



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-6946-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 27 de Agosto de 2019

Referencia: EX-2019-07223471-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-07223471-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación del nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada LIPITOR / ATORVASTATINA CALCICA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ATORVASTATINA CALCICA 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg; aprobada por Certificado N° 46.141.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LIPITOR / ATORVASTATINA CALCICA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ATORVASTATINA CALCICA 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80

mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-68990560-APN-DERM#ANMAT.

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

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

Expediente EX-2019-07223471-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.08.27 09:17:14 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117584
Date: 2019.08.27 09:17:19 -0300

PROYECTO DE PROSPECTO

LIPITOR ATORVASTATINA CÁLCICA Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

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

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

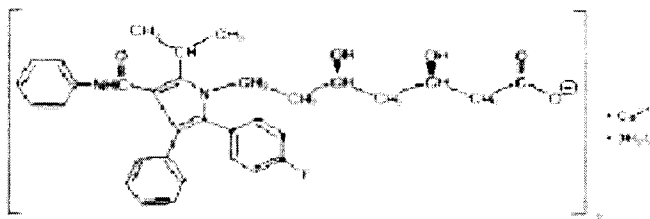
Cada comprimido recubierto de LIPITOR 40 mg contiene: Atorvastatina cálcica 43,38 mg. Excipientes: carbonato de calcio 132 mg; celulosa microcristalina 240 mg; lactosa monohidrato 131,22 mg; croscarmelosa sódica 36 mg; polisorbato 80 2,40 mg; hidroxipropilcelulosa 12 mg; estearato de magnesio 3 mg; simeticona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

Cada comprimido recubierto de LIPITOR 80 mg contiene: Atorvastatina cálcica 86,76 mg. Excipientes: carbonato de calcio 264 mg; celulosa microcristalina 480 mg; lactosa monohidrato 262,44 mg; croscarmelosa sódica 72 mg; polisorbato 80 4,80 mg; hidroxipropilcelulosa 24 mg; estearato de magnesio 6 mg; Opadry White YS-1-7040-A 35,76 mg; emulsión de simeticona 0,24 mg.


DESCRIPCION

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

Atorvastatina cálcica es [R-(R*, R*)]-2-(4-fluorofenil)-β, δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamina) carbonil]-1H-pirrol-1-ácido heptanoico, sal cálcica (2:1) trihidrato. La fórmula empírica de atorvastatina cálcica es (C₃₃H₃₄FN₂O₅)₂Ca·3H₂O y su peso molecular es 1209,42. Su fórmula estructural es la siguiente:



LLD_Arg_USPIV34_17Ago 2018_v1


 FIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 IF-2019-02930660-APN-DEMA/MIAT
 Apudescá Logar

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

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

Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en adultos

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

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

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

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

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

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

Hiperlipidemia

1. Como un complemento de la dieta para reducir los niveles elevados de colesterol total (C-Total), colesterol LDL (C-LDL), apolipoproteína B (apo B) y los niveles de triglicéridos (TG) y para aumentar el colesterol HDL (C-HDL) en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (*Fredrickson* Tipo IIa y IIb).
2. Como un complemento de la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con niveles séricos elevados de triglicéridos (TG) (*Fredrickson* Tipo IV).
3. Para el tratamiento de pacientes adultos con disbetalipoproteinemia (*Fredrickson* Tipo III) que no respondieron adecuadamente a la dieta.

LLD_Arg_USPIv34_17Ago 2018_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica

IF-2019-0899060-APN-DERMA#NMAT

4. Para reducir el C-Total y el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) homocigota como un complemento de otros tratamientos para reducir los lípidos (por ej. aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles.
5. Como un complemento de la dieta para reducir los niveles de colesterol total (C-Total), colesterol LDL (C-LDL) y apolipoproteína B (apo B) en pacientes, de entre 10 y 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota, que aún después de recibir un tratamiento adecuado o dieta presenten los siguientes parámetros:
 - a. Colesterol LDL remanente ≥ 190 mg/dL o
 - b. Colesterol LDL remanente ≥ 160 mg/dL y
 - Exista historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura o
 - Cuando dos o más riesgos de accidente cerebrovascular están presentes en pacientes pediátricos.

Limitaciones de uso

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

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**Acción Farmacológica****Mecanismos de acción**

Atorvastatina cálcica es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima que limita la velocidad de conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A en mevalonato, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol.

En animales, LIPITOR reduce los niveles de colesterol en el plasma y los niveles de lipoproteínas al inhibir la HMG-CoA reductasa y la síntesis del colesterol en el hígado y al aumentar el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular para aumentar la captación y catabolismo de LDL. LIPITOR también reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL.


Farmacodinamia

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

Farmacocinética

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

LLD_Arg_USPIV34_17Ago 2018_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica

IF-2019-03990660-APN-DERMA/ANMAT

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

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

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

Poblaciones Especiales

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

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

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

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

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

Insuficiencia Hepática: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica aumentan notablemente en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica. La C_{max} y el ABC son cuatro veces mayores en pacientes con enfermedad Childs-Pugh A. En pacientes con la enfermedad Childs-

LLD_Arg_USPIV34_17Ago 2018_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica


IF-2019-0699060-APN-DEMANMAT

Pugh B la C_{max} aumenta aproximadamente 16 veces y el ABC aumenta 11 veces (ver CONTRAINDICACIONES).

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

Medicamento administrado concomitantemente y pauta posológica	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Proporción del ABC ^a	Proporción de la C _{max} ^b
[#] Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg una vez al día durante 28 días	8,69	10,66
[#] Tipranavir 500 mg dos veces al día/ritonavir 200 mg dos veces al día durante 7 días	10 mg, dosis única	9,36	8,58
[#] Telaprevir 750 mg cada 8 horas durante 10 días	20 mg, dosis única	7,88	10,60
[#] Saquinavir 400 mg dos veces al día/ritonavir 400 mg dos veces al día durante 15 días	40 mg una vez al día durante 4 días	3,93	4,31
[#] Claritromicina 500 mg dos veces al día durante 9 días	80 mg una vez al día durante 8 días	4,54	5,38
[#] Darunavir 300 mg dos veces al día/ritonavir 100 mg dos veces al día durante 9 días	10 mg una vez al día durante 4 días	3,45	2,25
[#] Itraconazol 200 mg una vez al día durante 4 días	40 mg dosis única	3,32	1,20
[#] Fosamprenavir 700 mg dos veces al día/ritonavir 100 mg dos veces al día durante 14 días	10 mg una vez al día durante 4 días	2,53	2,84
[#] Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día durante 14 días	10 mg una vez al día durante 4 días	2,30	4,04
[#] Nelfinavir 1250 mg dos veces al día durante 14 días	10 mg una vez al día durante 28 días	1,74	2,22
[#] Jugo de pomelo, 240 mL una vez al día*	40 mg, dosis única	1,37	1,16
Diltiazem 240 mg una vez al día durante 28 días	40 mg, dosis única	1,51	1,00
Eritromicina 500 mg cuatro veces al día durante 7 días	10 mg, dosis única	1,33	1,38
Amlodipina 10 mg, dosis única	80 mg, dosis única	1,18	0,91
Cimetidina 300 mg cuatro veces al día durante 2 semanas	10 mg una vez al día durante 2 semanas	1,00	0,89
Colestipol 10 g dos veces al día durante 24 semanas	40 mg una vez al día durante 8 semanas	NA	0,74**
Maalox TC [®] 30 mL cuatro veces al día durante 17 días	10 mg una vez al día durante 15 días	0,66	0,67
Efavirenz 600 mg una vez al día durante 14 días	10 mg durante 3 días	0,59	1,01
[#] Rifampicina 600 mg una vez al día durante 7 días (administrada concomitantemente) †	40 mg dosis única	1,12	2,90
[#] Rifampicina 600 mg una vez al día	40 mg dosis única	0,20	0,60

LLD_Arg_USPIv34_17Ago 2018_v1


 PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co-Directora Técnica
 IF-2019-08490660-APN-DEMA/ANMAT

Medicamento administrado concomitantemente y pauta posológica	Atorvastatina		
durante 5 días (dosis por separado) †			
*Gemfibrozil 600 mg dos veces al día durante 7 días	40 mg dosis única	1,35	1,00
*Fenofibrato 160 mg una vez al día durante 7 días	40 mg dosis única	1,03	1,02
Boceprevir 800 mg tres veces al día durante 7 días	40 mg dosis única	2,32	2,66

* Representa la relación entre tratamientos (administración concomitante del medicamento y la atorvastatina vs atorvastatina sola).

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

* Se han registrado mayores incrementos en el ABC (proporción del ABC hasta 2,5) y/o la C_{max} (proporción de la C_{max} hasta 1,71) con un consumo excesivo de jugo de pomelo (≥ 750 ml - 1,2 litros por día).

** Proporción basada en una sola muestra tomada 8 a 16 horas después de la dosis.

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

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

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

Atorvastatina	Medicamento administrado concomitantemente y pauta posológica		
	Medicamento/Dosis (mg)	Proporción del ABC	Proporción de la C _{max}
80 mg una vez al día durante 15 días	Antipirina, 600 mg dosis única	1,03	0,89
80 mg una vez al día durante 10 días	* Digoxina 0,25 mg una vez al día durante 20 días	1,15	1,20
40 mg una vez al día durante 22 días	Anticonceptivo oral una vez al día durante 2 meses - noretindrona 1mg - etinilestradiol 35 µg	1,28	1,23
		1,19	1,30
10 mg, dosis única	Tipranavir 500 mg dos veces al día/ritonavir 200 mg dos veces al día durante 7 días	1,08	0,96
10 mg una vez al día durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día durante 14 días	0,73	0,82
10 mg una vez al día durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg dos veces al día/ritonavir 100 mg dos veces al día durante 14 días	0,99	0,94

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Prevención de la enfermedad cardiovascular

En el estudio ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*), se evaluó el efecto de LIPITOR en la enfermedad coronaria fatal y no fatal en 10.305 pacientes hipertensos de entre 40 y 80 años de edad (media de 63 años), sin infarto de miocardio (IM) previo y con niveles de colesterol

LLD_Arg_USPIV34_17Ago 2018_v1


 PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co-Directora Técnica

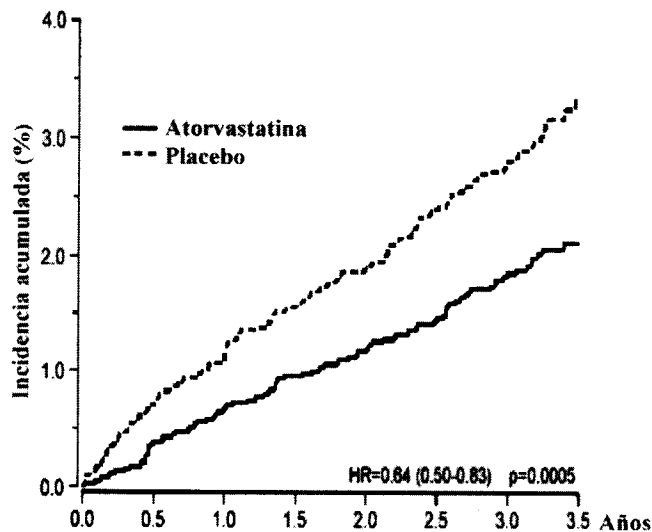
IF-2019-0699060-APN-DEMA/ANMAT

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

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

LIPITOR redujo significativamente el índice de eventos coronarios [ya sea enfermedad coronaria fatal (46 eventos en el grupo de placebo frente a 40 eventos en el grupo de LIPITOR) o IM no fatal (108 eventos en el grupo de placebo frente a 60 eventos en el grupo de LIPITOR)], obteniendo una reducción del riesgo relativo del 36% [(basado en incidencias del 1,9% para LIPITOR frente a 3,0% para el placebo), $p=0,0005$ (ver la Figura 1)]. La reducción del riesgo fue coherente independientemente de la edad, el tabaquismo, la obesidad o la presencia de disfunción renal. El efecto de LIPITOR se observó independientemente de los niveles iniciales de C-LDL. Debido a la pequeña cantidad de eventos, los resultados para las mujeres no son concluyentes.

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



LIPITOR también redujo significativamente el riesgo relativo de procedimientos de revascularización en un 42% (incidencia del 1,4% para LIPITOR y 2,5% para placebo). Aunque la reducción de los accidentes cerebrovasculares fatales y no fatales no alcanzó un nivel de significancia predefinido ($p=0,01$), se observó una tendencia favorable con una reducción del 26% del riesgo relativo (incidencias del 1,7% en el caso de LIPITOR y del 2,3% en el caso del placebo).

LLD_Arg_USPIv34_17Ago 2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica

IF-2019-08990660-APN-DEMANMAT

No se observó una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento con respecto a la muerte por causas cardiovasculares ($p=0,51$) o causas no cardiovasculares ($p=0,17$).

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

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

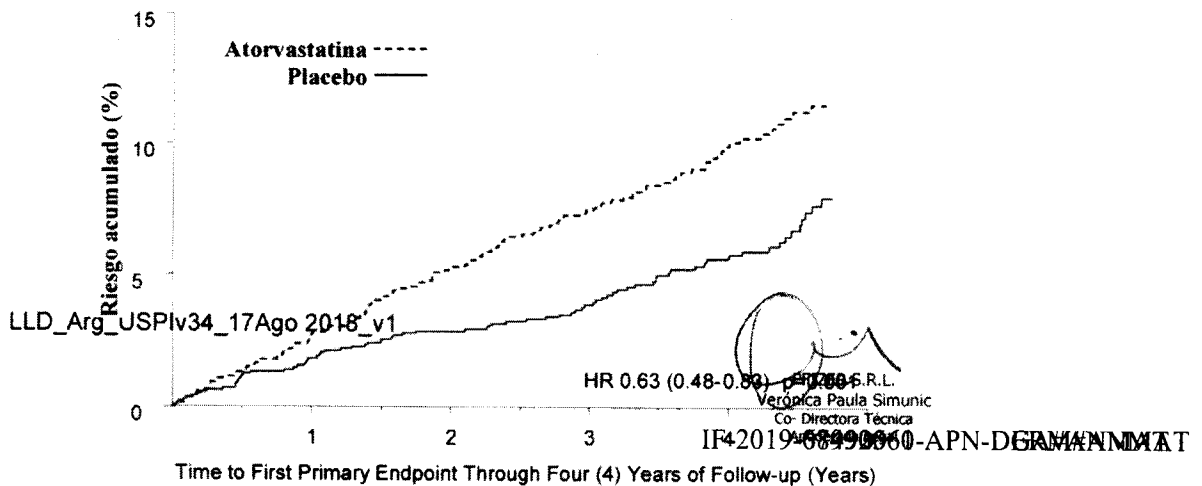
El efecto de LIPITOR 10 mg/día sobre los niveles lipídicos fue similar al observado en estudios clínicos anteriores.

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

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

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

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



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

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

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

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

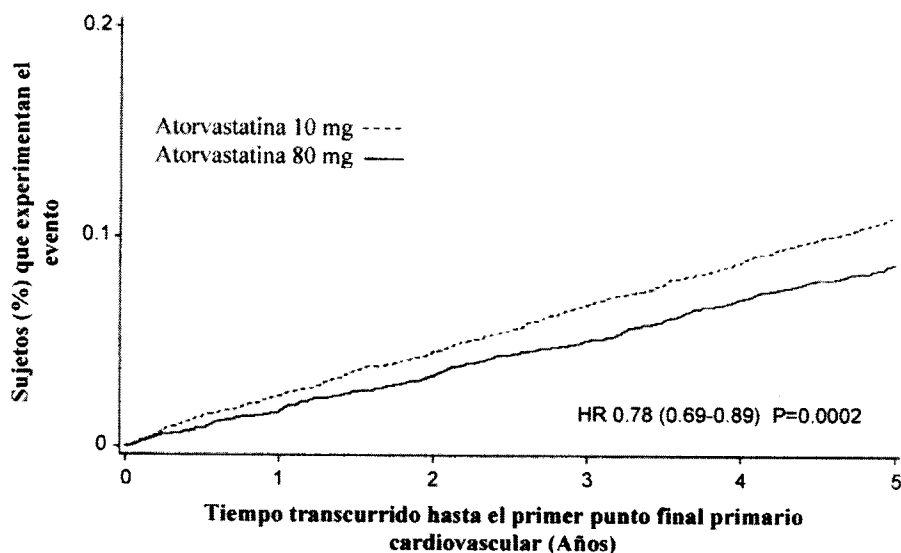


TABLA 3. Resumen de resultados de eficacia en el estudio TNT

LLD_Arg_USPIv34_17Ago 2018_v1


 PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co-Directora Técnica

IF-2019-08990660-APN-DEMANMAT

Puntos finales	Atorvastatina		Atorvastatina		Cociente de riesgos instantáneos [hazard ratio, HR (IC del 95%)] ^a
	n	(%)	n	(%)	
PUNTO FINAL PRINCIPAL					
Primer punto final de evento cardiovascular principal	548	(10,9)	434	(8,7)	0,78 (0,69; 0,89)
Componentes del punto final combinado					
Muerte por EC	127	(2,5)	101	(2)	0,80 (0,61; 1,03)
IM no fatal, no relacionado a un procedimiento	308	(6,2)	243	(4,9)	0,78 (0,66; 0,93)
Paro cardíaco recuperado	26	(0,5)	25	(0,5)	0,96 (0,56; 1,67)
Accidente cerebrovascular (fatal y no fatal)	155	(3,1)	117	(2,3)	0,75 (0,59; 0,96)


PUNTOS FINALES SECUNDARIOS*					
Primera ICC con hospitalización	164	(3,3)	122	(2,4)	0,74 (0,59; 0,94)
Punto final de EVP	282	(5,6)	275	(5,5)	0,97 (0,83; 1,15)
Primer CABG u otro procedimiento de revascularización coronaria ^b	904	(18,1)	667	(13,4)	0,72 (0,65; 0,80)
Punto final de primera angina documentada ^b	615	(12,3)	545	(10,9)	0,88 (0,79; 0,99)
Mortalidad por todas las causas	282	(5,6)	284	(5,7)	1,01 (0,85; 1,19)
Componentes de la mortalidad por todas las causas					
Muerte por causas cardiovasculares	155	(3,1)	126	(2,5)	0,81 (0,64; 1,03)
Muerte por causas no cardiovasculares	127	(2,5)	158	(3,2)	1,25 (0,99; 1,57)
Muerte por cáncer	75	(1,5)	85	(1,7)	1,13 (0,83; 1,55)
Otras muertes por causas no CV	43	(0,9)	58	(1,2)	1,35 (0,91; 2,00)
Suicidio, homicidio y otras muertes traumáticas por causas no CV	9	(0,2)	15	(0,3)	1,67 (0,73; 3,82)

* Puntos finales secundarios no incluidos en el punto final combinado

a Atorvastatina 80 mg: atorvastatina 10 mg

b Componente de otros puntos finales secundarios

LLD_Arg_USPIV34_17Ago 2018_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica

IF-2019-06490660-APN-DEMA/ANMAT