

RONATOR
ATORVASTATINA
Comprimidos Recubiertos
VENTA BAJO RECETA
Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto por 10 mg contiene:

Atorvastatina (Como Atorvastatina Cálcica) 10 mg . Excipientes: Lactosa Monohidrato, Celulosa Microcristalina pH102, Povidona K 30, Estearato de Magnesio, Croscarmelosa Sódica, Carbonato de Calcio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol 6000, Talco, Dióxido de titanio, Laca Aluminica Índigo Carmín (0,1 mg).

Cada comprimido recubierto por 20 mg contiene:

Atorvastatina (Como Atorvastatina Cálcica) 20 mg . Excipientes: Lactosa Monohidrato, Celulosa Microcristalina pH102, Povidona K 30, Estearato de Magnesio, Croscarmelosa Sódica, Carbonato de Calcio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol 6000, Talco, Dióxido de titanio, Laca Aluminica Índigo Carmín (0,2 mg).

Cada comprimido recubierto por 40 mg contiene:

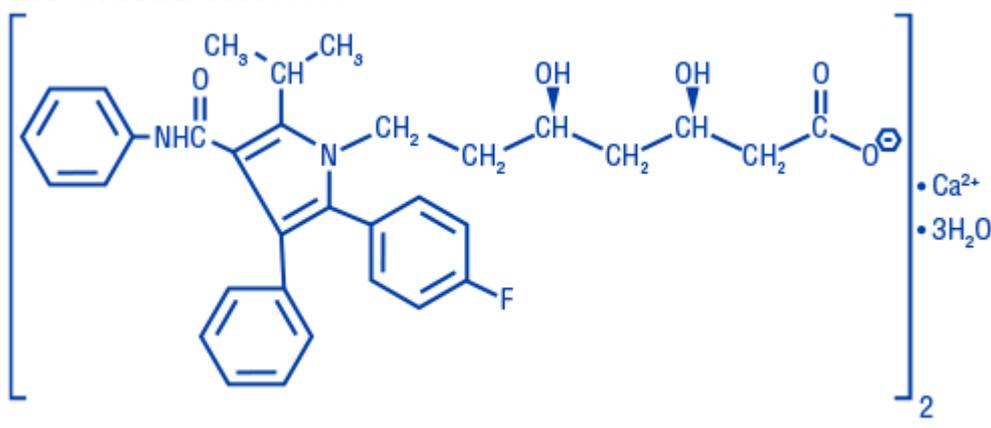
Atorvastatina (Como Atorvastatina Cálcica) 40 mg . Excipientes: Lactosa Monohidrato, Celulosa Microcristalina pH102, Povidona K 30, Estearato de Magnesio, Croscarmelosa Sódica, Carbonato de Calcio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol 6000, Talco, Dióxido de titanio, Laca Aluminica Índigo Carmín (0,4 mg).

Nombre Químico: [R-(R*.R*)]-2-(4-fluorofenil)-0,6-dihidroxi-5-(1-metiletil) -3-fenil-4- [(fenilamino) - carbonil]-1H-pirrol-1-heptano cálcica.

Fórmula empírica: C₆₆H₆₈CaF₂N₄O₁₀

Peso molecular Cálcica: 1155.4

Peso molecular base: 558.65



ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Hipocolesterolemia.

Mecanismos de acción:

Atorvastatina es un agente sintético reductor de lípidos. Inhibidor competitivo y selectivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un paso temprano y velocidad-limitante de la biosíntesis del colesterol.

La droga y sus metabolitos son farmacológicamente activos. siendo el hígado el centro de acción y el principal sitio de síntesis del colesterol y clearance de LDL.

El colesterol y los triglicéridos circulan en el flujo sanguíneo como parte de conjuntos de lipoproteínas. Por ultracentrifugado, estos conjuntos 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 (TG) y el colesterol en el hígado son incorporados en las VLDL y liberados en el plasma para su transferencia a los tejidos periféricos. La LDL se forma de la VLDL y es catabolizada primariamente a través del F ceptor LDL de alta afinidad. Estudios clínicos y patológicos demuestran que elevados niveles plasmáticos del colesterol total (C-total), LDL-colesterol (LDL-C), y apolipoproteína B (apo B) promueven la aterosclerosis humana y son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, mientras que los niveles de HDL-C aumentados están asociados con una disminución del riesgo cardiovascular. En modelos animales. Atorvastatina disminuye los niveles de colesterol plasmático y lipoproteicos inhibiendo la HMG-CoA reductasa y la síntesis de colesterol en el hígado y aumentando el número de receptores LDL hepáticos en la superficie de las células para aumentar la captación y catabolismo de LDL; reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. Reduce el LDL-C en algunos pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigotas(FH), una población que ocasionalmente responde a otra/s medicación/es para reducir los lípidos. Una variedad de estudios clínicos han demostrado que niveles elevados de C-total, LDL-C y apo B (un complejo de membrana para LDL-C) promueven la aterosclerosis en humanos. Niveles disminuidos de HDL-C (y su complejo transportador, apo A) están asociados con el desarrollo de aterosclerosis. Investigaciones epidemiológicas establecieron que la morbilidad cardiovascular y la mortalidad varían directamente con el nivel de C-total y LDL-C, y en forma inversa con el nivel de HDL-C. Atorvastatina reduce al C-total LDL-C y apo B en pacientes con homocigotas y heterocigotas FH, formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipemia mixta. También reduce VLDL-C y TG y produce aumentos variables en HDL-C y apolipoproteína A-1. El efecto de Atorvastatina sobre la morbilidad cardiovascular y mortalidad no ha sido determinado.

La dosis se relaciona con la reducción del LDL-colesterol más que con la concentración sistémica. La individualización de la dosis se debe basar en la respuesta terapéutica.

FARMACOCINETICA:

Atorvastatina es farmacológicamente activo en humanos, al igual que algunos de sus metabolitos Después de su administración oral es rápidamente absorbido y la concentración plasmática ocurre entre 1 y 2 horas después de la ingesta. La biodisponibilidad absoluta es del 12% y la actividad inhibitoria sistémica de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente un 30%. La baja disponibilidad sistémica es atribuida al clearance presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o metabolismo de primer paso hepático. La comida disminuye la velocidad un 25% y el grado de absorción un 9%, pero el área bajo la curva es similar cuando se administra con o sin comidas.

El volumen medio de distribución de la droga llega a 381-565 litros aproximadamente. Se un 98% a las proteínas del plasma. La relación plasma-sangre es de 0.25, indicando una penetración pobre de la droga en los glóbulos rojos . Según estudios realizados a ratas, Atorvastatina es excretado en la leche materna.

Atorvastatina es metabolizado en forma extensiva en derivados orto y parahidroxilados y en varios productos beta-oxidantes. In vitro la inhibición de la HMG-CoA reductasa por metabolitos orto y parahidroxilados es equivalente a la de Atorvastatina.

Alrededor del 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es atribuida a los metabolitos activos. Los diversos informes sugieren la importancia del citocromo P-450 3a4 en el metabolismo de Atorvastatina, consistente con el aumento de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina en humanos después de la administración concomitante con eritromicina. un inhibidor conocido de esta isoenzima. En animales, el metabolito orto-hidroxi experimenta una posterior glucuronización. La droga y sus metabolitos son eliminados primeramente en la bilis luego de su metabolismo hepático y/o extrahepático, pero Atorvastatina no parece sufrir recirculación enterohepática. La vida media de eliminación plasmática es de 14 horas, pero el período de vida media de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos Alrededor del 2 % de la dosis de Atorvastatina se recupera en orina.

Poblaciones especiales: Geriátricas: Las concentraciones de Atorvastatina en plasma son mayores en adultos mayores sanos (edad mayor o igual a 65 años) que en los adultos jóvenes (aprox. un 40% para Cmax y un 30% para AUC).

Estudios Clínicos: Hipercolesterolemia (Familiar heterocigota y no familiar) y dislipemia mixta (Tipos Fredrickson IIa y IIb).

En pacientes con hipercolesterolemia y dislipemia mixta, Atorvastatina reduce el C- total, LDL-C, VLDL-C, apo B y TG y aumenta HDL-C. La respuesta terapéutica es observada a las 2 semanas, y la respuesta máxima es usualmente alcanzada a las 4 semanas y mantenida durante una terapia crónica.

Atorvastatina es efectivo en una amplia variedad de poblaciones de pacientes con hipercolesterolemia, con o sin hipertriglicéridemia, en hombres o mujeres ancianos. La experiencia en pacientes pediátricos ha sido limitada a pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota. En dos estudios multicéntricos, placebo-control, en pacientes con hipercolesterolemia, Atorvastatina administrada como una única dosis por 6 semanas redujo significativamente la C- total, LDL-C, apo B y TG (Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1)

TABLA 1. Respuesta a la dosis en pacientes con hipercolesterolemia primaria (Ajuste medio, cambio % de la Línea Base) a)

Dosis	N	TC	LDL-C	Apo B	TG	HDL-C	No HDL-C/ HDL-C
Placebo	21	4	4	3	10	-3	7
10	22	-29	-39	-32	-19	6	-34
20	20	-33	-43	-35	-26	9	-41
40	21	-37	-50	-42	-29	6	-45
80	23	-45	-60	-50	-37	5	-53

a) Los resultados son obtenidos sobre 2 estudios de la respuesta a la dosis.

En pacientes con hiperlipoproteinemia Tipos Fredrickson IIa y IIb, el promedio medio de cambios basales (25 y 75 percentil) obtenidos de 24 ensayos controlados, en HDL-C para Atorvastatina 10, 20, 40 y 80 mg fue 6.4 (-1.4,14), 8.7 (0, 17), 7.8 (0, 16), y 5.1 (-2.7, 15), respectivamente. Adicionalmente, los datos obtenidos de los análisis demostraron una disminución consistente y significativa en C-total, LDL-C, TG, C/HDL-C total, y LDL-C/HDL-C.

En tres estudios multicéntricos, doble ciego, en pacientes con hipercolesterolemia, Atorvastatina fue comparada con otro inhibidor HMG-CoA reductasa. Luego de la randomización, los pacientes fueron tratados por 16 semanas con 10 mg de Atorvastatina por día o una dosis combinada de agente comparativo (tabla 2)

TABLA 2. Porcentaje medio de cambios basales al punto final (doble ciego, randomizado, ensayos controlados activos)

Tratamiento (Dosis diaria)	N	C-Total	LDL-C	Apo B	TG	HDL-C	No HDL-C/HDL-C
Estudio 1							
Atorvastatina 10 mg	707	-27 a	-36 a	-28 a	-17 a	+7	-37 a
Lovastatina 20 mg	191	-19	-27	-20	-6	+7	-28
95% CI para Diff ¹		-9.2, -6.5	-10.7, -7.1	-10.0, -6.5	-15.2, -7.1	-1.7, 2.0	-11.1, -7.1
Estudio 2							
Atorvastatina 10 mg	222	-25 b	-35 b	-27 b	-17 b	+6	-36 b
Pravastatina 20 mg	77	-17	-23	-17	-9	+8	-28
95% CI para Diff ¹		-10.8, -6.1	-14.5, -8.2	-13.4, -7.4	-14.1, -0.7	-4.9, 1.6	-11.5, -4.1
Estudio 3							
Atorvastatina 10 mg	132	-29 c	-37 c	-34 c	-23 c	+7	-39 c
Simvastatina 10 mg	45	-24	-30	-30	-15	+7	-33
95% CI para Diff ¹		-8.7, -2.7	-10.1, -2.6	-8.1, -1.1	-15.1, -0.7	-4.3, 3.9	-9.6, -1.9

1 Un valor negativo de 95% CI para la diferencia entre tratamientos a favor de Atorvastatina para todos excepto HDL-C, para el cual un valor positivo a favor de Atorvastatina. Si el rango no incluye 0, esto indica estadísticamente una diferencia significativa.

a Diferencia significativa desde Lovastatina, ANCOVA, ≤ 0.05

b Diferencia significativa desde Pravastatina, ANCOVA, $\leq 5 0.05$

c Diferencia significativa desde Simvastatina, ANCOVA, $\leq 5 0.05$

El impacto de los resultados clínicos en las diferencias de los efectos de alteración de la libido entre los tratamientos mostrados en Tabla 2 no se conocen. La tabla 2 no contiene datos de los efectos de comparar 10 mg de Atorvastatina y altas dosis de lovastatina, pravastatina, y simvastatina. Las drogas comparadas en los estudios resumidas en la tabla no son necesariamente intercambiables. Hipertrigliceridemia (Fredrickson Tipo IV)

	Placebo (N = 12)	Atorvastatina 10 mg(N = 37)	Atorvastatina 20 mg(N = 13)	Atorvastatina 80 mg(N = 14)
Triglicéridos	-12.4 (-36.6, 82.7)	-41.0 (-76.2, 49.4)	-38.7 (-62.7, 29.5)	-51.8 (-82.8, 41.3)
C-total	-2.3 (-151, 24.4)	-28.2 (-44.9, -6.8)	-34.9 (-49.6, -5.2)	-44.4 (-63.5, -3.8)
LDL-C	3.6 (-31.3, 31.6)	-26.5 (-57.7, 9.8)	-30.4 (-53.9, 0.3)	-40.5 (-60.6, -13.8)
HDL-C	3.8 (-18.6, 13.4)	13.8 (-9.7, 61.5)	11.0 (-3.2, 25.2)	7.5 (-10.8, 37.2)
VLDL-C	-1.0 (-31.9, 53.2)	-48.8 (-85.8, 57.3)	-44.6 (-62.2, -0.8)	-62.0 (-88.2, 37.6)
No HDL-C	-2.8 (-17.6, 30.0)	-33.0 (-52.1, -13.3)	-42.7 (-53.7, 17.4)	-51.5 (-72.9, -4.3)

Disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III)

Los resultados de un estudio cruzado de 16 pacientes (genotipos: 14 apo E2/ E2 y 2 apo E3/ E2) con Disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III) se muestran en la tabla 4

—————TABLA 4 Estudio cruzado de 16 pacientes con Disbetalipoproteinemia

(Fredrickson tipo III)

Cambio medio % (min, max)

	Medio (min, max) ^a basales (mg/dL)	Atorvastatina 10 mg	Atorvastatina 80 mg
C-total	442 (225, 1320)	-37 (-85,17)	-58 (-90,-31)
Triglicéridos	678 (273, 5990)	-39 (-92, -8)	-53 (-95,-30)
IDL-C + VLDL-C	215 (111,613)	-32 (-76, 9)	-63 (-90,-8)
No HDL-C	411 (218, 1272)	-43 (-87, -19)	-64 (-92, -36)

INDICACIONES Y USOS:

Ronator está indicado para el tratamiento adyuvante a la dieta para la disminución de niveles elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apobetalipoproteínas y triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria y en la dislipemia mixta.

También está indicado para la reducción del colesterol total y de LDL-colesterol en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, como adyuvante a otros tratamientos hipocolesterolemiantes (ej., plasmaferesis LDL) o en caso de no disponer de estos tratamientos. Antes del inicio del tratamiento, deben excluirse todas las causas de hipercolesterolemia secundaria (diabetes, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemia), enfermedad obstructiva hepática y tratamientos con droga o alcoholismo, y realizarse un perfil de lípidos para medir el C-total, LDL-C, HDL-C y TG.

Los agentes alteradores de lípidos deben ser usados en adición a una dieta restringida en grasa saturada y colesterol solo cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas han sido inadecuadas (ver NCEP resumido en tabla 5)

TABLA 5: NCEP Tratamiento guiado: LDL-C objetivo y punto de corte para cambios terapéuticos en el estilo de vida y terapia con drogas, en diferentes categorías de riesgo

Categoría de riesgo	Objetivo LDL (mg/ Dl)	Nivel LDL para la iniciación terapéutica de cambios de estilo de vida(mg/Dl)	Nivel LDL para considerar terapia de droga (mg/dl)
Riesgo equivalente HDC ^a o HDC (10 años riesgo >20%)	< 100	≥100	≥ 130(100-129: droga opcional) ^b
2 o + factores de riesgo (10 años riesgo ≥ 20%)	< 130	≥130	10 años riesgo 10%-20%: ≥ 130 10 años riesgo < 10%: ≥ 160
0-1 factor ^c riesgo	< 160	≥ 160	≥ 190(160-189: LDL-disminuyendo droga opcional)

a HDC, Arteripatía coronaria

b Algunas autoridades recomiendan el uso de Hipolipemiantes disminuyendo la droga opcional en esta categoría si un nivel LDL-C de < 100 mg/dl no puede ser alcanzado por los cambios terapéuticos del estilo de vida. Otros prefieren el uso de drogas que primariamente modifica los triglicéridos y HDL-C , ej: ácido nicotínico o fibras.

c La mayoría de las personas con un factor de 0-1 tienen 10 años riesgo < 10%, la valoración en personas con 0-1 factor de riesgo no es necesario.

Posología y modo de administración:

Importante: los pacientes deberán efectuar una dieta adecuada para disminuir el colesterol antes y durante el tratamiento con RONATOR.

Se recomienda utilizar la concentración de LDL como dato base anterior al inicio del tratamiento y como valor de control de respuesta terapéutica. Solamente si no es posible determinar los valores de LDL podrá tomarse la concentración del colesterol total como valor de monitoreo de tratamiento.

También se aconseja controlar la hipercolesterolemia con una dieta apropiada, ejercicios físicos, reducción de peso en pacientes obesos y tratar en forma conjunta con otros médicos especialistas los problemas subyacentes que pudieran presentar los pacientes

Dosis sugeridas:

* Hipocolesterolemia y dislipemia mixta: 10 mg una vez al día.

Rango de dosis: de 10 a 80 mg diarios.

Una vez comenzado el tratamiento, los pacientes deberán realizar controles de los niveles plasmáticos de lípidos cada 2 a 4 semanas. El médico irá ajustando las dosis de acuerdo al objetivo terapéutico y a la respuesta del paciente.

* Hipercolesterolemia familiar homocigota: 10 a 80 mg una vez al día.

Este medicamento debe usarse como terapia adjunta a otros tratamientos para disminuir la concentración plasmática de lípidos o cuando los mismos no pudieran utilizarse y/o no estuvieran disponibles.

* Tratamiento concomitante: Atorvastatina puede usarse concomitantemente con una resina captadora de ácidos biliares para obtener un efecto aditivo. Pero no debe administrarse simultáneamente con inhibidores de la HMGCo reductasa y con fibratos.

* Pacientes con Insuficiencia Renal: la enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción del LDL-colesterol de Atorvastatina; por lo tanto, no es necesario ajustar las dosis en esta clase de pacientes.

Contraindicaciones:

Este medicamento está contraindicado en pacientes hipersensibles a Atorvastatina y/o a cualquier componente de la fórmula, en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática activa y niveles elevados de transaminasas (hasta 3 veces el límite normal) sin causa aparente.

Empleo en Embarazo y Lactancia: No se recomienda el uso de este medicamento en mujeres embarazadas ni en quienes estén amamantando, a menos que el médico no encuentre un camino alternativo, evaluando previamente los riesgos sobre beneficios, e informando a las pacientes sobre los potenciales riesgos sobre el feto. Según estudios realizados a ratas, Atorvastatina es excretado en la leche materna, pero se desconoce si ocurre lo mismo con humanos.

Advertencias:

Función Hepática: Al igual que otros agentes de la misma clase, se informaron elevaciones moderadas \geq a tres veces el límite superior normal [ULN] de transaminasas séricas después del tratamiento con Atorvastatina. Los niveles altos persistentes de la transaminasas >3 x ULN se observaron en $<1\%$ de los pacientes que recibieron Atorvastatina en los estudios clínicos. Los incrementos, en general, no se asociaron con ictericia ni otros signos o síntomas. Cuando se disminuía la dosis de Atorvastatina, o se interrumpía o discontinuaba el tratamiento, los niveles de transaminasas volvían a los valores previos al tratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de Atorvastatina, sin secuelas. Los tests de función hepática deberán realizarse previamente al inicio del tratamiento con Atorvastatina, continuándolos a las 6 y 12 semanas durante el desarrollo del mismo, o ante un aumento en la dosis administrada y luego periódicamente. Los pacientes que desarrollen niveles aumentados de transaminasas deberán ser monitoreados hasta el retorno de los niveles normales. Cuando se observe incremento persistente de hasta 3 veces el límite normal de GOAT o GPT, será necesario consultar con el médico para reducir la dosis o bien interrumpir la terapia.

Atorvastatina, debe utilizarse con precaución en pacientes que ingieran grandes cantidades de alcohol o tengan antecedentes con enfermedades hepática.

Enfermedad hepática activa o niveles persistentemente elevados de transaminasas son contraindicaciones para el uso de Atorvastatina.

Efectos Musculoesqueléticos: Los pacientes deberán informar a su médico si sintieran dolores musculares sin causa aparente, o debilidad muscular con malestar general y/o fiebre. Puede tratarse de miopatía, con aumentos en la fosfocreatinquinasa (CPK). Si estos niveles elevados persistiesen, deberá interrumpirse la terapia. La clase de droga del tipo del Atorvastatina aumenta el riesgo de

miopatía, especialmente cuando se administra simultáneamente con ciclosporina, eritromicina, niacina, derivados de ácido fíbrico o antifúngicos azólicos. Por ello, se tendrá que evaluar previamente los riesgos sobre beneficios al indicar Atorvastatina en concomitancia con los mencionados anteriormente; monitoreando cuidadosamente al paciente en caso de utilizar alguno de estos tratamientos combinados. En estas situaciones, deben considerarse periódicamente las determinaciones de creatina fosfoquinasa (CPK), pero no existe seguridad que dichos controles prevengan la ocurrencia de miopatía severa.

Cuadro agudo de miopatía: El tratamiento con este medicamento se suspenderá si cualquier paciente presenta un cuadro agudo de miopatía o que tenga un factor predispuesto al desarrollo de insuficiencia renal a rhabdomiólisis (infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, alteraciones severas metabólicas, endócrinas o de electrolitos, crisis convulsivas no controladas).

Precauciones:

Generales: Antes de comenzar el tratamiento con RONATOR, 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. RONATOR puede causar la elevación de la fosfocreatinaquinasa y de los niveles de transaminasas (ver Advertencias y Reacciones Adversas)

Empleo en Embarazo y Lactancia: No se recomienda el uso de este medicamento en mujeres embarazadas ni en quienes estén amamantando, a menos que el médico no encuentre un camino alternativo, evaluando previamente los riesgos sobre beneficios, e informando a las pacientes sobre los potenciales riesgos sobre el feto.

Empleo en Pediatría: La efectividad y seguridad de RONATOR en niños no ha sido establecidas aún. Existen muy pocos estudios al respecto que no han reportado anomalías clínicas y/o biológicas.

Empleo en ancianos: Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina en los pacientes geriátricos (mayores de 65 años) son del 40% para $C_{máx}$ y 30% para AUC.

Empleo en ambos sexos: Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina en mujeres difieren (aproximadamente 20% mayores para la $C_{máx}$ y 10% menores para AUC) en comparación en los hombres. Sin embargo, no hay diferencias clínicas significativas en los efectos sobre los lípidos en hombres y mujeres.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad: En dosis dadas en ratas de hasta 63 veces mayor que la dosis más elevada para humanos, Atorvastatina demostró no ser carcinogénico. En dosis dadas en ratones de hasta 250 veces mayor que la dosis más alta para humanos, se demostró una incidencia mayor de adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras. Estudios realizados en ratas y en ratones con drogas químicamente similares a Atorvastatina, informaron tumores en dosis dadas entre 12 y 125 veces más altas que las clínicamente recomendadas en humanos, siempre sobre la base de mg/kg de peso corporal.

En 4 tests in vitro con y sin activación metabólica y en un ensayo in vivo, Atorvastatina no demostró potencial mutagénico o clastogénico.

El test de Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli* fue negativo.

No se han reportado efectos adversos sobre la fertilidad ni la reproducción en ratas. Atorvastatina no ha causado efecto adverso sobre el esperma o parámetros espermáticos, ni sobre la histopatología de órganos reproductores en perros que recibieron dosis de hasta 120 mg/kg durante 24 meses.

Pacientes con Insuficiencia Renal: La insuficiencia renal no influye sobre las concentraciones plasmáticas de los efectos sobre lípidos de Atorvastatina; por lo tanto, no es necesario ajustar las dosis en esta clase de pacientes.

Pacientes en Hemodiálisis: La hemodiálisis no incrementa el clearance de Atorvastatina por la extensa unión de la droga a las proteínas plasmáticas. De todas maneras, no se han realizado estudios fehacientes en pacientes con enfermedad renal en estado final.

Pacientes con Insuficiencia Hepática: las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina aumentan aproximadamente 16 veces para $C_{m\acute{a}x}$ y 11 veces para AUC en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica. Este medicamento se utilizará con precaución en pacientes bebedores de grandes cantidades de alcohol.

Reacciones Adversas:

Se reportaron efectos adversos en estudios clínicos controlados con placebo en $\geq 2\%$ de los pacientes, sin evaluación de la causa, los resultados son mostrados en la Tabla 6

TABLA 6. Efectos Adversos en estudios controlados con placebo (% de pacientes)

LOCALIZACION EFECTO ADVERSO	Placebo N = 270	Atorvastatina 10 mg N = 863	Atorvastatina 20 mg N = 36	Atorvastatina 40 mg N = 79	Atorvastatina 80 mg N = 94
En general					
Infección	10.0	10.3	2.8	10.1	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
SISTEMA DIGESTIVO					
Constipación	1.8	2.1	0.0	2.5	1.1
Diarrea	1.5	2.7	0.0	3.8	5.3
Dispepsia	4.1	2.3	2.8	1.3	2.1
Flatulencia	3.3	2.1	2.8	1.3	1.1
SISTEMA RESPIRATORIO					
Sinusitis	2.6	2.8	0.0	2.5	6.4
Faringitis	1.5	2.5	0.0	1.3	2.1
PIEL					
Rash	0.7	3.9	2.8	3.8	1.1
SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO					
Artralgia	1.5	2.0	0.0	5.1	0.0
Mialgia	1.1	3.2	5.6	1.3	0.0

En general Atorvastatina es bien tolerado, siendo leves y transitorias las reacciones adversas informadas.

En los ensayos clínicos controlados, menos del 2% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos atribuibles a la Atorvastatina.

Las reacciones más frecuentes fueron: dolor abdominal, constipación, flatulencia, dispepsia. Las reacciones ocurridas durante estudios realizados sin evaluación de causa, fueron iguales o menores al 2%: edema facial, fiebre, rigidez cervical, reacción de fotosensibilidad, edema generalizado, gastroenteritis, colitis, vómitos, gastritis, sequedad bucal, hemorragia rectal, esofagitis, eructos, glositis, úlcera bucal, anorexia, estomatitis, dolor biliar, úlcera duodenal, disfagia, enteritis, hemorragia gingival, úlcera gástrica, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática, neumonía, disnea, asma, epítaxis, somnolencia, amnesia, hiperemocionalidad, neuropatía periférica, tortícolis, parálisis

facial, hiperkinesia, alteraciones del sueño, falta de coordinación, calambres musculares, miastenia, miositis, tenosinovitis, prurito, dermatitis de contacto, piel seca, acné, urticaria, eczema, seborrea, úlcera de piel, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, epidermitis, hemorragia vaginal, aumento de frecuencia urinaria, litiasis renal, albuminuria, menorragia, nefritis, incontinencia urinaria, ambliopía, tinnitus, alteraciones de la refracción, sordera, ojo rojo, parosmia, pérdida del gusto, disgeusia, palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, flebitis, arritmia, hiperglicemia, gota, aumento del peso corporal, hipoglicemia, aumento de fosfocreatinquinasa, anemia, petequias, equimosis, linfadenopatía, trombocitopenia.

Interacciones Medicamentosas:

provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambas drogas y del riesgo de miopatía y rabdomiolisis.

Ciclosporina, derivados de Acido Fólico, Eritromicina, Antifúngicos Azólicos y Niacina: la clase de droga del tipo del Atorvastatina aumenta el riesgo de miopatía, especialmente cuando se administra simultáneamente con ciclosporina, eritromicina, niacina, derivados de ácido fólico o antifúngicos azólicos.

Amprenavir: La coadministración de Amprenavir y Atorvastatina puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina y de su toxicidad (miopatía, rabdomiolisis). Por este motivo se deben monitorear las concentraciones plasmáticas de creatinquinasa y suspender atorvastatina si las mismas aumentan significativamente o ante la aparición de signos de toxicidad.

Antiácidos: la concomitancia entre Atorvastatina y suspensiones orales de antiácidos que contienen hidróxidos de magnesio y aluminio disminuye las concentraciones plasmáticas aproximadamente un 35%, aunque no se altera la reducción del LDL-colesterol.

Atazanavir: La administración conjunta de Atorvastatina y Atazanavir puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina y de su toxicidad (miopatía, rabdomiolisis). Del mismo modo deben monitorearse las concentraciones plasmáticas de creatinquinasa y suspender la Atorvastatina si las concentraciones se elevan significativamente o si los signos de toxicidad emergen.

Antipirina: Atorvastatina 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.

Bezafibrate: La coadministración de Atorvastatina y Bezafibrate aumenta el riesgo de miopatía o rabdomiolisis, debiéndose monitorear las concentraciones plasmáticas de creatinquinasa y suspender la Atorvastatina si las concentraciones se aumentan significativamente o si aparecen signos de toxicidad.

Gemfibrozil: La coadministración de Atorvastatina y Gemfibrozil aumenta el riesgo de miopatía o rabdomiolisis. Monitorear las concentraciones plasmáticas de creatinquinasa y suspender la Atorvastatina si las concentraciones se elevan significativamente o si emergen signos de toxicidad.

Ciprofibrate: La administración simultánea de Atorvastatina y Ciprofibrate aumenta el riesgo de miopatía o rabdomiolisis. Por este motivo debe monitorearse las concentraciones plasmáticas de creatinquinasa y suspender la Atorvastatina si las concentraciones se elevan significativamente o si aparecen signos de toxicidad.

Clofibrate: aumenta el riesgo de miopatía o rabdomiolisis. Monitorear las concentraciones plasmáticas de creatinquinasa y suspender la Atorvastatina si las concentraciones se elevan significativamente o si emergen signos de toxicidad.

Fenofibrate: La coadministración de Atorvastatina y Fenofibrate aumenta el riesgo de miopatía o rabdomiolisis. Motivo por el que debe monitorearse las concentraciones plasmáticas de creatinquinasa y suspender la Atorvastatina si las concentraciones se aumentan significativamente o si aparecen signos de toxicidad.

Indinavir: La coadministración de Indinavir y Atorvastatina puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina y de su toxicidad (miopatía, rabdomiolisis).

Monitorear las concentraciones plasmáticas de creatinquinasa y suspender la Atorvastatina si las concentraciones se elevan significativamente o si los signos de toxicidad emergen.

Jugo de pomelo: La administración concomitante de jugo de pomelo y Atorvastatina provoca un incremento de la biodisponibilidad de la estatina y del riesgo de miopatías o rabdomiolisis. Se recomienda no ingerir jugo de pomelo en pacientes tratados con Atorvastatina (se lo puede reemplazar por jugo de naranja).

Nefazodona: La coadministración de Atorvastatina y Nefazodona provoca un incremento del riesgo de toxicidad del inhibidor de la HMG - CoA (miopatía, rabdomiolisis). Monitorear los niveles plasmáticos de la creatinquinasa y suspender la Atorvastatina si aumentan significativamente o si aparecen miopatía o rabdomiolisis.

Colestiramina: las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina son del 25% aproximadamente cuando ocurre en concomitancia con colestiramina, pero los efectos sobre los lípidos se incrementan cuando se administra cada droga separadamente.

Esomeprazol: La coadministración de Atorvastatina y Esomeprazol puede provocar un aumento del riesgo de toxicidad del inhibidor de la HMG - CoA reductasa (miopatía, rabdomiolisis).

Fenitoína: La coadministración de Atorvastatina y Fenitoína puede provocar una pérdida de la eficacia de la Atorvastatina. Se recomienda monitorear la eficacia de la Atorvastatina valorando los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos.

Nelfinavir: La coadministración de Nelfinavir y Atorvastatina puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina y de su toxicidad (miopatía, rabdomiolisis). Monitorear las concentraciones plasmáticas de creatinquinasa y suspender la Atorvastatina si las concentraciones se elevan significativamente o si los signos de toxicidad emergen.

Niacina: La administración concomitante de Niacina con Atorvastatina aumenta el riesgo de miopatía o rabdomiolisis (toxicidad correspondiente a Atorvastatina). Se debe monitorear los niveles plasmáticos de creatinquinasa y suspender la Atorvastatina si aumentan marcadamente o si aparecen miopatía o rabdomiolisis.

Ritonavir: La coadministración de Ritonavir y Atorvastatina puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina y de su toxicidad (miopatía, rabdomiolisis). Razón por la que debe determinarse el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de creatinquinasa y suspender la Atorvastatina si las concentraciones se aumentan significativamente o si los signos de toxicidad aparecen.

Voriconazol: Cuando se coadministran, el Voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la Atorvastatina y aumentar el riesgo de miopatías o rabdomiolisis. Por lo tanto debe determinarse el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de creatinquinasa y suspender la Atorvastatina si las concentraciones se aumentan significativamente o si los signos de toxicidad aparecen.

Cimetidina y Warfarina: no se observaron interacciones clínicamente significativas.

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

Digoxina: los pacientes en terapia con digoxina deberán ser monitoreados, puesto que la concomitancia entre ambas aumentan las concentraciones plasmáticas de estado estable de la digoxina un 20%.

Anticonceptivos orales: anticonceptivos que contienen noretindrona y etinilestradiol suministrados en simultaneidad con Atorvastatina, aumentaron los valores de AUC para ambas hormonas mencionadas entre un 20% y un 30% respectivamente.

Otros tratamientos concurrentes: en los estudios clínicos, Atorvastatina fue utilizado conjuntamente con agentes antihipertensivos y tratamiento de reemplazo estrogénicos sin evidencias clínicas de interacciones adversas significativas. No se han llevado estudios de interacción con agentes específicos.

Sobredosis:

No hay suficiente información acerca del tratamiento de la sobredosificación en humanos. En caso de sobredosis accidental, el paciente deberá ser tratado en forma sintomática con medidas de soporte.

No se recomienda utilizar la hemodiálisis para acelerar el clearance de Atorvastatina.

En caso de sobredosis accidental o si usted sospecha que se ha tomado una dosis mayor de la prescrita, de inmediato se debe contactar al médico o recurrir al hospital más cercano.

Centro de Referencia Toxicológica Centro de Intoxicaciones: (011) 4962-2247 ó (011) 4962-6666

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011)4801-5555

Vencimiento:

No administrar este medicamento luego de la fecha indicada en el envase.

CONSERVACIÓN:

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C, en su estuche original, al abrigo de la luz y del calor.

Presentación:

envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos y envases hospitalarios conteniendo 100, 500 y 1000 unidades.

"Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica."

RONATOR comprimidos por 10, 20 y 40 mg debe ser conservado a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C., en su estuche original y al abrigo de la luz y del calor.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 53.056

Director Técnico: Farm. Fabián De Bonis.

Fecha última actualización: 08-2007

RONNET LABORATOIRES S.A.

José E. Rodó 5940 - (C1440AJX)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel.: 4687-7007