

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 los 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 cálcica.

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 las enzimas hepáticas ocurren en los primeros 3 meses del tratamiento con atorvastatina cálcica. Los pacientes que desarrollan un aumento de los niveles de transaminasas deben ser monitoreados hasta que se resuelvan las anomalidades. Si un aumento en ALT o AST>3 veces LSN persiste, se recomienda una reducción de la dosis o el abandono de atorvastatina cálcica.

Atorvastatina cálcica 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 cálcica (ver Contraindicaciones).

Musculoesquelético: al igual que con otras drogas, se han informado raramente casos de rabdomiólisis con falla renal aguda secundaria a mioglobinuria.

El antecedente de deterioro de la función renal puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiólisis. Estos pacientes deberán ser monitoreados de cerca para la detección de eventos en el músculo esquelético. Se ha informado mialgia sin complicaciones en pacientes tratados con atorvastatina cálcica (ver Reacciones Adversas).

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 creatina fosfoquinasa (CPK), que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas.

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 cristalina debe interrumpirse si los niveles elevados de CPK persisten o se sospecha o diagnstica miopatía. El uso concomitante de altas dosis de atorvastatina conjuntamente con drogas tales como ciclosporina o fuertes inhibidores CYP3A4 (ej. claritromicina, itraconazol, e inhibidores de la proteasa para HIV) aumentan el riesgo de miopatía/rabdomiolisis.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrico, 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 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.

Atorvastatina cálcica 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).

PRECAUCIONES

General:

Antes de comenzar el tratamiento con atorvastatina cálcica, 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.

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. ~os estudios clínicos han mostrado que atorvastatina cálcica no reduce la concentración plasmática basal de cortisol o la reserva 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 premenopáusicas. 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 esteroideas endógenas, tales como ketoconazol, espirolactona 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 lesiones 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 walleriana de fibras retinogenuculadas) 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.

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 fibrico, niacina (ácido nicotínico), eritromicina o antifúngicos azólicos (ver Advertencias, Musculoesquelético).

Antiácidos: cuando atorvastatina cálcica e hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio en suspensión se administraron en forma conjunta, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica disminuyeron aproximadamente un 35%.

Sin embargo, no se alteró la reducción del C-LDL.

Antipirina: dado que atorvastatina cálcica no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con otras drogas que se metabolizan a través de las mismas isoenzimas del cito cromo.

Colestípol: las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica disminuyen aproximadamente un 25% cuando se administran en forma conjunta colestípol y atorvastatina cálcica. Sin embargo, la reducción del C-LDL fue mayor cuando se administró en forma conjunta colestípol y atorvastatina cálcica que cuando cualquiera de las drogas se administró solo.

Cimetidina: las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica 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 cálcica 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 cálcica aumentaron aproximadamente un 40% con la administración en forma conjunta de atorvastatina cálcica y eritromicina, un conocido inhibidor del citocromo P450 3A4 (ver Advertencias, Musculoesquelético).

Anticonceptivos orales: la administración en forma conjunta de atorvastatina cálcica y un anticonceptivo oral aumentaron los valores de 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 cálcica.

Warfarina: atorvastatina cálcica 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.

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 rabdomiocarcoma 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 cálcica no fue ni mutagénico ni clasiogénico en los tests siguientes con o sin activación metabólica: el test Ames y con Salmonella typhimurium y Escherichia coli; el test HGPRT a continuación del test de mutación de células de pulmón de hamsters chinos y el test de aberraciones cromosómica en células de pulmón de hamsters chinos. Atorvastatina cálcica 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 cálcica 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 epididimal 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, hablan disminuido la motilidad del esperma: la concentración espermátide y habían aumentado el esperma anorma. Atorvastatina cálcica 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 cálcica cruza la placenta de la rata y alcanza un nivel en el hígado fetal equivalente al del plasma materno. Atorvastatina cálcica no fue teratogénica 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\o rotor con 100 mg/kg diarios y el sobresalto 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 anomalidades congénitas se han recibido después de la exposición intrauterina a los inhibidores HMG-CoA reductasa. Hubo un informe de deformidad ósea congénita severa, fistula traqueoesofágica y atresia del ano (asociación VATER) en un bebé nacido de una mujer que tomó atorvastatina cálcica con sulfato de dextroanfetamina durante 'el primer trimestre del embarazo. Atorvastatina LIF debe administrarse a mujeres en edad fértil, solo 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 Atorvastatina LIF, éste se debe interrumpir y nuevamente se le debe advertir a la paciente sobre los posibles peligros para el feto.

Madres en periodo 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 toman Atorvastatina LIF no deben amamantar (ver Contraindicaciones).

Uso Pediátrico

La experiencia del tratamiento en niños se limita a las dosis de Atorvastatina LIF hasta 80 mg durante 1 año en 8 pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar (FH) homocigota. Anormalidades no clínicas o bioquímicas se informaron en estos pacientes. Ninguno de estos pacientes tenía menos de 9 años de edad.

Empleo en ancianos

La seguridad y eficacia de atorvastatina cálcica (10–80 mg) en pacientes gerontes (≥85 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 cálcica. De éstos, 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 cálcica de 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 anomalidades de laboratorio clínicamente relevantes entre los dos grupos etarios.

Empleo en insuficiencias hepática y renal

El ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal no es necesario (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

La Atorvastatina cálcica 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 cálcica (ver Contraindicaciones).

REACCIONES ADVERSAS

Atorvastatina LIF generalmente es bien tolerado. Las reacciones adversas han sido usualmente leves a moderadas y pasajeras. En estudios clínicos controlados de 2502 pacientes, <2% de pacientes debieron interrumpir el tratamiento debido a experiencias adversas atribuidas a atorvastatina cálcica. Los fenómenos adversos más frecuentes que consideran relacionados con atorvastatina cálcica fueron constipación, flatulencias, dispepsia y dolor abdominal.

En el estudio Anglo–Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) que incluyó 10305 participantes tratados con atorvastatina 10 mg por día (n=5168) o placebo (n=5137), la seguridad y el perfil de tolerancia del grupo tratado con atorvastatina fue comparable con la del grupo tratado con placebo durante un seguimiento promedio de 3,3 años.

Reacciones clínicas adversas:

Las experiencias adversas informadas en 2:2% de los pacientes en estudios clínicos de atorvastatina cálcica controlados contra placebo, sin reparar en la evaluación causal Se muestran en la TABLA 2.

TABLA 2.Eventos adversos en estudios con placebo controlado (% de pacientes).

Sistema del cuerpo	Placebo N=270	Atorvastatina cálcica 10 mg N=36	Atorvastatina cálcica 20 mg N=36	Atorvastatina cálcica 40 mg N=79	Atorvastatina cálcica 80 mg N=94
Evento Adverso					
Cuerpo en General					
Infección	10,0	10,3	2,8	10,1	7,4
Dolor de cabeza	7,0	5,4	16,7	2,5	6,4
Lesión accidental	3,7	4,2	0,0	1,3	3,2
Gripe	1,9	2,2	0,0	2,5	3,2
Dolor abdominal	0,7	2,8	0,0	3,8	2,1
Dolor de espalda	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
Aparato Digestivo					
Constipación	1,8	2,1	0,0	2,6	1,1
Diarrea	1,5	2,7	0,0	3,8	5,3
Dispepsia	4,1	2,3	2,8	1,3	2,1
Flatulencias	3,3	2,1	2,8	1,3	1,1
Aparato					
Sinusitis	2,6	2,8	0,0	2,5	6,4
Faringitis	1,5	2,5	0,0	1,3	2,1
Piel y Apéndices					
Rash	0,7	3,9	2,8	3,8	1,1
Aparato Músculo – Esquelético					
Artralgia	1,5	2,0	0,0	5,1	0,0
Mialgia	1,1	3,2	5,6	1,3	0,0

Los siguientes eventos adversos fueron informados, independientemente de las evaluaciones de causalidad en pacientes tratados con atorvastatina cálcica en ensayos clínicos. Los eventos escritos en letra cursiva aparecieron en ≥2% de los pacientes y los eventos escritos con letra simple ocurrieron en 2% de los pacientes.

Cuerpo en General: dolor de pecho, edema facial, fiebre, rigidez del cuello, malestar, reacción de fotosensibilidad, edema en general.

Aparato Digestivo: náuseas, gastroenteritis, pruebas anormales de las funciones del hígado, colitis, vómito, gastritis, sequedad bucal, hemorragia rectal, esofagitis, eructos, glositis, úlceras en la boca, anorexia, aumento de apetito, estomatitis, cólico biliar, queilitis, úlcera duodenal, disfagia, enteritis, melena, hemorragia intestinal, úlcera estomacal, tenesmo, estomatitis ulcerosa, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática.

Aparato Respiratorio: bronquitis, rinitis, neumonía, disnea, asma, epistaxis.

Sistema Nervioso: insomnio, mareos, parestesia, somnolencia, amnesia, sueño anormal, líbido disminuida, labilidad, falta de coordinación, neuropatía periférica, torticolis, parálisis facial, hiperkinesia, depresión, hipoestesia, hipertonia.

Aparato Musculoesquelético: artritis, calambres en las piernas, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contractura tendinosa, miositis, miopatía necrotizante inmunomediada (frecuencia desconocida),

Piel y Apéndices: prurito, dermatitis, alopecia, piel seca, sudor, acné, urticaria, eczema, seborrea, úlceras de piel.

Aparato 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, alteración de la refracción, hemorragia ocular, sordera, glaucoma, parosmia, pérdida del sabor, trastornos del sabor.

Aparato Cardiovascular: palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, hipotensión postural, flebitis, arritmias, angina de pecho, hipertensión, Alteraciones, Nutricionales y Metabólicas: edema periférico, hiperglucemia, creatinin fosfokinasa elevada, gota, aumento de peso, hipoglucemia.

Sistema Hemo Linfático: equimosis, anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, petequias.

Experiencia posterior a la comercialización

Los eventos adversos asociados con el tratamiento con atorvastatina que han sido informados a partir de la introducción en el mercado y que no están enumerados anteriormente, sin reparar en las evaluaciones de causalidad incluyen los siguientes: anafilaxia, edema angioneurótico, rashes bullosos (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), rabdomiolisis y fatiga.

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/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina cálcica.

En caso de una sobredosis el paciente debe ser tratado en forma sintomática y deberán instituirse las medidas de soporte que se requieran. Debido a la extensa unión a las proteínas plasmáticas, no se sugiere utilizar hemodiálisis para facilitar significativamente la depuración de atorvastatina cálcica.

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 A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: 0800-333-0160

PRESENTACIONES

Envase con 10, 20,40, 50,100, 120 y 500 comprimidos recubiertos (siendo los 5 últimos para Uso Hospitalario exclusivamente).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C). Proteger de la luz

LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACEUTICO S.E.

French 4950 -Pcia. de Santa Fe – C.P.3000

Tel./Fax: 0342 4579233/31

Dirección Técnica: Farm. María Cecilia Sellis – Matrícula Nacional N°: 12.024

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe

Resolución N°730/19

Emisión / Rev.: **Agosto 2023**