Lipokemia 10 / 20 / 40

Atorvastatina 10 mg / Atorvastatina 20 mg /Atorvastatina 40 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Sin T.A.C.C.

PROSPECTO

Venta bajo receta
Industria Argentina

FECOFAR

FÓRMULA:

Lipokemia 10 Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatina cálcica (equivalente a 10 mg de atorvastatina) 10,34 mg; Lactosa monohidrato 18,75 mg; Celulosa microcristalina ph 102 70,00 mg; Carboximetilcelulosa cálcica 14,5 mg; Lauril sulfato de sodio 0,61 mg; Povidona k30 5,4 mg; Crospovidona 6,5 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,975 mg; Estearato de magnesio 1,625 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15 1,42875 mg; Talco1,02375 mg; Polietilenglicol 6000 0,55375 mg; Dióxido de titanio 0,79375 mg.
Lipokemia 20 Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatina cálcica (equivalente a 20 mg de atorvastatina) 20,68 mg; Lactosa monohidrato 37,5 mg; Celulosa microcristalina ph 102 140,00 mg; Carboximetilcelulosa cálcica 29,00 mg; Lauril sulfato de sodio 1,22 mg; Povidona k30 10,8 mg; Crospovidona 13 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,95 mg; Estearato de magnesio 3,25 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15 2,8575 mg; Talco 2,0475 mg; Polietilenglicol 6000 1,1075 mg; Dióxido de titanio 1,5875 mg.
Lipokemia 40 Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatina Cálcica (equivalente a 40 mg de Atorvastatina) 41,36 mg; Lactosa Monohidrato 75,00 mg; Celulosa Microcristalina PH 102 280,00 mg; Carboximetilcelulosa cálcica 58,00 mg; Lauril sulfato de sodio 2,44 mg; Povidona K30 21,60 mg; Crospovidona 26,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 3,90 mg; Estearato de magnesio 6,50 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15 5,715 mg; Talco 4,095 mg; Polietilenglicol 6000 2,215 mg; Dióxido de Titanio 3,175 mg.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismos de acción: La Atorvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG - Co-A reductasa, la enzima que limita la velocidad de conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A en mevalonato, un precursor de los esteroles, incluído el colesterol. El colesterol y los triglicéridos circulan a través del flujo sanguíneo como parte de complejos de lipoproteínas. Mediante la ultracentrifugación, estos complejos se dividen en fracciones de HDL (lipoproteínas de alta densidad), IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), LDL (lipoproteínas de baja densidad), y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad).
Los triglicéridos (TG) y el colesterol en el hígado son incorporados a la VLDL y son liberados en el plasma para distribuírse en los tejidos periféricos. La LDL se forma de la VLDL y es catabolizada principalmente a través del receptor LDL de alta afinidad. Los estudios clínicos y patológicos muestran que los elevados niveles plasmáticos del colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL) y apolipoproteína B (apo B) promueven la aterosclerosis en humanos y son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, mientras que los niveles de C-HDL se asocian con una disminución de riesgo cardiovascular.
En animales, Lipokemia reduce los niveles de colesterol en el plasma y los niveles de lipoproteínas al inhibir la HMC-CoA reductasa y la síntesis del colesterol en el hígado y al aumentar el número de receptores LDL hepáticos en la superície celular para aumentar la captación y catabolismo de LDL.
Lipokemia también reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL.
Lipokemia reduce el C-LDL en algunos pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigola (FH), en una población que raramente responde a otro u otros medicamentos para reducir los lípidos.
Varios estudios clínicos han demostrado que los niveles elevados de C-Total, C-LDL y apo B (un complejo de membrana para el C-LDL) promueven la aterosclerosis en humanos. Asimismo, los niveles reducidos de C-HDL (y su complejo de transporte, apo A) se asocian con el desarrollo de aterosclerosis. Los investigadores epidemiológicos han establecido que la mortalidad y la morbilidad cardiovascular varían directamente según el nivel de C-Total y C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL.
Lipokemia reduce el C-Total, el C-LDL y el apo B en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y heterogota (FH), formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta. Lipokemia también reduce el C-VLDL, el TG y produce aumentos variables de C-HDL y apolipoproteína A-1. Lipokemia reduce el C-Total, C-LDL, C-VLDL, apo B, TG y C-no-HDL y aumenta el C-HDL en pacientes con hipertrigliceridemia aislada. Lipokemia reduce el C-IDL (colesterol de lipoproteínas de densidad intermedia) en pacientes con disbetalipoproteinemia.
Al igual que el LDL, las lipoproteínas ricas en colesterol y triglicéridos, incluyendo las VLDL, la lipoproteína de densidad intermedia (C-LDL) y remanentes, también pueden producir ateroscleros. Los triglicéridos elevados en el plasma se encuentran a menudo en una tríada con bajos niveles de C-HDL y pequeñas partículas LDL, así como también en asociación con los factores de riesgo metabólicos no lípidos para el desarrollo de enfermedad coronaria. Los TG Totales en el plasma no han demostrado en forma consistente ser un factor de riesgo independiente para EC. Además, no se ha determinado el efecto independiente de aumentar el HDL o reducir los TG sobre el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular y coronaria.
Farmacodinamia: La Atorvastatina 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 con la concentración sistémica del medicamento. La individualización de la dosis de la droga debe basarse en la respuesta terapéutica (ver Posología / Dosificación - Modo de Administración).
Farmacocinética:
Absorción: La Atorvastatina 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. La biodisponibilidad absoluta de Atorvastatina (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 de un 25 % y 9 %, respectivamente, cuando se mide por medio de la C_{max} y AUC, la reducción de C-LDL es similar cuando Atorvastatina se administra con o sin comidas. Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina son menores (aproximadamente 30 % para la C_{max} y AUC) después de la administración vespertina comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del C-LDL es la misma independientemente de la hora del día en que se administre el medicamento (ver Posología y Forma de Administración).
Distribución: El volumen medio de distribución de Atorvastatina es de aproximadamente 381 litros. La Atorvastatina se une ≥ 98 % a las proteínas del plasma. La relación sangre/plasma de aproximadamente 0,25 indica una pobre penetración de la droga en los glóbulos rojos. Sobre la base de las observaciones en ratas, la Atorvastatina parece ser secretada en la leche materna (ver Contraindicaciones, embarazo y lactancia, y Precauciones, madres en período de lactancia).
Metabolismo: La Atorvastatina es extensamente metabolizada a derivados orto-y parahidroxilados y varios productos de beta-oxidación. La inhibición in vitro de HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto - y para-hidroxilados es equivalente a la Atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria circulante sobre la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos. Los estudios in vitro indican la importancia del citocromo P450 3A4 en el metabolismo de Atorvastatina, de acuerdo con los aumentos de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina en el hombre después de una administración conjunta con Eritromicina, un conocido inhibidor de esta isoenzima (ver Precauciones, Interacciones de la droga). En animales, el ortohidroximetabolito es posteriormente glucuronizado.
Eliminación: La Atorvastatina y sus metabolitos son eliminados principalmente en bilis después de su metabolismo hepático y/o extrahepático, sin embargo, la droga no parece sufrir recirculación enterohepática. La vida media de eliminación plasmática de Atorvastatina en el hombre es de aproximadamente 14 horas pero la vida media de la actividad inhibitoria sobre HMG-CoA reductasa es 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos. Menos del 2 % de una dosis de Atorvastatina se recupera en la orina después de la administración oral.
Poblaciones especiales:
Geriatría: Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina son mayores (aproximadamente 40 % para la Cmax y 30 % para la AUC) en individuos mayores sanos (edad 65 años) que en adultos jóvenes. Los datos clínicos indican un grado mayor de disminución del LDL con cualquier dosis de la droga en la población de pacientes mayores en comparación con los adultos jóvenes (ver Precauciones, uso en ancianos). ***Pediátrico:*** No se dispone de estudios farmacocinéticos en población pediátrica. ***Sexo:*** Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina en mujeres difieren en comparación a las observadas en los hombres (aproximadamente 20 % mayores para la Cmax y 10 % menores para la AUC), sin embargo no hay diferencias clínicamente significativas en la reducción del C-LDL con Lipokemia entre hombres y mujeres. ***Insuficiencia renal***: La enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina o la disminución del C-LDL, lo que no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver Posología y Forma de Administración). ***Hemodiálisis:*** aunque no se han realizado estudios en pacientes con enfermedad renal terminal, la hemodiálisis no aumenta significativamente la depuración de Atorvastatina debido a que la droga se encuentra extensamente unida a las proteínas plasmáticas. ***Insuficiencia Hepática:*** Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina aumentan notablemente en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica. La Cmax y la AUC son cuatro veces mayores en pacientes con enfermedad Childs-Pugh A. En pacientes con la enfermedad Childs-Pugh B la Cmax aumenta aproximadamente 16 veces y la AUC aumenta 11 veces (ver Contraindicaciones).

INDICACIONES
Lipokemia está indicada:
1. Como complemento de la dieta para reducir los niveles elevados de colesterol total (C-Total), colesterol LDL (C-LDL), apo B y los niveles de triglicéridos (TG) y para aumentar el colesterol HDL (C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (Fedrickson Tipo IIa y IIb),
2. Como un complemento de la dieta para el tratamiento de pacientes con niveles séricos elevados de triglicéridos (TG) (Fedrickson Tipo IV).
3. Para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteínemia (Fredickson Tipo III) que no respondieron adecuadamente a la dieta.
4. Para reducir el C-Total y el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como un complemento de otros tratamientos para reducir los lípidos (por ej. aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles.
La terapia con agentes que alteran los lípidos debe considerarse como parte de una intervención de factores de riesgo múltiples en individuos con elevado riesgo de contraer enfermedad vascular aterosclerosis debido a la hipercolesterolemia. Una dieta restringida en grasas y colesterol debe complementarse con agentes que alteran los lípidos sólo cuando no alcancen los efectos necesarios con la dieta y otras medidas no farmacológicas (ver Tabla 1).

TABLA 1. Pautas para el tratamiento del Colesterol: Metas de C-LDL y niveles para el empleo de los cambios terapéuticos del estilo de vida y la terapia con drogas en diferentes categorías de riesgo.

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

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

Después de que la meta de C-LDL se ha logrado, si los triglicéridos son aún ≥ 200 mg/dL, el C-no HDL (C-Total menos el C-HDL) se convierte en un objetivo secundario de la terapia. Las metas de C - no HDL se establecen 30 mg/dL más altas que las metas de C-LDL para cada categoría de riesgo.
Cuando un individuo es internado por un evento coronario agudo, si el nivel de colesterol LDL es > 130 mg/dL (NCEP-ATP), se puede considerar el inicio de la administración de medicamentos.
Antes de iniciar un tratamiento con un hipolipemiante se deben excluir las causas secundarias de hipercolesterolemia (por ej.: diabetes mellitus mal controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrólico, disproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, otros tratamientos medicamentosos y alcoholismo) y se debe realizar un perfil de lípidos para medir el C-Total, el C-LDL, el C-HLDL y los TG. Para los pacientes con TG < 400 mg/dL (< 4,5 mmol/L), el C-LDL puede estimarse usando la siguiente ecuación: C-LDL = C-Total - (0,20 x [TG] + C-HDL). Para los niveles de TG > 400 mg/dL (> 4,5 mmol/L), esta ecuación resulta menos precisa y las concentraciones de C-LDL deben determinarse por medio de ultracentrifugación.
La Atorvastatina no se ha estudiado en condiciones donde la mayor anormalidad de lipoproteínas es la elevación de quilomicrones (Fredrickson Tipos I y V).

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION
Antes de cada toma verifique en el estuche y en su contenido (blister), que el nombre comercial completo, lote y fecha de vencimiento sean coincidentes.
El paciente debe realizar una dieta estándar para disminuir el colesterol antes de recibir Lipokemia y la deberá continuar durante el tratamiento con Lipokemia.
Hipercolesterolemia (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (Fredrickson Tipo IIa y IIb): La dosis inicial recomendada de Lipokemia es 10 a 20 mg una vez al día. Los pacientes que requieren una reducción más grande en el C-LDL (más de 45 %) pueden comenzar el tratamiento con 40 mg una vez al día. El rango de dosificación de Lipokemia es 10 a 80 mg una vez al día. Lipokemia puede administrarse como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos. La dosis inicial y la dosis de mantenimiento de Lipokemia deben individualizarse de acuerdo con las características del paciente tales como los objetivos de la terapia y las respuestas (ver Tabla 5).
Después del inicio y/o titulación de Lipokemia, los niveles de lípidos deben analizarse dentro de las 2 a 4 semanas y se debe ajustar la dosis. Dado que la meta del tratamiento es disminuir el C-LDL, se recomienda que los niveles de C-LDL se usen para iniciar y evaluar la respuesta del tratamiento. Sólo si no se encuentran disponibles los niveles de C-LDL, el C-Total debe usarse para monitorear la terapia.
Hipercolesterolemia homocigota familiar: La dosis de Lipokemia en pacientes con hipercolesterolemia homocigota familiar es de 10 a 80 mg una vez al día. Lipokemia puede ser administrado como un complemento de otros tratamientos para reducir el colesterol (por ej.: aféresis de LDL) en estos pacientes o si tales tratamientos no estuvieran disponibles.
Terapia concomitante: Atorvastatina puede usarse en combinación con una resina captadora de ácidos biliares para obtener un efecto aditivo. La combinación de los inhibidores HMG-CoA reductasa con fibratos, generalmente debe ser evitada (ver Advertencias, musculoesquelético y Precauciones: Interacción con otras drogas).
Dosis en pacientes con insuficiencia renal: La enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción de colesterol LDL por Atorvastatina, por lo que el ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal no es necesario (ver Propiedades Farmacológicas, Farmacocinética).

CONTRAINDICACIONES
Lipokemia se encuentra contraindicado en pacientes con:
• Enfermedad hepática activa o niveles persistentemente elevados de transaminasas séricas.
• Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.
Embarazo y lactancia: La aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de las drogas para reducir los lípidos durante el embarazo no debería provocar demasiado impacto en los resultados de una terapia hipercolesterolémia a largo plazo. El colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son componentes esenciales para el desarrollo fetal (incluyendo la síntesis de esteroides y de las membranas celulares). Dado que los inhibidores de HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas que derivan del colesterol, éstas drogas pueden causar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. Por lo tanto, los inhibidores de HMG-CoA reductasa están contraindicados durante el embarazo y la lactancia.
LA ATORVASTATINA DEBE SER ADMINISTRADA A MUJERES EN EDAD FERTIL SOLO CUANDO TALES PACIENTES TENGAN MUY POCAS PROBABILIDADES DE QUEDAR EMBARAZADAS Y HAYAN SIDO INFORMADAS DE LOS RIESGOS POTENCIALES.
Si la paciente queda embarazada mientras está tomando esta droga, la terapia debe interrumpirse y se le debe informar a la paciente sobre los riesgos potenciales que corre el feto.

ADVERTENCIAS
Disfunción hepática: Los inhibidores de HMG-CoA reductasa, al igual que algunas otras terapias para reducir el colesterol, se han asociado con las anormalidades bioquímicas de la función hepática. Las elevaciones persistentes de las transaminasas séricas (>3 veces el límite superior de lo normal [LSN] que ocurrieron en 2 o más ocasiones) aparecieron en el 0,7 % de los pacientes que recibieron Atorvastatina en ensayos clínicos. La incidencia de estas anormalidades fue de 0,2 %, 0,2 %, 0,6 % y 2,3 % para 10, 20, 40 y 80 mg respectivamente. En los ensayos clínicos un paciente desarrolló ictericia. Los aumentos en las pruebas de función hepática en otros pacientes no se asociaron con ictericia ni con otros signos ni síntomas clínicos. Cuando se disminuyó la dosis, se interrumpió o discontinuó la droga, los niveles de transaminasas volvieron a valores del pretratamiento o similares sin secuelas. Dieciocho de 30 pacientes con elevaciones persistentes de las pruebas de función hepática, continuaron el tratamiento con una dosis reducida de Atorvastatina.
Se recomienda que las pruebas de la función hepática se realicen antes y a las 12 semanas después de la iniciación de la terapia y antes de cualquier incremento de la dosis y periódicamente después de la misma (por ej.: cada 6 meses). Los cambios de enzimas hepáticas ocurren en los primeros 3 meses del tratamiento con Atorvastatina. Los pacientes que desarrollan un aumento de los niveles de transaminasas deben ser monitoreados hasta que se resuelvan las anormalidades. Si un aumento en ALT o AST > 3 veces LSN persiste, se recomienda una reducción de la dosis o el abandono de Atorvastatina. Atorvastatina debe usarse con cuidado en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o poseen antecedentes de enfermedades hepáticas. La enfermedad hepática activa o las elevaciones de transaminasas inexplicables son contraindicaciones para el uso de Atorvastatina (ver Contraindicaciones).
Musculoesquelético: Al igual que con otras drogas, se han informado raros casos de rabdomiolisis con falla renal aguda secundaria o mioglobinuria. Se ha informado mialgia sin complicaciones en pacientes tratados con Atorvastatina (Ver Reacciones Adversas). La existencia de miopatía, definida como dolor muscular o debilidad muscular junto con aumentos en los valores de la creatina fosfocinasa (CPK) > 10 veces LSN, debe considerarse en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad y/o marcada elevación de CPK. Se le debe advertir a los pacientes que deben informar de inmediato dolores musculares inexplicables, sensibilidad o debilidad, particularmente si son acompañados de malestar o fiebre. La terapia con Atorvastatina debe interrumpirse si los niveles elevados de CPK persisten o se sospecha o diagnostica miopatía.
El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fíbrico, eritromicina, niacina o antifúngicos azólicos. Los médicos que piensen utilizar un tratamiento combinado con Atorvastatina y derivados del ácido fíbrico, eritromicina, drogas inmunosupresoras, antifúngicos azólicos o dosis de niacina reductoras de lípidos deben evaluar los posibles beneficios y riesgos y deben monitorear a los pacientes cuidadosamente en búsqueda de signos o síntomas de dolor muscular, sensibilidad o debilidad, particularmente durante los primeros meses de la terapia y durante cualquiera de los períodos de titulación o aumento de la dosis.
Las determinaciones periódicas de creatina fosfocinasa (CPK) pueden considerarse en tales situaciones, aunque no hay seguridad de que tal monitoreo prevenga la aparición de miopatía severa.
La administración de Atorvastatina debe interrumpirse o suspenderse temporalmente en cualquier paciente con cuadro agudo serio que sugiera miopatía o que tenga un factor predisponente para el desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis (por ej.: infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, alteraciones metabólicas endócrinas severas o de electrolitos y crisis convulsivas no controladas).

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.

PRECAUCIONES
General: Antes de comenzar el tratamiento con Atorvastatina se debe intentar el control de la hipercolesterolemia con una dieta apropiada, ejercicio, reducción de peso en pacientes obesos y tratar otros problemas médicos subyacentes (ver indicaciones). Información a pacientes. Se le debe advertir a los pacientes que deben informar de inmediato dolores musculares inexplicables, sensibilidad o debilidad, particularmente si son acompañados de malestar o fiebre.
Interacción con otras drogas: El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fíbrico, niacina (ácido nicotínico), eritromicina o antifúngicos azólicos (ver Advertencias, musculoesquelético).
Antiácidos: Cuando Atorvastatina e hidróxido de aluminio / hidróxido de magnesio en suspensión se administraron en forma conjunta, las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina disminuyeron aproximadamente un 35 %. Sin embargo, no se alteró la reducción del C-LDL.
Antipirina: Dado que Atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con otras drogas que la metabolizan a través de las mismas isoenzimas del citocromo.
Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina disminuyen aproximadamente un 25 % cuando se administran en forma conjunta Colestipol y Atorvastatina que cuando cualquiera de las drogas se administró sola.
Cimetidina: Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina y la reducción del C-LDL no se alteraron con la administración en forma conjunta de Cimetidina.
Digoxina: Cuando se administraron en forma conjunta dosis múltiples de Atorvastatina y Digoxina, las concentraciones plasmáticas de Digoxina en un estado estable aumentaron aproximadamente un 20 %. Los pacientes que toman Digoxina deben monitorearse en forma apropiada.
Eritromicina: En individuos sanos, las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina aumentaron aproximadamente un 40 % con la administración en forma conjunta de Atorvastatina y Eritromicina, un conocido inhibidor del Citocromo P450 3A4 (ver Advertencias, musculoesquelético).
Anticonceptivos orales: La administración en forma conjunta de Atorvastatina y un anticonceptivo oral aumentaron los valores AUC para noretindrona y etinil estradiol en aproximadamente un 30 % y un 20 %. Estos incrementos deben ser considerados al seleccionar el anticonceptivo oral para una mujer que está recibiendo Atorvastatina.
Warfarina: Atorvastatina no tuvo efecto clínicamente significativo sobre el tiempo de protrombina cuando se administró en forma conjunta a pacientes que estaban recibiendo tratamiento crónico con Warfarina.
Función endócrina: Los inhibidores HMG-CoA reductasa interfieren con la síntesis del colesterol y teóricamente pueden atenuar la producción de esteroides adrenales y/o gonadales. Los estudios clínicos han mostrado que Atorvastatina no reduce la concentración plasmática basal de cortisol o la reserva de adrenal.
No se ha estudiado en un número adecuado de pacientes, los efectos de los inhibidores HMG-CoA reductasa sobre la fertilidad masculina. Se desconocen, si hubiere, los efectos sobre el axis gonadal pituitario en mujeres premenospáusicas. Se debe tener cuidado si un inhibidor HMG-CoA reductasa se administra en forma concomitante con drogas que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas, tales como Ketoconazol, Espironolactona y Cimetidina.
Toxicidad SNC (Sistema Nervioso Central): Se observó hemorragia cerebral en un perro hembra tratado durante 3 meses con 120 mg/kg diarios. La hemorragia y la vacuolación del nervio óptico se observaron en otro perro hembra que fue sacrificado en condiciones moribundas después de 11 semanas luego de aumentar la dosis hasta 280 mg/kg diarios.
La dosis de 120 mg/kg dio como resultado una exposición sistémica de aproximadamente 16 veces la concentración plasmática en el hombre en el área bajo la curva (AUC, 0 - 24 horas), basado en una dosis humana máxima de 80 mg diarios. Se observó una convulsión tónica en dos perros machos (uno tratado con 10 mg/kg diarios y el otro con 120 mg/kg diarios) en un estudio de dos años. En ratones no se han observado en el SNC (Sistema Nervioso Central) después de un tratamiento crónico de hasta 2 años con dosis de hasta 400 mg/kg diarios, o en ratas con dosis de hasta 100 mg/kg diarios. Estas dosis fueron de 6 a 11 veces (ratón) y 8 a 16 veces (rata) la AUC (0 - 24) humana basada en la dosis humana máxima recomendada de 80 mg diarios.
Lesiones vasculares del SNC (Sistema Nervioso Central): Caracterizadas por hemorragias perivasculares, edema e infiltración celular mononuclear de espacios perivasculares, se han observado en perros tratados con otros agentes de esta clase.
Una droga químicamente similar en esta clase produjo degeneración nerviosa óptica (degeneración wallerana de fibras retinogeniculadas) en perros clínicamente normales en un modo dosis dependiente con una dosis que produce niveles plasmáticos de la droga alrededor de 30 veces más altos que el nivel medio de la droga en humanos que tomaron la dosis recomendada más alta.
Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad: En un estudio carcinogénico de 2 años en ratas con niveles de dosis de 10, 30 y 100 mg/kg diarios, 2 tumores aislados se encontraron en los músculos de hembras tratadas con altas dosis en una había un rabdomiosarcoma y en la otra, había un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor plasmático AUC (0 - 24) de aproximadamente 16 veces la exposición media de la droga en el plasma en el hombre después de una dosis oral de 80 mg.
Un estudio carcinogénico de 2 años en ratones a los que se les administraron 100, 200 o 400 mg/kg diarios dieron como resultado un aumento significativo en los adenomas del hígado en machos con dosis elevadas y carcinomas en el hígado en hembras con dosis elevadas. Estos descubrimientos aparecieron en valores plasmáticos AUC (0 - 24) de aproximadamente 6 veces la exposición media de la droga en el plasma en el hombre después de una dosis oral de 80 mg.
In vitro, Atorvastatina no fue ni mutagénico, ni clastogénico en los test siguientes con o sin activación metabólica: el test Ames con Salmonella typhimurium y Escherichia coli, el test HGPRT a continuación del test de mutación en células de pulmón de hamsters chinos y el test de aberraciones cromosómicas en células de pulmón de hamsters chinos. Atorvastatina dio un resultado negativo en el test in vivo de micronúcleos en ratón.
Los estudios en ratas realizados con dosis de hasta 175 mg/kg (15 veces la exposición humana) no produjeron cambios en la fertilidad. Hubo aplasia y aspermia en el epidídimo en 2 de 10 ratas tratadas con 100 mg/kg diarios de Atorvastatina durante 3 meses (16 veces la AUC en el hombre con la dosis de 80 mg), los resultados en el testículo fueron significativamente más bajos con 30 y 100 mg/kg y el resultado epidídimal fue más bajo con 100 mg/kg. Las ratas macho a las que se les dio 100 mg/kg diarios durante 11 semanas previas al apareamiento, había disminuido la motilidad del esperma, la concentración espermátide y habían aumentado el esperma anormal. Atorvastatina no causó efectos adversos en los parámetros del semen, o sobre la histopatología de los órganos reproductores en perros que recibieron dosis de 10, 40 o 120 mg/kg durante dos años.
Embarazo. Categoría x de embarazo (ver Contraindicaciones).
No se ha establecido la seguridad en las mujeres embarazadas. Atorvastatina cruza la placenta de la rata y alcanza un nivel en el hígado fetal equivalente al del plasma materno. Atorvastatina no fue teralogénico en ratas con dosis de hasta 300 mg/kg diarios o en conejos con dosis de hasta 100 mg/kg diarios.
Estas dosis dieron como resultado dosis múltiples de alrededor de 30 veces (ratas) o 20 veces (conejos) la exposición en el hombre basada en el área de superficie (mg/m2).
En un estudio en ratas a las que se les dieron 20, 100 o 225 mg/kg diarios, desde el 7º día de gestación hasta el día 21 de lactancia (destete), hubo una disminución de la supervivencia de las crías en el nacimiento, neonatos, destete y madurez en las crías de las madres con dosis de 225 mg/kg diarios. El peso corporal disminuyó los días 4 y 21 en las crías de madres con dosis de 100 mg/kg diarios, el peso corporal de la cría disminuyó en el nacimiento los días 4, 21 y 91 con dosis de 225 mg/kg diarios. El desarrollo de la cría se retrasó (el funcionamiento rotor con 100 mg/kg diarios y el sobresallo acústico con 225 mg/kg diarios, desprendimiento pinal y ojos abiertos con 225 mg/kg diarios). Estas dosis corresponden 6 veces (100 mg/kg) y 22 veces (225 mg/kg) la AUC en el hombre con 80 mg/diarios.
Raros informes de anormalidades congénitas se han recibido después de la exposición intrauterina a los inhibidores HMG-CoA reductasa. Hubo un informe de deformidad ósea congénita severa, fístula traqueoesofágica y atresia del ano (asociación VATER) en un bebé nacido de una mujer que tomó Atorvastatina con Sulfato de dextroanfetamina durante el primer trimestre del embarazo. Lipokemia debe administrarse a madres en edad fértil, sólo cuando tales pacientes tienen muy pocas posibilidades de concebir y cuando se les ha informado de los peligros que corren. Si la mujer queda embarazada mientras está tomando Lipokemia, éste se debe interrumpir y nuevamente se le debe advertir a la paciente sobre los posibles peligros para para el feto.
Madres en período de lactancia: Las crías de ratas en período de lactancia tuvieron niveles de droga en el plasma y en el hígado de 50 % y 40 %, respectivamente, de la que posee la leche de la madre. A causa de las posibles reacciones adversas en infantes en período de lactancia, las mujeres que tomen Lipokemia no deben amamantar (ver Contraindicaciones).
Uso pediátrico: La experiencia del tratamiento en niños se limita a las dosis de Atorvastatina hasta 80 mg durante 1 año en 8 pacientes pediátricos con hipercolesterolemia homocigota familiar (FH). Anormalidades no clínicas o bioquímicas se informaron en estos pacientes. Ninguno de estos pacientes tenía menos de 9 años de edad.
Uso en ancianos: La seguridad y eficacia de Atorvastatina (10 - 80 mg) en pacientes gerontes (≥ 65 años de edad) se evaluó en el estudio ACCESS. En la semana 54 de este estudio abierto, 1958 pacientes iniciaron la terapia con 10 mg de Atorvastatina. De estos, 835 eran ancianos (≥ 65 años de edad) y 1123 no eran ancianos. El cambio medio en el C-LDL basal después de 6 semanas de tratamiento con Atorvastatina 10 mg fue -38,2 % en los pacientes ancianos contra -34,6 % en el grupo de pacientes no ancianos.
Los porcentajes de interrupción debido a eventos adversos fueron similares entre los dos grupos etarios. No hubo diferencias en la presencia de anormalidades de laboratorio clínicamente relevantes entre los dos grupos etarios.

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.

EFECTOS ADVERSOS
Los fenómenos adversos más frecuentes que se consideran relacionados con Atorvastatina son constipación, flatulencia, dispepsia y dolor abdominal.
Los siguientes fenómenos adversos fueron informados, independientemente de las evaluaciones de causalidad en pacientes tratados con Atorvastatina en ensayos clínicos. Los eventos escritos en letra cursiva aparecieron en ≥ 2 % de los pacientes.
Cuerpo en general: Dolor de pecho, edema facial, fiebre, rigidez de cuello, malestar, reacción de fotosensibilidad, edema en general.
Sistema Digestivo: Náuseas, gastroenteritis, pruebas anormales de las funciones del hígado, colitis, vómito, gastritis, sequedad bucal, hemorragia rectal, esofagutis, eructos, glositis, úlceras en la boca, anorexia, aumento del apetito, estomatitis, cólico biliar, quellitis, úlcera duodenal, disfagia, enteritis, melena, hemorragia intestinal, úlcera estomacal, tenesmo, estomatitis ulcerosa, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática.
Sistema Respiratorio: Bronquitis, rinitis, neumonía, disnea, asma, epistaxis.
Sistema Nervioso: Insomnio, mareos, parestesia, somnolencia, amnesia, sueño anormal, libido disminuída, labilidad, falta de coordinación, neuropatía periférica, tortícolis, parálisis facial, hipercinesia, depresión, hipoestesia, hipertonia.
Sistema Musculoesquelético: Artritis, calambres en las piernas, bursitis, tenosinovilis, miastenila, contractura tendinosa, miositis.
Piel y Apéndices: Prurito, dermatitis, alopecia, piel seca, sudor, acné, urticaria, eczema, seborrea, úlceras de piel.
Sistema Urogenital: Infección del tracto urinario, alteración de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, cálculos renales, nocturia, epididimitis, enfermedad fibroquística, hemorragia vaginal, albuminuria, agrandamiento del pecho, metrorragia, nefritis, incontinencia urinaria, retención urinaria, urgencia urinaria, eyaculación anormal, hemorragia uterina.
Sentidos especiales: Ambliopía, tinnitus, sequedad ocular,