research. RR 720-03600
31. A study to evaluate the effects of 10 mg atorvastatin (CI-981) on the steady-state pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers (Protocol 981-254). Parke-Davis Research. RR 744-00397
32. The effect of azithromycin or clarithromycin on the pharmacokinetics of atorvastatin in healthy subjects (Protocol 066-092). Parke-Davis Research. RR 744-00451
33. A study to evaluate the effects of erythromycin on the pharmacokinetics of atorvastatin (Protocol 981-109). Parke-Davis Research. RR 744-00262
34. Stern R., Smithers J., Olson S. Atorvastatin does not produce a clinically significant effect on the pharmacokinetics of terfenadine. *J Clin Pharmacol* 1998; 38:753-757.
35. A study to determine the effects of atorvastatin (CI-981) on the pharmacokinetics of an oral contraceptive agent (Ortho-Novum 1/35) (Protocol 981-66). Parke-Davis Research. RR 744-00229
36. A study to determine the effect of multiple-dose atorvastatin (CI-981) administration on prothrombin time in patients maintained on warfarin (Protocol 981-063-0). Parke-Davis Research. RR 744-00227
37. An open-label, multiple-dose, randomized, 2-way crossover study to evaluate the effects of cimetidine on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of atorvastatin (CI-981) in healthy subjects (Protocol 981-033). Parke-Davis Research. RR 744-00210
38. The effects of amlodipine on the pharmacokinetics of atorvastatin in healthy male subjects (Pfizer Protocol 053-019). Parke-Davis Research. RR 744-00422
39. Henry K., Melroe H., Huebesch et al. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related abnormalities. *The Lancet* 1998; 325:1031-1032.
40. Murillas J., Martin T., Ramos A. et al. Atorvastatin for protease inhibitor-related hyperlipidemia. *AIDS* 1999; 13:1424-1425
41. An open-label, parallel group, pharmacokinetic study of the interactions between the combinations Viracept™ and Lipitor™ or Viracept™ and Zocor™. Agouron Study AG 1343-1131.
42. 104-week carcinogenicity study of CI-981 in male and female wistar rats. Parke-Davis Research. RR 745-02392

43. 104-week carcinogenicity study of CI-981 in B6C3F1 mice. Parke-Davis Research. RR 745-02521
44. Standard Ames Bacterial Mutagenicity Assay of CI-981. Parke-Davis Research. RR 745-01551
45. E. Coli Mutagenicity Plate Assay of CI-981. Parke-Davis Research. RR 745-01796
46. In vitro mutation assay of CI-981 in V79 Chinese Hamster Lung Cells. Parke-Davis Research. RR 745-02054
47. Mouse micronucleus study of CI-981. Parke-Davis Research. RR 745-01852
48. Fertility study in rats with CI-981. Parke-Davis Research. RR 745-01980
49. Milk secretion of ¹⁴C radioactivity following single 10-mg/kg oral doses of [¹⁴C] CI-981 to lactating rats. Parke-Davis Research. RR 764-02360
50. Pfeiffer C., Kazenoff S., Rothberg H. Toxic epidermal necrolysis from atorvastatin. *JAMA* 1998; 279(20):1613-1614.
51. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89(3):1333-1445.
52. Prevention of coronary heart disease: scientific background and new clinical guidelines. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992; 2(3):113-156.
53. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) with Atorvastatin in Patients with Unstable Angina or Non-Q Wave Myocardial Infarction (Pfizer Protocol 981-105). Parke-Davis Research. RR 720-04112
54. Labeling Report; Back Pain and Atorvastatin (10May01).
55. Labeling Report; Chest Pain and Atorvastatin (10May01).
56. Deleted per May 2009 revision.
57. Labeling Report; Dizziness and Atorvastatin (10May01).
58. Labeling Report; Amnesia and Atorvastatin (10May01).
59. Labeling Report; Peripheral Edema and Atorvastatin (10May01).
60. Labeling Report; Weight Gain and Atorvastatin (10May01).
61. Pfizer Final Study Report: Atorvastatin Protocol 981-147, A 1-Year Study in Children and Adolescents with Familial or Severe Hypercholesterolemia comparing Atorvastatin to Placebo (6-Month Double-Blind Treatment), followed by Atorvastatin Open-Label Treatment for 6 Months, November 27, 2001.
62. Atorvastatin Clinical Expert Report: Recommendation for a Targeted Starting Dose of Atorvastatin Calcium Tablets Based on Individual Patient Lipid-Lowering Needs, 14Mar2002.
63. Pfizer Dossier: Starting Dose Clinical Summary, 14 August 2001, pgs. iii – 50.
64. National Cholesterol Education Program (NCEP): Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report, National Institutes of Health NIH Publication No. 02-5215, September 2002.
65. National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children Adolescents, *Pediatrics*. 89(3):495-501. 1992.
66. Worldwide Labeling Report; Hypoesthesia and Atorvastatin (25Feb03).
67. Deleted per May 2009 revision.
68. Interim Study Report: Amlodipine Protocol AML-NY-96-008 Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT): Factorial Study of the Prevention of Coronary Heart Disease and Vascular Events by Blood Pressure Lowering (Comparing Beta-Blocker-Based with Amlodipine-Based Therapy) and by Blood Cholesterol Lowering (Comparing Atorvastatin with

Placebo); September 19, 2003.

69. Clinical Overview: Atorvastatin in the Prevention of CHD, Associated Events and Stroke: Factorial Study of the Prevention of Coronary Heart Disease and Vascular Events by Blood Pressure Lowering (Comparing Beta-Blocker-Based with Amlodipine-Based Therapy) and by Blood Cholesterol Lowering (Comparing Atorvastatin with Placebo); September 26, 2003.

70. Final Study Report: Atorvastatin Protocol 0981-430-102; A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atorvastatin as Prevention of CHD in High Risk Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus – Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), November 30, 2004.

71. Safety Surveillance and Reporting, Pfizer Inc. Periodic Safety Update Report (PSUR) Atorvastatin 01November2003 through 31October2004; *sect. 9.1 General Overview* dated 22December2004.

72. Regression of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Trial; Module 2.5 Clinical Overview of CTD dated March 8, 2004.

73. SPARCL Summary Report: Analysis of Stroke in the SPARCL Study (3 May 2006).

74. A Phase 1, Open-Label, Randomized, Parallel Group Study to Evaluate the Effect of Steady-State Diltiazem or Rifampin on the Pharmacokinetics and Tolerability of a Single-Dose of Torcetrapib/Atorvastatin Fixed Combination Administered to Healthy Adult Subjects (Protocol A5091053).

75. Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ: Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 66:118-127 (1999)

76. Palmisano M, Macdonald-Bravo H, Kelly E, Ford NE: *A study of the interaction of grapefruit juice (GFJ) with the pharmacokinetics (PK) of HMG-CoA reductase inhibitors*. In: XIII International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. Abstract Book. p. 68. Florence, Italy, May 30-June 3, 1998.

77. Gerber JG et al. Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin, and pravastatin: results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005, 39:307-12.

78. Backman JT et al. Rifampin markedly decreases and gemfibrozil increases the plasma concentrations of atorvastatin and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2005, 78:154-67.

79. Safety and Risk Management, Pfizer Inc. A Review of Atorvastatin Cases Reporting Tendon Rupture. 2 October 2006.

80. Safety and Risk Management, Pfizer Inc. A Review of Atorvastatin Cases Reporting Dysgeusia. 2 October 2006.

81. Final Clinical Study Report: Protocol Number 981-117; The Effect of LDL-Cholesterol Lowering Beyond Currently Recommended Minimum Targets on Coronary Heart Disease (CHD) Recurrence in Patients with Pre-Existing CHD (TNT Study) dated December 28, 2005.

82. Final Clinical Study Report: Protocol Number ATV-N-98-001; Atorvastatin Compared With Simvastatin in the Prevention of CHD Morbidity and Mortality in Patients with CHD (IDEAL Study) dated January 27, 2006.

83. Hermann, M. et al. *Substantially elevated levels of atorvastatin and metabolites in cyclosporine-treated renal transplant recipients (Letters to the Editor)* *Clinical Pharmacology & Therapeutics* vol. 76 no. 4: 388-391 (October 2004)

84. Kantola T, Kivisto K, Neuvonen PJ: *Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* vol. 64 no. 1: 58-65 (July 1998)

85. Mazzu AL, Lasseter KC, Shamblen EC, Agarwal V, Lettieri J, Sundaresen P: *Itraconazole*

- alters the pharmacokinetics of atorvastatin to a greater extent than either cerivastatin or pravastatin.* Clinical Pharmacology & Therapeutics vol. 68 no. 4: 391-400 (October 2000)
86. Final Clinical Study Report: Protocol Number A0531029; Phase I Open Study Designed to Evaluate a Drug Interaction Between Atorvastatin and Amlodipine dated March 13, 2003.
87. Atorvastatin – Fusidic Acid Drug Interaction. Data on file. Pfizer Pharmaceuticals 27 May 2009.
88. Final Study Report: Atorvastatin Protocol 981-080, A multicenter, open-label, compassionate-use study to assess the efficacy and safety of atorvastatin in patients with severe hypercholesterolemia who have not achieved an adequate response with conventional lipidlowering therapy.
89. Atorvastatin use in patients reporting a history of renal impairment. Data on file. Pfizer Pharmaceuticals April 2009.
90. Summary of Data Analyses and Resulting Proposed changes to Section 4.8 of Atorvastatin calcium Core Data Sheet. Data on file. Pfizer Pharmaceutical 27 May 2009.
91. Clinical Overview Supporting Atorvastatin CDS revisions, March 2012.
92. Clinical Overview CDS Updates for CDS_USPI_SPC_Addition of Boceprevir DDI and INMN to CDS, November 2012.
93. Clinical Overview, Atorvastatin CDS update - Addition of myositis and angioedema, November 2014.
94. Clinical Overview for Non-Renewal Atorvastatin (CDS updates) - Fusidic Acid DDI, September 2015.
95. Clinical Overview to Support Changes to the Atorvastatin Tables and Amlodipine-Atorvastatin Tablets Core Data Sheets: Revision Based on Results of Studies A2581172 and A2581173, January 2016.
96. Clinical Overview In Support of Atorvastatin and Amlodipine-Atorvastatin tablets Core Data Sheet Revisions to Harmonize Presentation of Drug Interaction Data, March 2016.
97. Final Clinical Study Report Study Report RR 744-00243: Protocol Number 981-078-0; A Study Utilizing a Stable Isotope Technique to Provide Information for the Design of Pivotal Atorvastatin Tablet Bioequivalence Studies dated April 3, 1996.
98. Final Clinical Study Report RR 744-00256: Protocol Number 981-112; A Single-Dose Bioequivalence Study Comparing 40-mg Market-Image and Nonmarket-Image Atorvastatin Tablets Prepared From Crystalline 1 Bulk Drug Lots to 40-mg Atorvastatin Tablets from a Lot Used in Clinical Trials Relative to A Stable-Isotope-Labeled Internal Standard dated April 8, 1996.
99. Final Clinical Study Report RR 744-00232: Protocol Number 981-111; A Single-Dose Bioequivalence Study Comparing 10-mg Market-Image Atorvastatin Tablets Prepared From a Crystalline 1 Bulk Drug Lot to 10-mg Atorvastatin Tablets From a Lot Used in Protocol 981-008 Relative to a Stable-Isotope-Labeled Internal Standard dated March 25, 1996.
100. Final Clinical Study Report RR 744-00268: Protocol Number 981-143; A Single-Dose Bioequivalence Study Comparing 40-mg Market-Image Atorvastatin Tablets Manufactured in Freiburg to 40-mg Marker-Image Atorvastatin Tablets Manufactured in Litz dated April 18, 1996.
101. 2.5 Clinical Overview, To Support Amendments to Atorvastatin and Amlodipine Besylate/Atorvastatin Calcium Tablets Core Data Sheets, July 2017.