

# Atorvastán®

## Atorvastatin

### Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

**Fórmula:** Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene: Atorvastatin (como Atorvastatin calcio) 10 mg, excipientes autorizados: carbonato de calcio, lactosa monohidrato, croscarmellose sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina p102, almidón glicolato sódico, hidroxipropilmetilcelulosa, PEG 6000, aceite de castor, talco, dióxido de titanio, amiloro tartrazina laca aluminica, alcohol etílico, agua purificada, c.s. **Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:** Atorvastatin (como Atorvastatin calcio) 20 mg, excipientes autorizados: carbonato de calcio, lactosa monohidrato, croscarmellose sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina p102, almidón glicolato sódico, hidroxipropilmetilcelulosa, PEG 6000, aceite de castor, talco, dióxido de titanio, amiloro tartrazina laca aluminica, alcohol etílico, agua purificada, c.s.

**Acción Farmacológica:** Hipocolesterolémante.

**Indicaciones:** El producto está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para disminuir los niveles elevados del colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteínas, y triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y en la dislipemia mixta (tipos Fredrickson I y IIb). Atorvastatin también está indicado en la reducción del colesterol total y del LDL-colesterol en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como adyuvante a otros tratamientos hipocolesterolémantes o en caso de no disponer de estos tratamientos.

La terapia con agentes que alteran los lípidos debería ser un componente de la intervención de múltiples factores de riesgo en individuos bajo aumento riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica debida a hipercolesterolemia. Los agentes que alteran los lípidos deben ser utilizados además de una dieta restringida en grasa saturada y colesterol sólo cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuadas.

Cuando se va a llevar a cabo una intervención por un cuadro coronario agudo, debe prestarse atención al inicio de la terapia con la droga si el nivel de C-LDL es  $\geq 130$  mg/dL. Antes de comenzar la terapia con atorvastatin, deben excluirse causas secundarias para la hipercolesterolemia (por ej., diabetes, mellitus, escasez de controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, otra terapia medicamentosa y alcoholismo) y deberá realizarse un perfil de los lípidos para medir el C-total, C-LDL, C-HDL, C y triglicéridos. Para pacientes con triglicéridos  $< 400$  mg/dL ( $< 4.5$  mmol/L), el C-LDL puede ser estimado usando la siguiente ecuación:  $LDL-C = total - (0.20 \times [TG] + C-HDL)$ . Para niveles de triglicéridos  $> 400$  mg/dL ( $> 4.5$  mmol/L), ésta ecuación es menos exacta y la concentraciones de C-LDL deben ser determinadas por ultracentrifugado.

**Características farmacológicas/ propiedades:** Atorvastatin es un agente sintético que reduce los lípidos. Es un inhibidor competitivo y selectivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaryl-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un paso temprano y velocidad limitante de la biosíntesis del colesterol. Atorvastatin y sus metabolitos son activos farmacológicamente. El hígado es el principal sitio de acción y síntesis del colesterol y clearance de la LDL. La dosis se correlaciona mejor con reducción del LDL-colesterol que con la concentración sistémica. La individualización de la dosis se debe basar en la respuesta terapéutica.

**Mecanismo de acción:** atorvastatin es un inhibidor selectivo, competitivo de la HMG-CoA reductasa la enzima ritmo-limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metil-glutaryl-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroides incluyendo el colesterol. El colesterol y los triglicéridos circulan en el torrente sanguíneo como parte de complejos lipoproteínas.

Por medio del ultracentrifugado, estos complejos se separan en fracciones de HDL (lipoproteínas de alta densidad), IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), LDL (lipoproteínas de baja densidad) y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Los triglicéridos y el colesterol en el hígado son incorporados en el VLDL y liberados en el plasma, para ser distribuidos en los tejidos periféricos.

El LDL se forma a partir del VLDL y es catabolizado principalmente a través del receptor del LDL de alta afinidad. Estudios clínicos y patológicos demuestran que altos niveles plasmáticos de colesterol total (C-total), colesterol LDL (LDL) y apolipoproteína B (apo B) promueven la aterosclerosis humana y son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, mientras que altos niveles de C-HDL están asociados con una disminución del riesgo cardiovascular.

En modelos animales, atorvastatin disminuye los niveles de colesterol y lipoproteínas en plasma inhibiendo la reductasa HMG-CoA y la síntesis del colesterol en el hígado y aumentando el número de receptores hepáticos de LDL sobre la superficie de la célula para aumentar la absorción y catabolismo de LDL. Atorvastatin también reduce el C-LDL en algunos pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (FH), un grupo que raramente responde a otras medicaciones que disminuyen los lípidos.

Varios estudios clínicos han demostrado que elevados niveles de C-total, C-LDL y apo B (un complejo de membrana para el C-LDL) promueven la aterosclerosis humana. De igual manera (bajos niveles de C-HDL) y su complejo de transporte, (apo A) están asociados con desarrollo de aterosclerosis. Las investigaciones epidemiológicas han establecido que la morbilidad y mortalidad cardiovasculares varían directamente con el nivel de C-total y C-LDL, e inversamente con el nivel de C-HDL. Atorvastatin reduce el C-total, el C-LDL y la apo B en pacientes con FH homocigota y heterocigota forma no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemias mixtas. Atorvastatin también reduce el C-VLDL y los triglicéridos y produce variables aumentos en el C-HDL y la apolipoproteína A-1. El efecto de atorvastatin sobre la morbilidad y mortalidad cardiovasculares no se ha determinado.

**Farmacocinética:** absorción: atorvastatin se absorbe rápidamente después de la administración oral; la concentración plasmática máxima ocurre entre 1 a 2 horas. El grado de absorción es dosis dependiente. La biodisponibilidad absoluta es del 12% y la actividad inhibitoria sistémica de la HMG-CoA reductasa es aproximadamente del 30%. La baja biodisponibilidad sistémica es atribuida a una depuración en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo de primer paso hepático. Aunque la comida disminuye la velocidad y el grado de absorción en un 25% y 9%, respectivamente, cuando se mide la reducción del LDL-colesterol por medio de Cmax y el área bajo la curva de concentración plasmática AUC, está es similar cuando se administra con o sin comidas. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatin son menores (aproximadamente 30% para la Cmax y AUC) después de la administración vespertina comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del LDL-colesterol es la misma sin ser afectada por el momento del día en que se administra la droga.

**Distribución:** el volumen medio de distribución de atorvastatin es de aproximadamente 565 litros. Se une  $\geq 98\%$  a las proteínas del plasma. La relación sangre/plasma es de aproximadamente 0.25, lo que indica una poca penetración de la droga en eritrocitos. Basados en observaciones en ratas, atorvastatin parece ser secretado en la leche materna.

**Metabolismo:** atorvastatin es extensamente metabolizado a derivados orto- y parahidroxiolados y a varios productos de beta-oxidación. In vitro, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto- y parahidroxiolados es equivalente a la de atorvastatin. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es atribuida a los metabolitos activos. Los estudios in vitro sugieren la importancia del citocromo P-450 3A4 en el metabolismo de atorvastatin consistente con el aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatin en humanos después de la administración conjunta de eritromicina, un inhibidor conocido de esta isoenzima (ver "Precauciones. Interacciones medicamentosas"). En animales el orto-hidroxi-metabolito es posteriormente glucuronizado.

**Eliminación:** atorvastatin y sus metabolitos son eliminados principalmente a la bils después de su metabolismo hepático y/o

extrahepático; sin embargo, la droga no parece sufrir recirculación enterohepática. La vida media de eliminación plasmática es de 14 horas, pero la vida media de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de 20 a 30 horas debido a la actividad de los metabolitos activos. Menos del 2% de una dosis de atorvastatin se recupera en orina después de la administración oral.

**Grupos especiales. Geriátricos:** las concentraciones de atorvastatin en plasma son más altas (aproximadamente el 40% para la Cmax y de 30% para el AUC) en sujetos sanos de edad avanzada (edad  $\geq 65$  años) que en adultos jóvenes. La reducción en el C-LDL es comparable con la observada en grupos de pacientes que recibieron dosis iguales de la droga.

**Pediátricos:** no se dispone de datos farmacocinéticos sobre el uso de atorvastatin en niños.

**Sexo:** las concentraciones de atorvastatin en plasma de mujeres difieren de las de los hombres (aproximadamente un 20% más alta para la Cmax y un 10% inferiores para el AUC); no obstante, no hay diferencia clínicamente significativa en la reducción del C-LDL con atorvastatin entre hombres y mujeres. **Insuficiencia renal:** la enfermedad renal no tiene influencia sobre las concentraciones en plasma o la reducción del C-LDL de atorvastatin; por lo tanto, no se requieren ajustes de dosis en pacientes con mal funcionamiento renal (ver Dosis y administración).

**Hemodilísis:** aún no se han llevado a cabo estudios en pacientes con enfermedad renal terminal; se cree que la hemodilísis no aumenta significativamente la depuración de atorvastatin ya que la droga se usa extensamente a las proteínas del plasma.

**Insuficiencia hepática:** en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica, las concentraciones de atorvastatin en plasma aumentan significativamente. La Cmax y el AUC son 4 veces superiores con enfermedad de Childs-Pugh A. La Cmax y el AUC son aproximadamente 16 y 11 veces superiores, respectivamente, en pacientes con enfermedad de Childs-Pugh B (ver Contraindicaciones).

**Farmacodinamia:** Atorvastatin y sus metabolitos son farmacológicamente activos en el hombre. El primer lugar de acción es el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de clearance del LDL. La reducción del C-LDL se correlaciona mejor con la dosis de la droga que con la concentración sistémica. La individualización de la dosis debe basarse en la respuesta terapéutica.

**Posología y forma de administración**

**Dosis y administración:** los pacientes deben comenzar una dieta standard para disminuir el colesterol antes de recibir tratamiento con atorvastatin y deberán continuarla durante el mismo.

Hipercolesterolemia (heterocigota familiar y no familiar) y dislipemia mixta (Fredrickson I y IIb): la dosis de comienzo recomendada de atorvastatin es 10 mg una vez al día. El rango de dosis es de 10 a 80 mg una vez al día. Administrar en una sola toma diaria en cualquier momento del día, antes o después de las comidas. El tratamiento debe ser individualizado de acuerdo al objetivo terapéutico y a la respuesta. Luego de la iniciación y durante la titulación de atorvastatin, deben controlarse los niveles plasmáticos de lípidos cada 2 a 4 semanas y realizar el ajuste de dosis correspondiente.

Puesto que el objetivo terapéutico es disminuir el LDL-colesterol se recomienda utilizar la concentración de C-LDL como dato base previo al inicio del tratamiento y como valor del control de respuesta terapéutica. Sólo en caso de no poder determinar los valores del C-LDL se puede tomar la concentración del colesterol total como valor de monitoreo de tratamiento.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: la dosis de atorvastatin en estos pacientes es de 10 a 80 mg/día. El producto deberá utilizarse como terapia adjunta a otros tratamientos para disminuir la concentración plasmática de lípidos (ej.: aféresis de LDL) o cuando estos no pudieran utilizarse o no estuvieran disponibles.

**Tratamiento concomitante:** atorvastatin puede utilizarse en combinación con una resina captadora de ácidos biliares para lograr un efecto activo. La combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y con fibratos deberá ser evitada.

**Dosificación en pacientes con insuficiencia renal:** la enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción del LDL-colesterol de atorvastatin; por lo tanto no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

**Contraindicaciones:** Atorvastatin está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquier componente de la fórmula, en aquellos con enfermedad hepática activa y niveles persistentemente elevados de transaminasas-hasta tres veces el límite normal-sin causa aparente.

**Embarazo y lactancia:** la aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de drogas para disminuir los lípidos durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el resultado de la terapia prolongada de la hipercolesterolemia materna. El colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal (incluyendo la síntesis de esteroides y las membranas celulares). Dado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, pueden causar daño fetal si son administradas a mujeres embarazadas. Por lo tanto, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa están contraindicados durante el embarazo y la lactancia.

**ATORVASTATIN DEBE SER ADMINISTRADO A MUJERES QUE POTENCIALMENTE PUEDAN QUEDAR EMBARAZADAS SOLO CUANDO TALES PACIENTES PRESENTEN MUY POCAS POSIBILIDADES DE QUEDAR EMBARAZADAS Y HAYAN SIDO INFORMADAS DE LOS RIESGOS POTENCIALES SOBRE EL FETO.**

**Advertencias. Efectos hepáticos:** al igual que otros agentes de la misma clase, se informaron elevaciones moderadas 23 veces el límite superior normal (ULN) de transaminasas séricas después del tratamiento con atorvastatin. Los niveles altos persistentes de las transaminasas  $> 3 \times$  ULN se observaron en  $< 1\%$  de los pacientes que recibieron atorvastatin en los estudios clínicos. Los incrementos, en general, no se asociaron con ictericia ni otros signos o síntomas. Cuando se disminuía la dosis de atorvastatin, o se interrumpía o discontinuaba el tratamiento, los niveles de transaminasas volvían a los valores de pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de atorvastatin sin secuelas.

Los tests de función hepática deben ser realizados antes del inicio del tratamiento y en forma periódica en la vida y/o en forma periódica en los mismos. Los pacientes que desarrollen cualquier signo o sintoma que sugiera un daño hepático deben realizar tests de función hepática. Los pacientes que desarrollen niveles aumentados de transaminasas deben ser monitoreados hasta que se vuelva a los valores normales. Se recomienda que cuando se observe un incremento persistente de tres veces el valor límite normal de GOAT o GPT se reduzca la dosis o se interrumpa el tratamiento con atorvastatin. El producto debe ser utilizado con precaución en pacientes que ingieran grandes cantidades de alcohol y/o tengan antecedentes de enfermedad hepática. En pacientes con enfermedad hepática activa o niveles persistentemente elevados de transaminasas está contraindicado el uso del producto (ver contraindicaciones).

**Efectos musculoesqueléticos:** se informó sobre la aparición de mialgias en pacientes que recibieron atorvastatin (ver Reacciones adversas). Debe pensarse en miopatía -definida como dolor muscular o debilidad muscular junto con aumentos en la fosfocreatinaquinasa (CPK)  $> 10 \times$  ULN - en pacientes con mialgias difusas, debilidad muscular y/o elevaciones marcadas de CPK. Los pacientes deben ser advertidos de informar cualquier dolor muscular o debilidad muscular sin causa aparente, debilidad muscular, particularmente si se acompaña de malestar general o fiebre. El tratamiento con atorvastatin debe ser discontinuado si los niveles de CPK elevados persisten o si se sospecha o diagnostica miopatía.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otros drogas de esta clase aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, eritromicina, nicotina o antifúngicos-azólicos. Los médicos que piensen utilizar un tratamiento combinado con atorvastatin y derivados del ácido fibrótico, eritromicina, drogas inmunosupresoras, antifúngicos-azólicos, o dosis reductoras de lípidos de nicotina, deben evaluar los riesgos-beneficios y deben monitorear cuidadosamente a los pacientes en búsqueda de signos o síntomas de miopatías. Debe considerarse realizar determinaciones de CPK en forma periódica en tales situaciones, aunque no existe seguridad de que el monitoreo prevenga la aparición de miopatía severa (ver "Precauciones. Interacciones medicamentosas"). El tratamiento debe interrumpirse o suspenderse temporariamente en cualquier paciente con un cuadro agudo que sugiera miopatía o que tenga un factor que predisponga para el desarrollo de insuficiencia renal secundaria o radomilosis (ej.: infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, alteraciones severas metabólicas, endocrinas o de electrolitos y crisis convulsivas no controladas).

**Precauciones. Generales:** antes de comenzar el tratamiento con atorvastatin debe realizarse el intento de controlar la hipercolesterolemia con una dieta apropiada, ejercicio y reducción de peso en pacientes obesos, y tratar otros problemas médicos

subyacentes (ver "Indicaciones" y "Posología").

**Información para pacientes:** debe advertirse a los pacientes que informen rápidamente cualquier dolor muscular inexplicado, sensibilidad, o debilidad, particularmente si están acompañados de malestar o fiebre.

**Interacciones medicamentosas:** el riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, niacina (ácido nicotínico), eritromicina, antifúngicos azólicos (ver "Advertencias: músculo esquelético").

**Antiácidos:** la administración conjunta de atorvastatin con suspensiones orales de antiácidos que contienen hidróxidos de magnesio y aluminio disminuye las concentraciones plasmáticas de atorvastatin aproximadamente en un 35%; sin embargo la reducción del C-LDL no se vio alterada.

**Antipirina:** atorvastatin no afecta la farmacocinética de la antipirina; por lo tanto, no son esperables las interacciones con otras drogas que se metabolizan a través de las mismas isoenzimas del citocromo.

**Colestiramina:** las concentraciones plasmáticas de atorvastatin son más bajas (aproximadamente 25%) cuando se administra conjuntamente con colestiramina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos son mayores que cuando se administra cada droga por separado.

**Digoxina:** la administración conjunta de dosis múltiples de atorvastatin y digoxina aumentaron las concentraciones plasmáticas de estado estable de digoxina 20%, por lo tanto, los pacientes en tratamiento con digoxina deberán ser monitoreados.

**Eritromicina:** en individuos sanos, la administración concomitante de eritromicina (500 mg cada 6 horas), inhibidor conocido del citocromo P450 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas de atorvastatin más elevadas.

**Anticoagulantes orales:** la administración conjunta con anticoagulantes que contienen noretindrona y etinilestradiol aumentaron los valores del AUC para estas dos hormonas en aproximadamente un 30% y 20%, respectivamente. Estos incrementos deben ser considerados cuando se selecciona un anticoagulante oral para una mujer que esté recibiendo atorvastatin.

En los estudios de selección medicamentosa de atorvastatin con warfarina y cimetidina que fueron llevados a cabo, no se observaron interacciones clínicamente significativas.

**Otros tratamientos concomitantes:** en los estudios clínicos, atorvastatin fue utilizado conjuntamente con agentes antihipertensivos y tratamiento de reemplazo estrogénico sin evidencias clínicas de interacciones adversas significativas. No se han llevado a cabo estudios de interacción con agentes específicos.

**Función endocrina:** los inhibidores de la HMG-CoA reductasa interfieren con la síntesis del colesterol y teóricamente podrían anular la producción de esteroides de las adrenales y/o gónadas. Los estudios clínicos han demostrado que atorvastatin no reduce la concentración de cortisol en plasma de base ni deteriora la reserva adrenal. Los efectos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa sobre la fertilidad masculina no han sido estudiados en adecuadas cantidades de pacientes. Los efectos, si los hubiera, sobre el eje pituitaria-adrenal en mujeres premenopáusicas se desconocen. Debe tenerse precaución si se administra conjuntamente un inhibidor de la HMG-CoA reductasa con drogas que puedan aumentar los niveles de la actividad de las hormonas esteroideas endógenas, como el ketozonazol, espironolactona y cimetidina.

**Toxicidad del SNC:** se ha observado hemorragia cerebral en un perro hembra tratado durante 3 meses a la dosis de 120 mg/kg/día. También se observaron hemorragia cerebral y vacuolación del nervio óptico en otro perro hembra que fue sacrificado en condición moribunda después de 11 semanas de recibir dosis ascendentes hasta 280 mg/kg/día.

La dosis de 120 mg/kg resultó en una exposición sistémica aproximadamente 16 veces el área bajo la curva (AUC, 0-24 horas) en plasma humano, considerando la máxima dosis humana de 80 mg/día. Se observó una sola convulsión tónica en ambos perros machos (uno tratado con 10 mg/kg/día y el otro con 120 mg/kg/día) en un estudio que se prolongó durante 2 años. No se observaron lesiones del SNC en ratones después del tratamiento crónico hasta 2 años con dosis de hasta 400 mg/kg/día o en ratos con dosis de hasta 100 mg/kg/día. Estas dosis fueron 6 a 11 veces (ratón) y 8 a 16 veces (rata) el AUC (0-24) en humanos tomados como base la máxima dosis recomendada a humanos de 80 mg/díarios.

No han observado lesiones vasculares del SNC, caracterizadas por hemorragia perivascular, edema e infiltración de células mononucleares de espacios perivascuales, en perros tratados con otros miembros de esta clase. Una droga químicamente similar de este tipo produjo degeneración del nervio óptico (degeneración Walleriana de fibras retinoganglionales) en perros clínicamente normales en una forma dosis-dependiente a la dosis que produjo niveles de la droga en plasma alrededor de 30 veces superiores al nivel promedio de la droga en humanos que tomaban la máxima dosis recomendada.

**Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad:** atorvastatin no fue carcinogénico en ratas. La dosis máxima utilizada fue 63 veces mayor que la dosis más alta para humanos (80 mg/día) en base a la relación mg/kg de peso corporal y 8 a 16 veces mayor que los valores de AUC 0-24. En un estudio de dosis a humanos en ratones, la incidencia de adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras fue mayor cuando se usó la dosis máxima, que fue 250 veces más alta que la dosis más alta recomendada en hombres en una base de mg/kg de peso corporal. Atorvastatin no demostró potencial mutagénico o clastogénico en cuatro tests in vitro con su activación metabólica ni en un ensayo in vivo. El resultado fue negativo para el test de Ames con Salmonella typhimurium y Escherichia coli, y en el test HGPRT in vitro a continuación del test de mutación en células de pulmón de hamster chino. Atorvastatin no produjo incrementos significativos en aberraciones cromosómicas en el ensayo in vitro con células de pulmón de hamster chino y dio negativo en el test in vivo de micronúcleos en ratones. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad ni la reproducción en ratas macho a las que se les administraron dosis de atorvastatin de hasta 175 mg/kg/día o en ratas hembra que recibieron dosis de hasta 225 mg/kg/día. Estas dosis son 100 a 140 veces la dosis máxima recomendada sobre la base de mg/kg de peso corporal.

Atorvastatin no causó efectos adversos sobre el esperma o parámetros espermáticos, o sobre la histopatología de órganos reproductores en perros que recibieron dosis de 10, 40 ó 120 mg/kg durante dos años.

**Uso durante el embarazo:** atorvastatin está contraindicado en el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados. Atorvastatin podría ser administrado en mujeres en edad fértil sólo cuando tales pacientes tengan muy pocas posibilidades de quedar embarazadas y hayan sido informadas de los riesgos potenciales para el feto.

**Uso durante la lactancia:** atorvastatin está contraindicado durante la lactancia. Las crías de ratas lactantes presentaban niveles de la droga en hígado del 50% y 40%, respecto a la de la leche de sus madres. No se conoce si esta droga excreta en la leche materna en humanos. A causa del potencial de reacciones adversas en niños en periodo de lactancia con leche materna, las mujeres que reciban atorvastatin no deben amamantar.

**Uso en pediatría:** la experiencia de uso de atorvastatin en una población pediátrica está limitada a dosis de hasta 80 mg/día durante un año en 8 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota. No se informaron de anomalías clínicas ni bioquímicas en estos pacientes.

**Uso en geriatría:** la experiencia de tratamiento con atorvastatin en pacientes de más de 70 años con dosis de hasta 80 mg/kg ha sido evaluada en 221 pacientes. La seguridad y eficacia de atorvastatin en este grupo fueron similares a las de pacientes de menos de 70 años de edad.

**Precauciones y advertencias:** Se han reportado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada durante o después del tratamiento con estatinas. La miopatía necrotizante inmunomediada se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y elevación de CPK, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas.

**Reacciones adversas.** Atorvastatin es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas han sido leves y transitorias. En los ensayos clínicos controlados, menos del 2% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a efectos adversos atribuibles al producto. Los más frecuentes (21%) informados sobre pacientes que participaron en los estudios clínicos controlados fueron constipación, flatulencia, dispepsia, dolor abdominal. En la tabla siguiente se muestran los efectos adversos reportados en el 2% de los pacientes entre 2.502 pacientes de estudios clínicos controlados con placebo, sin evaluaciones de la causa.

**Efectos adversos en estudios controlados con placebo (% de pacientes).**

Localización Atorvastatin	Placebo N=270	Atorvastatin 10mg N=863	Atorvastatin 20 mg N=36	Atorvastatin 40 mg N=79	Atorvastatin 80 mg N=94
<b>En general</b>					
Infección	10.0	10.3	2.8	10.0	7.4
Cefalea	7.0	5.4	16.7	2.5	6.4
Lesión accidental	3.7	4.2	0.0	1.3	3.2
Síndrome gripal	1.9	2.2	0.0	2.5	3.2
Dolor abdominal	0.7	2.8	0.0	3.8	2.1
Dolor lumbar	3.0	2.8	0.0	3.8	1.1
Reacción alérgica	2.6	0.9	2.8	1.3	0.0
Astenia	1.9	2.2	0.0	3.8	0.0
<b>Aparato digestivo</b>					
Constipación	1.8	2.1	0.0	2.5	1.1
Diarrea	1.5	2.7	0.0	3.8	5.3
Dispepsia	4.1	2.3	2.8	1.3	2.1
Flatulencia	3.3	2.1	2.8	1.3	1.1
<b>Aparato respiratorio</b>					
Sinusitis	2.6	2.8	0.0	2.5	6.4
Faringitis	1.5	2.5	0.0	1.3	2.1
<b>Piel y Anexos</b>					
Eritema	0.7	3.9	2.8	3.8	1.1
<b>Sistema músculo-Esquelético</b>					
Artralgias	1.5	2.0	0.0	5.1	0.0
Mialgias	1.1	3.2	5.6	1.3	0.0

Los siguientes efectos adversos se informaron, sin evaluación de la causa, en < 2% de los pacientes durante los estudios clínicos con atorvastatin.

**Generales:** edema facial, fiebre, rigidez cervical, malestar, reacción de fotosensibilización, edema generalizado.

**Aparato digestivo:** gastroenteritis, tests anormales de funcionamiento hepático, colitis, vómitos, gastritis, sequedad bucal, hemorragia rectal, esofagitis, eructos, glositis, ulceración de la boca, anorexia, aumento del apetito, estomatitis, dolor biliar, úlcera duodenal, disfgia, enteritis, melena, hemorragia gingival, úlcera gástrica, tenesmo, estomatitis ulcerativa, hepatitis, pancreatitis, ictericia coléctica.

**Aparato respiratorio:** neumonía, disnea, asma, epistaxis.

**Sistema nervioso:** parestias, somnolencia, anemia, alteraciones del sueño, disminución de la libido, hiperemotionalidad, falta de coordinación, neuropatía periférica, torticolis, parálisis facial, hipoestesia.

**Aparato músculo-esquelético:** calambres musculares, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contracturas tendinosas, mioisitis.

**Piel y anexos:** prurito, dermatitis de contacto, alopecia, piel seca, sudoración acné, urticaria, seborrea úlceras de piel.

**Aparato urogenital:** aumento de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, litiasis renal, epididimitis, enfermedad fibroquística de la mama, hemorragia vaginal, albuminuria, agrandamiento de las mamas, menorragia, nefritis, incontinencia urinaria, eyaculación anormal.

**Sentidos especiales:** ambliplopía, tinnitus, sequedad de la conjuntiva, alteraciones de la refracción, enrojecimiento ocular, sordera, parosmia, pérdida del gusto, disgeusia.

**Aparato cardiovascular:** palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, hipotensión postural, flebitis, arritmia.

**Alteraciones metabólicas y funcionales:** hiperglucemia, aumento de la fosfocreatinaquinasa, gota, aumento de peso corporal, hipoglucemia.

**Sangre y sistema linfático:** equimosis, anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, ptequias.

**Efectos adversos:** miopatía necrotizante inmunomediada (frecuencia desconocida).

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: [http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/aplicaciones\\_fvg\\_averos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/aplicaciones_fvg_averos_adversos_nuevo/index.html)

**Sobredosificación:** No se conoce un tratamiento específico para la sobredosis. En caso de una sobredosis el paciente deberá ser tratado en forma sintomática e incluirse instituirse medidas de soporte. Debido a la extensa unión a proteínas plasmáticas, no se sugiere utilizar hemodilísis para facilitar la depuración de atorvastatin.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:** Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/ 2247. Hospital Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777. Hospital de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115.

**Información para el paciente: ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO CONSULTE A SU MEDICO. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA. ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRITO PARA SU PROBLEMA MEDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS. Conservación:** Deben conservarse en su envase original en lugar fresco y seco, (preferentemente entre 15 y 30°C). **Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

**Presentaciones:** Atorvastatin 10 y 20 mg: envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos. Envases de uso hospitalario conteniendo: 100, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

**Biotenk®**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud  
Cert. N° 49.277

Biotenk S.A. Zúvriya 5747, Capital Federal.

Dir. Téc.: Silvia G. Balanian - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: agosto de 2016.