



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº **3139**

BUENOS AIRES, **22 ABR 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001455-15-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF, solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VASTINA / ATORVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATINA 10 mg - 20 mg - 40 mg, aprobada por Certificado Nº 48.570.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

3139

Que a fojas 233 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada VASTINA / ATORVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATINA 10 mg – 20 mg – 40 mg, aprobada por Certificado N° 48.570 y Disposición N° 1684/00, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF, cuyos textos constan de fojas 110 a 135, 148 a 173 y 186 a 211, para los prospectos, de fojas 212 a 232, para la información para el paciente y de fojas 98 a 109, 136 a 147 y 174 a 185, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1684/00 los prospectos autorizados por las fojas 110 a 135, los rótulos autorizados por las fojas 98 a 109 y la información para el



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

3 1 3 9

paciente autorizada por las fojas 212 a 218, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.570 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001455-15-0

DISPOSICIÓN N°

3 1 3 9

Jfs

ING. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3139** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.570 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VASTINA / ATORVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATINA 10 mg - 20 mg - 40 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1684/00.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010867-98-7.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 1684/00.	Prospectos de fs. 110 a 135, 148 a 173 y 186 a 211, corresponde desglosar de fs. 110 a 135. Rótulos de fs. 98 a 109, 136 a 147 y 174 a 185, corresponde desglosar de fs. 98 a 109. Información para el paciente de fs. 212 a 232, corresponde desglosar de fs. 212 a 218.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF, Titular del Certificado de Autorización Nº 48.570 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de **22 ABR 2015**

Expediente Nº 1-0047-0000-001455-15-0

DISPOSICIÓN Nº **3 1 3 9**

Jfs

1
R.
f.


ING. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

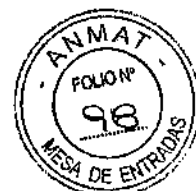


Laboratorios
RICHMOND

3139

22 ABR 2015

VASTINA®



PROYECTO DE ROTULO

VASTINA®
ATORVASTATINA 10 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica)	10 mg
Croscarmelosa sódica	4,5 mg
Celulosa microcristalina PH 102 c.s.p.	150 mg
Hidroxiopropilcelulosa	9 mg
Lactosa monohidrato	30,75 mg
Dióxido de sílice coloidal	1,5 mg
Estearato de magnesio	2,25 mg
Opadry II 85F28751	4,68 mg
Agua purificada	0,0187 ml

PRESENTACION

10 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

1

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 48.570

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 Nº519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L.
Frasca S.R.L

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Nota: Igual texto para las presentaciones de 20, 28, 30 y 40.



Laboratorios
RICHMOND

313



VASTINA®

PROYECTO DE ROTULO

VASTINA®
ATORVASTATINA 20 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica)	20 mg
Croscarmelosa sódica	9 mg
Celulosa microcristalina PH 102 c.s.p	300 mg
Hidroxiopropilcelulosa	18 mg
Lactosa monohidrato	61,5 mg
Dióxido de sílice coloidal	3 mg
Estearato de magnesio	4,5 mg
Opadry II 85F28751	9,4 mg
Agua purificada	0,038 ml

PRESENTACION

10 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

3

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 48.570

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L
Frasca S.R.L

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Nota: Igual texto para las presentaciones de 20, 28, 30 y 40.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

4



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

3 1 3 9



VASTINA®

PROYECTO DE ROTULO

VASTINA®
ATORVASTATINA 40 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica)	40 mg
Croscarmelosa sódica	4,8 mg
Celulosa microcristalina	313,3 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,1 mg
Lactosa	30,3 mg
Acido sílico coloidal	40,5 mg
Estearato de magnesio	4 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	12,163 mg
PEG 6000	6,232 mg
Polisorbato 80	1,2 mg
PVP	1,152 mg
Dióxido de titanio	11,920 mg
Simeticona	0,95 mg
Talco	0,114 mg

PRESENTACION

10 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

5


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

CONSERVACION

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 48.570

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 Nº519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L
Frasca S.R.L

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 20, 30 y 40.



Laboratorios
RICHMOND

3139



VASTINA®

PROYECTO DE ROTULO

VASTINA®
ATORVASTATINA 10 mg
Comprimidos recubiertos

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica)	10 mg
Croscarmelosa sódica	4,5 mg
Celulosa microcristalina PH 102 c.s.p.	150 mg
Hidroxipropilcelulosa	9 mg
Lactosa monohidrato	30,75 mg
Dióxido de sílice coloidal	1,5 mg
Estearato de magnesio	2,25 mg
Opadry II 85F28751	4,68 mg
Agua purificada	0,0187 ml

PRESENTACION

250 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N.-15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 48.570

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L.
Frasca S.R.L

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

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

Nota: Igual texto para la presentación de 500 y 1000 comprimidos recubiertos para UHE.



Laboratorios
RICHMOND

3139



VASTINA®

PROYECTO DE ROTULO

VASTINA®
ATORVASTATINA 20 mg
Comprimidos recubiertos

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica)	20 mg
Croscarmelosa sódica	9 mg
Celulosa microcristalina PH 102 c.s.p	300 mg
Hidroxipropilcelulosa	18 mg
Lactosa monohidrato	61,5 mg
Dióxido de sílice coloidal	3 mg
Estearato de magnesio	4,5 mg
Opadry II 85F28751	9,4 mg
Agua purificada	0,038 ml

PRESENTACION

250 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

3139



VASTINA®

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 48.570

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Laboratorios Vicrofer S.R.L.

Donato, Zurlo & CIA S.R.L

Frasca S.R.L

Acondicionado en:

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Argenpack S.A.

Laboratorios Arcano S.A.

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

Nota: Igual texto para la presentación de 500 y 1000 comprimidos recubiertos para UHE.

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

10

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

3159



VASTINA®

PROYECTO DE ROTULO

VASTINA®
ATORVASTATINA 40 mg
Comprimidos recubiertos

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica)	40 mg
Croscarmelosa sódica	4,8 mg
Celulosa microcristalina	313,3 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,1 mg
Lactosa	30,3 mg
Acido sílico coloidal	40,5 mg
Estearato de magnesio	4 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	12,163 mg
PEG 6000	6,232 mg
Polisorbato 80	1,2 mg
PVP	1,152 mg
Dióxido de titanio	11,920 mg
Simeticona	0,95 mg
Talco	0,114 mg

PRESENTACION

250 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

11

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elyra Zini
Apoderada

CONSERVACION

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 48.570

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L
Frasca S.R.L

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

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

Nota: Igual texto para la presentación de 500 y 1000 comprimidos recubiertos para UHE.



Laboratorios
RICHMOND

3139



VASTINA®

PROYECTO DE PROSPECTO

VASTINA®
ATORVASTATINA 10 mg, 20 mg, y 40mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica)	10 mg
Croscarmelosa sódica	4,5 mg
Celulosa microcristalina PH 102 c.s.p.	150 mg
Hidroxipropilcelulosa	9 mg
Lactosa monohidrato	30,75 mg
Dióxido de sílice coloidal	1,5 mg
Estearato de magnesio	2,25 mg
Opadry II 85F28751	4,68 mg
Agua purificada	0,0187 ml

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica)	20 mg
Croscarmelosa sódica	9 mg
Celulosa microcristalina PH 102 c.s.p.	300 mg
Hidroxipropilcelulosa	18 mg
Lactosa monohidrato	61,5 mg
Dióxido de sílice coloidal	3 mg
Estearato de magnesio	4,5 mg
Opadry II 85F28751	9,4 mg
Agua purificada	0,038 ml

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

13

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

3139



VASTINA®

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica)	40 mg
Croscarmelosa sódica	4,8 mg
Celulosa microcristalina	313,3 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,1 mg
Lactosa	30,3 mg
Acido sílico coloidal	40,5 mg
Estearato de magnesio	4 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	12,163 mg
PEG 6000	6,232 mg
Polisorbato 80	1,2 mg
PVP	1,152 mg
Dióxido de titanio	11,920 mg
Simeticona	0,95 mg
Talco	0,114 mg

ACCION TERAPÉUTICA

Hipocolesterolemiante
Código ATC: C10AA05

INDICACIONES

La terapia con hipolipemiantes, debe ser solo un componente en la intervención de los múltiples factores de riesgo en individuos con un riesgo significativamente alto de enfermedad aterosclerótica vascular debido a la hipercolesterolemia.

La terapia con drogas como un adyuvante de la dieta, es recomendada cuando es inadecuada la respuesta a la dieta restringida en grasas saturadas y colesterol, y ante otras medidas no farmacológicas. En pacientes con enfermedad cardíaca o con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardíaca, Vastina® puede administrarse simultáneamente con la dieta.

Prevención de enfermedad Cardiovascular.

En pacientes adultos sin evidencia clínica de enfermedad cardiovascular, pero con múltiples factores de riesgo de enfermedad coronaria como la edad, fumar,

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica,
M.N. 15581

14

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elyra Zini
Apoderada

hipertensión, bajos niveles de HDL-C o antecedentes familiares de enfermedad coronaria temprana.

Vastina® está indicada para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de ictus
- Reducir el riesgo de procesos de revascularización y de angina

En pacientes con Diabetes tipo 2, y sin evidencia clínica de enfermedad coronaria, pero con múltiples factores de riesgo de enfermedad coronaria, como retinopatía, albuminuria, fumar, o hipertensión, Vastina® está indicada para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de ictus

En pacientes con evidencia clínica de enfermedad cardiovascular, Vastina® está indicada para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal
- Reducir el riesgo de ictus fatal y no fatal
- Reducir el riesgo de procesos de revascularización
- Reducir el riesgo de hospitalización por enfermedad cardiovascular
- Reducir el riesgo de angina

Hiperlipidemia

Vastina® está indicada:

- Como adyuvante de la dieta, para reducir los niveles elevados del colesterol total, LDL-C, Apo B y TG, y para incrementar los niveles de HDL-C en pacientes con Hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y Dislipemia mixta (*Fredrickson* Tipo IIa y IIb);
- Como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con niveles de TG sérico elevado (*Fredrickson* Tipo IV);
- Para el tratamiento de pacientes con Disbetalipoproteinemia primaria (*Fredrickson* Tipo III), quienes no responden adecuadamente con la dieta;
- Como adyuvante de otros tratamientos hipolipemiantes (Ej. LDL aféresis) o si no hay disponible otros tratamientos, para reducir el colesterol total y LDL-C, en pacientes con Hipercolesterolemia homocigota familiar;
- Como adyuvante de la dieta, para reducir el colesterol total, LDL-C y niveles de Apo B en varones y en niñas postmenarca, entre 10-17 años de edad, con Hipercolesterolemia heterocigota familiar si luego de un tratamiento adecuado con dieta los siguientes hallazgos se encuentran presentes:



Laboratorios
RICHMOND

3139



VASTINA®

- a. LDL-C remanente ≥ 190 mg/dl o
- b. LDL-C remanente ≥ 160 mg/dl y:
 - Hay antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura;
 - Otros dos o más factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes pediátricos.

Limitaciones del uso

Vastina® no ha sido estudiada en casos en los que la anomalía más importante de lipoproteínas es el aumento de quilomicrones (*Fredrickson* Tipo I and V).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Vastina® es un inhibidor competitivo selectivo de la HMG-CoA reductasa, la cual se limita a convertir la 3 hidroxil-3-metil glutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de esteroides, dentro de los que se incluye el colesterol.

El colesterol y los triglicéridos circulan en la sangre formando parte de complejos de lipoproteínas. Con ultracentrifugación, estos complejos se separan en fracciones de HDL (lipoproteína de alta densidad), IDL (lipoproteína de densidad intermedia), LDL (lipoproteína de baja densidad), y VLDL (lipoproteína de muy baja densidad).

En el hígado, los TG y el colesterol son incorporados en VLDL, para luego ser liberados al plasma y alcanzar los tejidos periféricos.

El LDL está formado por VLDL y es catabolizado principalmente por la gran afinidad por el receptor de LDL.

Estudios clínicos y patológicos, mostraron que un aumento de colesterol total en plasma (C-total), LDL-Colesterol (LDL-C), y apolipoproteína B (Apo B) promueve la aterosclerosis humana, y son factores de riesgo de enfermedad cardiovascular; mientras que el aumento de los niveles de HDL-Colesterol (HDL-C) se asocia con un descenso del riesgo cardiovascular.

En modelos animales, se redujo la concentración plasmática de atorvastatina y de TG por inhibición de la HMG-CoA reductasa y de la síntesis de colesterol en el hígado, y por aumento del número de receptores de LDL hepáticos en la



Laboratorios
RICHMOND

3139



VASTINA®

superficie celular, relacionados con la captación y el catabolismo de LDL. También se vio que Vastina®, reduce la producción de LDL y el número de partículas.

Vastina® reduce LDL-C en algunos pacientes con Hipercolesterolemia homocigota familiar, una población que raramente responde a otro hipolipemiente.

Una variedad de estudios clínicos, han demostrado que los elevados niveles de C-total, LDL-C, y Apo B (un complejo de membrana para LDL-C) promueven la aterosclerosis humana. Similarmente, la disminución de los niveles de HDL-C (y Apo A, su complejo transporte) está asociada con el desarrollo de la aterosclerosis.

Estudios epidemiológicos han establecido que la morbilidad y mortalidad, varían directamente con el nivel de C-total y LDL-C, e inversamente con el nivel de HDL-C.

Vastatina® reduce el C-total, LDL-C y la Apo B en pacientes con Hipercolesterolemia familiar heterocigota y homocigota, en formas de Hipercolesterolemia no familiar, y en Dislipemia. Vastina® además, reduce VLDL-C y TG, y produce aumentos variables en HDL-C y apolipoproteína A1. Vastatina® actúa disminuyendo el C- total, LDL-C, VLDL-C, Apo B, TG y colesterol no HDL, y aumentando los niveles de HDL-C en pacientes con Hipertrigliceridemia aislada.

Vastatina® reduce IDL-C en pacientes con disbetalipoproteinemia.

Al igual que el LDL, las lipoproteínas enriquecidas con TG y colesterol, incluyendo VLDL, lipoproteína de densidad intermedia (IDL) y remanentes, también promueven la aterosclerosis. El aumento de TG plasmático, se encuentra frecuentemente en una triada con bajos niveles de HDL-C y pequeñas partículas de LDL, como también en asociación con factores de riesgo metabólicos no lipídicos para enfermedades coronarias.

Como tal, los TG plasmáticos totales no han demostrado ser consistentemente un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardíaca. Además, el efecto independiente del aumento de HDL o de la reducción de TG, en el riesgo de morbilidad y mortalidad coronaria y cardiovascular, no se ha determinado.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm Mariana-Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

17

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira-Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

3139



VASTINA®

Farmacodinamia

Vastina®, como también algunos de sus metabolitos, son farmacológicamente activos en humanos. El hígado es el primer sitio de acción, y el principal lugar de síntesis de colesterol y clearance de LDL. El dosaje de la droga, más que la concentración sistémica de la droga, se correlaciona mejor con la reducción de LDL-C. La individualización del dosaje de la droga, debe basarse en la respuesta terapéutica.

Farmacocinética

Absorción: Vastina® es rápidamente absorbida luego de la administración oral; la concentración plasmática máxima ocurre dentro de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción con la dosis de Vastina®.

La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina (droga original), es aproximadamente 14% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es aproximadamente 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye al clearance presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo hepático de primer paso. Además, la comida disminuye la tasa y el grado de absorción de la droga en aproximadamente 25% y 9%, respectivamente. Según lo evaluado por Cmax y AUC, la reducción de LDL-C es similar, si Vastina® se da junto no a las comidas. Las concentraciones plasmáticas de Vastina® son menores (aproximadamente 30% para Cmax y AUC) cuando la droga se administra por la noche comparado con su administración por la mañana. Sin embargo, la reducción de LDL-C es la misma independientemente de la hora del día en que se administre.

Distribución: El volumen medio de la distribución de Vastina® es aproximadamente de 381 litros. Vastina® se une a proteínas plasmáticas en $\geq 98\%$. La razón sangre/plasma aproximadamente 0.25, indica una penetración pobre de la droga en las células sanguíneas. Basado en observaciones con ratas, es probable que Vastina® sea excretada en leche humana.

Metabolismo: Vastina® es extensamente metabolizada a derivados orto- y parahidroxilados, y varios productos de la beta oxidación.

La inhibición *in vitro* de HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto- y parahidroxilados, es equivalente a la de Vastina®. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa circulante es atribuida a los metabolitos activos.

18

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Ziri
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

3139



VASTINA®

Estudios *in vitro* sugieren la importancia del metabolismo de atorvastatina por el citocromo P450 3A4, debido al aumento de atorvastatina en el seguimiento de personas en las que se coadministra con eritromicina, un conocido inhibidor de esta isozima. En animales, el metabolito ortohidroxilado puede seguir la vía de la glucuronización.

Excreción: Vastina® y sus metabolitos son eliminados principalmente por bilis luego del metabolismo hepático y/o extra hepático; sin embargo, las drogas parecen no sufrir recirculación enterohepática. El promedio del tiempo medio de la eliminación de Vastina® en humanos, es aproximadamente 14 horas; no obstante, el tiempo medio de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de 20 a 30 horas, debido a la contribución de los metabolitos activos. Menos del 2% de la dosis de Vastina® es recuperado en orina luego de la administración oral.

Tabla 3. Efecto de las drogas coadministradas en la farmacocinética de la atorvastatina.

Coadministración de las drogas y régimen de las drogas	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambios en AUC ^a	Cambios en C _{max} ^a
Ciclosporina 5.2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg una vez al día por 28 días	↑ 8.7 veces	↑ 10.7 veces
Tipranavir 500 mg dos veces al día /ritonavir 200 mg dos veces al día, 7 días	10 mg, única dosis	↑ 9.4 veces	↑ 8.6 veces
Telaprevir 750 mg cada 8 horas, 10 días	20 mg, única dosis	↑ 7.88 veces	↑ 10.6 veces
‡Saquinavir 400 mg dos veces al día / ritonavir 400 mg dos veces al día, 15 días	40 mg una vez al día por 4 días	↑ 3.9 veces	↑ 4.3
Clarithromicina 500 mg dos veces al día, 9 días	80 mg una vez al día por 8 días	↑ 4.4 veces	↑ 5.4 veces
Darunavir 300 mg dos veces al día /ritonavir 100 mg dos veces al día, 9 días	10 mg una vez al día por 4 días	↑ 3.4 veces	↑ 2.25 veces
Traconazol 200 mg una vez al día, 4 días	40 mg única dosis	↑ 3.3 veces	↑ 20%
Fosamprenavir 700 mg dos veces al día /ritonavir 100 mg dos veces al día, 14 días	10 mg una vez al día por 4 días	↑ 2.53 veces	↑ 2.84 veces
Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día, 14 días	10 mg una vez al día por 4 días	↑ 2.3 veces	↑ 4.04 veces
Nelfinavir 1250 mg dos veces al día, 14 días	10 mg una vez al día por 28 días	↑ 74%	↑ 2.2 veces
Jugo de uva, 240 ml una vez al día*	40 mg, única dosis	↑ 37%	↑ 16%
Diltiazem 240 mg una vez al día, 28 días	40 mg, única dosis	↑ 51%	Sin cambios
Eritromicina 500 mg cuatro veces al día, 7 días	10 mg, única dosis	↑ 33%	↑ 38%
Amlodipina 10 mg, única dosis	80 mg, única dosis	↑ 15%	↓ 12%



Laboratorios
RICHMOND

3139



VASTINA®

Cimetidina 300 mg cuatro veces al día, 2 semanas	10 mg una vez al día por 2 semanas	↓ menos de 1%	↓ 11%
Colestipol 10 mg dos veces al día, 28 semanas	40 mg una vez al día por 28 semanas	No determinado	↓ 26%**
Maalox TC® 30 ml una vez al día, 17 días	10 mg una vez al día por 15 días	↓ 33%	↓ 34%
Efavirenz 600 mg una vez al día, 14 días	10 mg por 3 días	↓ 41%	↓ 1%
Rifampina 600 mg una vez al día, 7 días (coadministrado) †	40 mg única dosis	↑ 30%	↑ 2.7 veces
Rifampina 600 mg una vez al día, 5 días (dosis separadas) †	40 mg única dosis	↓ 80%	↓ 40%
Gemfibrozil 600mg dos veces al día, 7 días	40mg única dosis	↑ 35%	↓ menos de 1%
Fenofibrato 160mg una vez al día, 7 días	40mg única dosis	↑ 3%	↑ 2%
Boceprevir 800 mg tres veces al día, 7 días	40 mg única dosis	↑2.30 veces	↑2.66 veces

La información dada como cambio de X-veces en AUC o/y Cmax, representa una razón simple entre la coadministración y administración de atorvastatina sola (es decir 1-vez= sin cambio). Los datos dados como % de cambio representan % de diferencia con respecto a atorvastatina sola (es decir, 0% = sin cambio).

* Han sido reportados grandes aumentos en AUC (hasta 2.5 veces) y/o Cmax (hasta 71%), ante un exceso del consumo de jugo de uva (≥ 750 ml -1.2 l/día).

** Muestras individuales tomadas entre 8-16hs post dosis.

† Debido al mecanismo de interacción dual de la Rifampicina, es recomendada la coadministración simultánea con atorvastatina. Esto se debe a que al retrasar la administración de atorvastatina luego de la administración de Rifampicina, se observó una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

‡ La dosis de saquinavir más ritonavir en este estudio no es la dosis clínicamente más utilizada. Es probable que en la clínica, el aumento en la exposición de atorvastatina sea mayor que lo observado en este estudio. Por lo que deben tomarse precauciones y debe usarse la mínima dosis necesaria.

Tabla 4. Efecto de atorvastatina en la farmacocinética de las drogas coadministradas.

Atorvastatina	Coadministración de drogas y régimen de dosis		
	Droga/dosis (mg)	Cambios en AUC	Cambios en Cmax
80 mg una sola dosis por 15 días	Antipirina, 600 mg única dosis	↑ 3%	↓ 11%
80 mg una sola dosis por 14 días	Digoxina 0.25 mg una sola dosis, 20 días	↑ 15%	↑ 20 %
40 mg una sola dosis por 22 días	Anticonceptivo oral una sola dosis, 2 meses - norelindrona 1mg -etinil estradiol 35µg	↑ 28% ↑ 19%	↑ 23% ↑ 30%
10 mg, única dosis	Tipranavir 500 mg dos veces al día /ritonavir 200 mg dos veces al día, 7 días	Sin cambio	Sin cambio
10 mg una sola dosis por 4 días	Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día, 14 días	↓ 27%	↓ 18%
10 mg una sola dosis por 4 días	Fosamprenavir 700 mg dos veces al día /ritonavir 100 mg dos veces al día, 14 días	Sin cambio	Sin cambio

20

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

3 1 3 9



VASTINA®

POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Hiperlipidemia (Heterocigota familiar y no familiar) y Dislipemia mixta (Fredrickson Tipo IIa y IIb)

La dosis inicial recomendada para Vastina®, es de 10 o 20 mg/día. Los pacientes que requieren una mayor reducción de LDL-C (más de 45%) deben comenzar con una dosis de 40 mg una vez al día. El rango de la dosis de Vastina® es de 10 a 80 mg diarios. Vastina® puede administrarse como una dosis individual en cualquier momento del día, junto o no a las comidas. La dosis inicial y la dosis de mantenimiento de Vastina® debe individualizarse según las características del paciente, el objetivo de la terapia y la respuesta. Luego del inicio y/o al hacer la valoración de Vastina®, los niveles lipídicos deben ser analizados dentro de las 2 a 4 semanas y ajustar la dosis acordeamente.

Hiperlipidemia Heterocigota familiar en pacientes pediátricos (10-17 años de edad)

La dosis inicial recomendada para Vastina®, es de 10 mg/día; siendo la máxima dosis recomendada 20 mg/día (no se han estudiado dosis mayores de 20mg en esta población de pacientes). Las dosis deben ser individualizadas acorde al objetivo terapéutico recomendado. Los ajustes de las dosis, deben hacerse en intervalos de 4 semanas o más.

Hiperlipidemia Homocigota familiar

El dosaje de Vastina® en pacientes con Hipercolesterolemia homocigota familiar es de 10 a 80 mg/día. En estos pacientes o ante la falta de un tratamiento disponible, Vastina® debe ser usada como adyuvante de otros tratamientos hipolipemiantes (Ej. LDL aféresis).

Terapia hipolipemiantes concomitante

Vastina® debe ser usado junto a resinas de ácidos biliares. Generalmente, se debe usar con precaución la combinación de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) y de fibratos.

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

21

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

3 1 3 9



VASTINA®

Dosaje en pacientes que toman Ciclosporina, Claritromicina, Itraconazol o algunos Inhibidores de proteasa

Debe evitarse la terapia con Vastina®, en pacientes que toman ciclosporina o inhibidores de proteasa del HIV (trianavir más ritonavir) o inhibidores de la proteasa de hepatitis C (telaprevir).

En pacientes con HIV que toman lopinavir más ritonavir, deben tomarse precauciones al prescribir Vastina® y debe utilizarse la dosis mínima necesaria.

En pacientes que toman claritromicina, itraconazol o en pacientes con HIV que toman una combinación de saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, o fosamprenavir más ritonavir, la terapia con Vastina® debe ser limitada a 20mg, y se recomienda una evaluación clínica apropiada para asegurar que se está empleando la dosis mínima necesaria de Vastina®.

En pacientes que toman el inhibidor de proteasa de HIV nelfinavir o el inhibidor de proteasa de la Hepatitis C boceprevir, la terapia con Vastina® debe limitarse a 40mg, y se recomienda una evaluación clínica apropiada para asegurar que se está utilizando la dosis mínima necesaria de Vastina®.

CONTRAINDICACIONES

- Enfermedad hepática activa, la cual incluye la persistencia elevada inexplicable de los niveles de transaminasas hepáticas.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de esta medicación.
- Embarazo: En mujeres embarazadas o que sospechan de estar embarazadas, la administración de Vastina® puede causarle daño al feto. Durante un embarazo normal, el colesterol sérico y TG aumentan, esto se debe a que el colesterol o los derivados del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal. Aterosclerosis es un proceso crónico, por lo que la discontinuación de drogas durante el embarazo puede tener un pequeño impacto en el resultado de la terapia a largo plazo en la hipercolesterolemia primaria. No hay estudios adecuados bien controlados de atorvastatina durante el embarazo; sin embargo se han observado reportes con raras anomalías congénitas luego de la exposición intrauterina a estatinas. En estudios de reproducción animal, en ratas y en conejos, no se revela evidencia de teratogenicidad por atorvastatina.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

22

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

3139



VASTINA®

VASTINA® SE ADMINISTRADA EN MUJERES EN EDAD FERTIL, SOLO CUANDO DICHO PACIENTE TIENE MUY POCAS PROBABILIDADES DE CONCEBIR Y HA SIDO INFORMADA DEL PELIGRO POTENCIAL.

Si la paciente queda embarazada mientras está tomando esta droga, debe discontinuarse inmediatamente la administración de Vastina® y debe evaluarse el potencial peligro al feto.

- Lactancia: No se conoce si la atorvastatina es excretada en la leche humana; sin embargo una pequeña cantidad de otras drogas de esta clase pasan a la leche materna. Dado que las estatinas tienen el potencial de producir serias reacciones adversas en lactantes, las mujeres que requieren el tratamiento de Vastina® no deben amamantar a sus infantes.

ADVERTENCIAS

Musculo esquelético

Raros casos de rabdomiolisis con falla renal aguda secundaria a mioglobulinuria han sido reportados con Vastina® y con otras drogas de esta clase. Una historia de disfunción renal puede ser un factor de riesgo para la aparición de rabdomiolisis. En este tipo de pacientes debe monitorearse de cerca los efectos sobre musculo esquelético.

Atorvastatina, como otras estatinas, causan ocasionalmente miopatía, definida como dolor o debilidad muscular en conjunción con un aumento en el valor de creatin fosfoquinasa (CPK) >10 veces el límite superior normal.

El uso concomitante de grandes dosis de atorvastatina con algunas drogas como son ciclosporina e inhibidores fuertes de CYP 3A4 (Ej. Claritromicina, itraconazol, e inhibidores de la proteasa de HIV) aumentan el riesgo de miopatía/rabdomiolisis.

Ha habido raros reportes de miopatía necrotizante mediada inmunológicamente, una miopatía autoinmune, asociada con el uso de estatinas. La miopatía necrotizante inmuno-mediada se caracteriza por: debilidad muscular proximal y una elevación de la creatin quinasa sérica, la cual persiste luego de discontinuar el tratamiento con estatinas; la biopsia muscular muestra miopatía necrotizante sin inflamación significativa, que mejora con agentes inmunosupresores.

Miopatía debe considerarse en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad muscular o debilidad inexplicable, y/o aumento elevado de CPK.

23

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

3 9



VASTINA®

Los pacientes deben reportar inmediatamente cualquier dolor muscular, sensibilidad o debilidad, particularmente si se acompaña por malestar o fiebre, o si los signos y síntomas persisten luego de discontinuar Vastina®.

La terapia con Vastina® debe discontinuarse si aumentan marcadamente los niveles de CPK o si se diagnostica o se sospecha de miopatía.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con drogas de esta clase esta incrementado con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, eritromicina, claritromicina, inhibidor de proteasa de hepatitis C telaprevir, combinaciones de inhibidores de proteasa del HIV incluyendo saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, tipranavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, y fosamprenavir más ritonavir, niacina, o antifúngicos azólicos.

Los médicos consideran que la combinación de la terapia de Vastina y derivados del ácido fibrótico, eritromicina, claritromicina, una combinación de saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, o fosamprenavir más ritonavir, antifúngicos azólicos, o dosis hipolipemiantes de niacina, debe sopesar cuidadosamente los beneficios potenciales y los riesgos, por lo que deben monitorearse cuidadosamente a los pacientes, ante cualquier signo o síntoma de dolor muscular, sensibilidad o debilidad, particularmente durante los meses iniciales de la terapia y durante cualquier periodo de ajuste de la dosis de cualquiera de las drogas.

Un comienzo mantenido con bajas dosis de atorvastatina, debe considerarse cuando se toma concomitantemente con las drogas mencionadas. Las determinaciones periódicas de creatin fosfoquinasa (CPK) deben ser consideradas en algunas situaciones, pero no hay evidencia que el monitoreo pueda prevenir la ocurrencia de miopatía severa.

Recomendaciones prescriptas para agentes que interaccionan están resumidos en la tabla 1.

Tabla 1. Interacción entre drogas asociadas con el aumento del riesgo de miopatía/rabdomiolisis

<i>Interacción entre agentes</i>	<i>Prescripciones recomendadas</i>
Ciclosporina, inhibidores de la proteasa de HIV (tipranavir más ritonavir), inhibidores de proteasa de Hepatitis C (telaprevir)	Evitar atorvastatina
Inhibidor de la proteasa de HIV (lopinavir más ritonavir)	Usar con precaución y la dosis mínima necesaria



Laboratorios
RICHMOND

3139



VASTINA®

Claritromicina, itraconazol, inhibidores de proteasa de HIV (saquinavir más ritonavir*, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir más ritonavir)	No excederse de 20 mg diarios de atorvastatina
Inhibidor de la proteasa de HIV (nelfinavir), Inhibidor de la proteasa de hepatitis C (boceprevir)	No excederse de 40 mg diarios de atorvastatina

*Usar con precaución y en la dosis mínima necesaria

Casos de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, han sido reportados en la coadministración de atorvastatina con colchicina, por lo que deben tomarse precauciones cuando se prescribe estas drogas juntas.

La terapia con Vastina debe detenerse temporalmente o discontinuarse en cualquier paciente con una seria condición sugestiva de miopatía aguda o ante un factor de riesgo que predisponga desde la aparición de disfunción renal secundaria hasta rabdomiolisis (Ej. Infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, desorden severo metabólico, endocrino y electrolítico, y convulsiones incontroladas).

Disfunción hepática

Las estatinas, como otras terapias hipolipemiantes, se han asociado con anomalías bioquímicas de función hepática. **La elevación persistente (>3 veces el valor normal superior ocurriendo en 2 o más ocasiones) en transaminasas séricas ocurre en 0,7% de los pacientes quienes reciben Vastina en tratamiento clínico. La incidencia de estas anomalías fueron 0,2%, 0,2%, 0,6%, y 2,3% para 10, 20, 40, y 80 mg, respectivamente.**

Un paciente presentó ictericia en sus estudios clínicos. El aumento en los test de función hepática en otros pacientes no se asociaba con ictericia u otros síntomas o signos. Ante la reducción de las dosis, interrupción de drogas, o discontinuación, los niveles de transaminasas retornan al nivel o cerca del nivel de pretratamiento sin secuelas. Dieciocho de 30 pacientes continúan en tratamiento con una dosis reducida de atorvastatina, pero con niveles permanentemente elevados en el test de función hepática.

Se recomienda que los test de enzimas hepáticas sean previos al inicio de la terapia con Vastina® y se repiten según indicación clínica. Han habido reportes postmarketing raros de falla hepática fatal o no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo atorvastatina.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

25

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

3139



VASTINA®

Debe interrumpirse la terapia inmediatamente si durante el tratamiento con Vastina®, surge un daño hepático severo con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia. Si no se encuentra una etiología alternativa, no debe reiniciarse el tratamiento con Vastina®.

Vastina® debe ser usada con precaución en pacientes quienes consumen grandes cantidades de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. El uso de Vastina® está contraindicado en la enfermedad hepática activa o ante niveles de transaminasas persistentemente elevadas.

Función endocrina

El aumento de HbA1c y rápido de los niveles séricos de glucosa han sido reportados con inhibidores de HMG-CoA reductasa, incluyendo Vastina®. Las estatinas interfieren en la síntesis del colesterol y teóricamente, pueden embotar la producción esteroidea adrenal y/o gonadal.

Estudios clínicos han demostrado que atorvastatina no reduce la concentración de cortisol plasmático basal o perjudicar la reserva adrenal.

Los efectos de las estatinas en la fertilidad masculina no han sido estudiados en un número adecuado de pacientes. Los efectos en el eje hipofisario-gonadal en mujeres premenopausicas son desconocidos.

Deben tomarse precauciones en la administración de estatinas concomitantemente con drogas que pueden disminuir los niveles o actividad de hormonas esteroideas endógenas, como lo son ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

Toxicidad del sistema nervioso central (SNC)

La hemorragia cerebral ha sido vista en una perra tratada por 3 meses con 120mg/kg/día. La hemorragia cerebral y la vacuolización del nervio óptico han sido observados en otra perra que fue sacrificada en condición moribunda luego de 11 semanas de dosis ascendentes hasta alcanzar 280 mg/kg/día. Las dosis de 120 mg/kg resultan en una exposición sistémica de aproximadamente 16 veces el área bajo la curva en el plasma humano (AUC, 0-24 horas), basado en una dosis humana máxima de 80 mg/día.

En un estudio de 2 años, se ha visto una convulsión tónica individual en 2 perros masculinos (uno tratado con 10 mg/kg/día y otro con 120 mg/kg/día).

No se han observado lesiones en el SNC en ratones luego del tratamiento crónico hasta 2 años con dosis hasta 400 mg/kg/día o en ratas con dosis hasta 100 mg/kg/día. Estas dosis fueron 6-11 veces (ratón) y 8-16 veces (rata) la

26

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Evira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

3 1 3 9



VASTINA®

AUC humana (0-24) basado en la máxima dosis recomendada en humanos de 80 mg/día.

En perros tratados con otros tipos de estatinas, se han observado lesiones vasculares del SNC, caracterizadas por hemorragias perivasculares, edema e infiltración de células mononucleares en espacios perivasculares.

Una droga químicamente similar a esta clase, produce degeneración del nervio óptico (degeneración Walleriana de fibras reticulogeniculadas) en perros clínicamente normales, en una manera dosis dependiente que produce niveles plasmáticos 30 veces mayores que el nivel medio de la droga en humanos que toman más de la dosis recomendada.

Pacientes con ictus reciente o ACV

En un análisis post-hoc del estudio de prevención de ictus por reducción drástica de los niveles de colesterol, Vastina® 80mg vs placebo fueron administrados en 4731 sujetos sin enfermedad cardiovascular quienes tuvieron un ictus o ACV dentro de los 6 meses anteriores, una alta incidencia de ictus hemorrágico se ha demostrado en los grupos con 80mg de Vastina comparados con placebo (55, 2.3% atorvastatina vs. 33, 1.4% placebo; Razón Hazard (HR): 1.68, 95% intervalo de confianza (IC): 1.09, 2.59; p=0.0168).

La incidencia del ictus hemorrágica fatal es similar al grupo tratado (17 vs. 18 para atorvastatina y grupos placebo, respectivamente). La incidencia de ictus hemorrágico no fatal fue significativamente mayor en el grupo atorvastatina (38, 1.6%) comparado con el grupo placebo (16, 0.7%). Algunas características basales, incluidas la hemorragia e ictus lacunar en el estudio inicial, se asociaron con una mayor incidencia de ictus hemorrágico en el grupo de atorvastatina.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

Durante el tratamiento con estatinas, el riesgo de miopatía aumenta con la administración concurrente de derivados del ácido fibrótico, dosis de niacina modificadoras de lípidos, ciclosporina, o inhibidores fuertes de CYP 3A4 (Ej. Claritromicina, Inhibidores de la proteasa de HIV, e itraconazol).

Inhibidores fuertes del CYP 3A4: Vastina es metabolizada por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de Vastina con inhibidores fuertes de CYP 3A4 puede conducir a aumentos en las concentraciones de plasma de

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

27

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Eivira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

3139



VASTINA®

atorvastatina. La extensión de la interacción y de la potenciación de los efectos, depende en la variabilidad de los efectos de CYP 3A4.

Claritromicina: El AUC de atorvastatina aumenta significativamente con la administración concomitante de 80mg de Vastina® con claritromicina (500mg dos veces al día) comparando sólo con Vastina®.

Por lo tanto, en pacientes que toman claritromicina, deben tomarse precauciones cuando la dosis de Vastina® excede los 20mg.

Combinación con Inhibidores de proteasa: El AUC de atorvastatina aumenta significativamente ante la administración concomitante de Vastina® con varias combinaciones de inhibidores de proteasas del HIV, como con inhibidores de la proteasa de Hepatitis C telaprevir, comparados con Vastina® sola.

Por lo tanto, en pacientes que toman el inhibidor de proteasa del HIV tripanavir más ritonavir, o inhibidor de proteasa de Hepatitis C telaprevir, debe evitarse el uso concomitante de Vastina®.

En pacientes que toman el inhibidor de proteasa de HIV lopinavir más ritonavir, deben tomarse precauciones cuando se prescribe Vastina® y debe usarse la dosis mínima necesaria.

En pacientes que toman inhibidores de la proteasa de HIV saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, o fosamprenavir más ritonavir, la dosis de Vastina no debe excederse de los 20mg y debe utilizarse con precaución.

En pacientes que toman el inhibidor de proteasa de HIV nelfinavir o el inhibidor de la proteasa de hepatitis C boceprevir, la dosis de Vastina® no debe exceder los 40mg y se recomienda una estrecha monitorización clínica.

Itraconazol: El AUC de atorvastatina aumenta con la administración concomitante de Vastina® 40mg e itraconazol 200mg.

Por lo tanto, en pacientes que toman itraconazol, deben tomarse precauciones cuando Vastina® se usa en dosis que exceden los 20mg.

Jugo de uva: Contiene uno o más de los componentes que inhiben al CYP 3A4, y puede aumentar la concentraciones de atorvastatina en plasma, especialmente ante un consumo excesivo de jugo de fruta (>1,2l/día).

Ciclosporina: La atorvastatina y los metabolitos de atorvastatina son sustratos del transportador OATP1B1. Los inhibidores de OATP1B1 (Ej. ciclosporina) pueden aumentar la biodisponibilidad de atorvastatina. El AUC de atorvastatina aumenta significativamente con la administración concomitante de 10mg de

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

28

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Vastina® y ciclosporina 5,2 mg/kg/día comparado con Vastina® aislada. La coadministración de Vastina® con ciclosporina debe evitarse.

Gemfibrozil: Cuando se coadministran inhibidores de HMG-CoA reductasa con Gemfibrozil aumenta el riesgo de miopatía y rabdomiolisis.

Por lo tanto, la administración concomitante de Vastina con Gemfibrozil debe evitarse.

Otros fibratos: La administración concurrente de otros fibratos durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA, incrementa el riesgo de miopatía reductasa.

Por lo tanto, Vastina® debe administrarse con precaución cuando se utiliza concomitantemente con otros fibratos.

Niacina: El riesgo al surgimiento de efectos sobre el músculo esquelético, se relaciona con la utilización de Vastina® en combinación con niacina. Por lo que en esta situación, debe considerarse una reducción en el dosaje de Vastina®.

Rifampicina u otros inductores del citocromo P450 3A4: La administración concomitante con inductores de citocromo P450 3A4 (Ej. Efavirenz, rifampin) puede llevar a reducciones variables en la concentración plasmática de atorvastatina.

Debido a la interacción dual del mecanismo de Rifampicina, es recomendada la coadministración simultánea de Vastina® con Rifampicina, ya que retrasar la administración de Vastina® luego de la administración de Rifampicina se ha asociado a una disminución significativa de las concentraciones de atorvastatina plasmática.

Digoxina: Cuando se coadministran dosis múltiples de Vastina® y digoxina, las concentraciones plasmáticas de digoxina estables, aumentan en aproximadamente 20%. Por ende, los pacientes que toman digoxina, deben monitorearse apropiadamente.

Anticonceptivos orales: La coadministración de Vastina® y con anticonceptivos orales, aumenta los valores de AUC para noretindrona y etinil estradiol. Por lo que estos deben considerarse estos aumentos, cuando se selecciona un anticonceptivo oral para una mujer que toma Vastina®.

Warfarina: Cuando se administra Vastina® en pacientes que reciben tratamiento crónico con warfarina, Vastina® no tiene efecto clínico significativo en el tiempo de protrombina.

Colchicina: Han sido reportados casos de miopatía en la coadministración de atorvastatina con colchicina, incluyendo rbdomiolisis. Por lo que deben tomarse precauciones cuando se prescribe atorvastatina con colchicina.

Embarazo

Vastina® está contraindicado en mujeres que están o pueden estar embarazadas. El colesterol sérico y los triglicéridos aumentan durante el embarazo normal. Las drogas hipolipemiantes no ofrecen ningún beneficio durante el embarazo, ya que se necesita colesterol y derivados del colesterol para el desarrollo normal del feto. La aterosclerosis es un proceso crónico, y la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debería tener poco impacto en los resultados a largo plazo, de la terapia de hipercolesterolemia primaria.

No hay estudios adecuados ni bien controlados durante el embarazo, sobre el uso atorvastatina. Se han notificado casos raros de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a estatinas.

En un estudio en el que se siguieron aproximadamente 100 embarazos de mujeres expuestas a otras estatinas, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muertes fetales/ mortinatos no exceden la tasa esperada en la población general. Sin embargo, este estudio sólo fue capaz de excluir un aumento del riesgo de tres a cuatro veces mayor en anomalías congénitas por sobre la incidencia de fondo. En el 89% de estos casos, el tratamiento farmacológico se inició antes del embarazo y se detuvo en el primer trimestre, cuando se identificó el embarazo.

Atorvastatina atraviesa la placenta de rata y alcanza un nivel en el hígado fetal equivalente al del plasma materno. Atorvastatina no fue teratogénico en ratas a dosis de hasta 300 mg/kg/día o en conejos a dosis de hasta 100 mg/kg/día. Estas dosis resultaron en múltiplos de 30 veces (ratas) o 20 veces (conejo) a la exposición humana basada en la superficie (mg/m²)

En un estudio en ratas que recibieron 20, 100 o 225 mg/kg/día, desde el 7° día de gestación hasta el día 21 de lactancia (destete), hubo disminución de la supervivencia de las crías al nacer, del neonato, el destete, y la madurez en las crías de madres en las que se administraron 225 mg/kg/día. El peso corporal en las crías de madres que recibieron dosis de 100 mg/kg/día se redujo a los 4 y 21 días, el peso corporal de las crías se redujo al nacer y a los 4, 21 y 91 días a



Laboratorios
RICHMOND

3139



VASTINA®

225 mg/kg/día. El desarrollo de las crías se retrasó. Estas dosis corresponden a 6 veces (100 mg/kg) y 22 veces (225 mg/kg) el AUC en humanos a 80 mg/día. Las estatinas pueden causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Vastina® debe administrarse en mujeres en edad fértil solo cuando los pacientes tienen muy pocas probabilidades de concebir y han sido informados de los posibles riesgos. En las mujeres que quedan embarazadas mientras están tomando Vastina®, debe discontinuarse inmediatamente el tratamiento y, nuevamente deben señalarse los riesgos potenciales hacia el feto y la ausencia de beneficios clínicos conocidos ante su uso durante el embarazo.

Madres lactantes

No se conoce si la atorvastatina se excreta por la leche humana, pero una pequeña parte de otras drogas de esta clase sí pasan a la leche materna.

Las crías de ratas que están lactando, presentaron niveles plasmáticos y hepáticos de la droga en un 40% y 50% respectivamente, de lo que hay en la leche materna de sus madres. Los niveles de la droga en la leche materna de los animales, pueden no reflejar con precisión los niveles de la leche materna humana.

Dado que otras drogas de esta clase pasan a la leche humana y dado que las estatinas tienen el potencial de causar serias reacciones adversas en lactantes, las mujeres que requieren el tratamiento de Vastina® deben estar advertidas de no amamantar a sus infantes.

Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota de 10-17 años de edad han sido evaluadas en tratamientos clínicos controlados de 6 meses de duración en niños adolescentes y niñas postmenarca.

Pacientes en tratamiento con Vastina® tienen un perfil de experiencias adversas generalmente similares a los pacientes tratados con placebo. La experiencia adversa más común observada en ambos grupos, independientemente de la causa, fueron las infecciones. **Dosis mayores de 20mg no han sido estudiadas en estos pacientes de la población.** En este

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

31

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

3139



VASTINA®

estudio limitado controlado, no hubo un efecto significativo en el crecimiento o en la maduración sexual en niños o en niñas durante el ciclo menstrual.

Adolescentes femeninas deben consultar por un método anticonceptivo apropiado durante la terapia con Vastina®. **Vastina® no ha sido estudiada en tratamiento en tratamientos clínicos controlados durante pacientes prepubertad o en pacientes más jóvenes de 10 años de edad.**

La eficacia clínica con dosis hasta 80mg/día por 1 año ha sido evaluada en un estudio no controlado de pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigota incluyendo 8 pacientes pediátricos.

No hay información disponible sobre la farmacocinética en la población pediátrica.

Pacientes geriátricos

De los 39.828 pacientes que recibieron atorvastatina en los estudios clínicos, 15.813 (40%) eran ≥ 65 años de edad y 2.800 (7%) eran ≥ 75 años de edad. No todas las diferencias de seguridad o efectividad fueron observadas entre estos sujetos y otros sujetos más jóvenes además, otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en la respuesta entre pacientes ancianos y jóvenes, sin embargo, no puede descartarse la gran sensibilidad de algunos de los pacientes mayores de edad.

Dado que la edad avanzada (≥ 65 años) es un factor de predisposición a miopatía, Vastina® debe ser prescrita con precaución en la vejez.

Las concentraciones de Vastina® son mayores (aproximadamente 40% del C_{max} y 30% para AUC) en sujetos ancianos saludables (edad ≥ 65 años) que en jóvenes adultos. A cualquier dosis de la droga, la información clínica sugiere un mayor grado en la disminución de LDL, en pacientes de la población pediátrica comparado con adultos jóvenes.

Disfunción hepática

Vastina® está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa, los cuales pueden presentar niveles de transaminasas hepáticas aumentados permanentemente y sin explicación.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

32

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

39



VASTINA®

Género

La concentración plasmática de Vastina® en mujeres difiere de la de los hombres (aproximadamente 20% mayor para C_{max} y 10% menor para AUC); sin embargo no hay diferencia clínica significativa en la reducción de LDL-C con Vastina® en hombres y mujeres.

Disfunción renal

La enfermedad renal no influye sobre las concentraciones plasmáticas o en la reducción de LDL-C con Vastina®; por lo que no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal.

Hemodiálisis

Mientras que los estudios no sean conducidos a pacientes con enfermedad renal terminal, y dado que la droga se une fuertemente con las proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis esté relacionada significativamente con el clearance de atorvastatina.

Falla hepática

En pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica, las concentraciones plasmáticas de Vastina® aumentan marcadamente. C_{max} y AUC son cada una 4 veces mayor en pacientes con enfermedad Childs-Pugh A C_{max} y AUC están aproximadamente 16 veces y 11 veces aumentadas, respectivamente, en pacientes con la enfermedad Childs-Pugh B.

Carcinogénesis, mutagénesis, y trastornos de la fertilidad

En un estudio de carcinogénesis de 2 años, en ratas con una dosis de 10, 30 y 100 mg/kg/día, fueron encontrados 2 tumores raros en el musculo de las hembras con altas dosis: en un caso se observó un rabdiosarcoma y, en el otro un fibrosarcoma. Estas dosis representan una evaluación de AUC plasmático de aproximadamente 16 veces el valor medio de la droga en el plasma en humano, luego de la exposición de una dosis oral de 80mg.

Un estudio de carcinogénesis de 2 años en ratones dio 100, 200 o 400 mg/kg/día, resultando en un aumento significativo de adenomas hepáticos en los ratones masculinos expuestos a altas dosis y carcinomas hepáticos en los ratones hembras expuestos a altas dosis. Estos hallazgos, ocurridos en

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

33

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

3753



VASTINA®

evaluaciones de AUC plasmáticos (0-24), son aproximadamente 6 veces el valor medio de la droga en plasma luego de la exposición a una dosis oral de 80mg.

In vitro, atorvastatina no fue mutagenico o clastogénico en los siguientes test con o sin activación metabólica: el test de Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, el HGPRT seguido del ensayo de mutación en células de pulmón de hámster chinos, y en ensayos de aberración cromosómica en células de pulmón de hámster chinos. Atorvastatina dio negativo en el test micronuclear en ratones *in vivo*.

Se vio en estudios en ratas desarrolladas con dosis de hasta 175 mg/kg (15 veces la exposición humana), que no produce cambios en la fertilidad. Hubo aplasia y aspermia en el epidídimo de 2 a 10 ratas tratadas con 100 mg/kg/día de atorvastatina por 3 meses (16 veces el AUC humano con dosis de 80 mg); el peso testicular fue significativamente menor a 30 y 100 mg/kg y el peso del epidídimo fue menor a 100 mg/kg. Las ratas macho que recibieron 100 mg/kg/día durante 11 semanas antes del apareamiento, habían disminuido la motilidad espermática, la concentración de la cabeza espermátide, y el aumento de espermatozoides anormales.

Atorvastatina no causa efectos adversos en los parámetros del semen, o en la histopatología del aparato reproductivo en perros que recibieron 10, 40, o 120 mg/kg por 2 años.

REACCIONES ADVERSAS

Dado que los tratamientos clínicos son conducidos bajo diversas condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en estudios clínicos de la droga, no pueden ser comparadas directamente con las tasas de tratamientos clínicos de otras drogas y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

En la base de datos del tratamiento de atorvastatina placebo controlado 16,066 pacientes (8755 atorvastatina vs. 7311 placebo; rango de edad 10-93 años, 39% mujeres, 91% caucásicos, 3% negros, 2% asiáticos, 4% otros) con un tratamiento de duración media durante 53 semanas, 9.7% de pacientes con atorvastatina y 9.5% de los pacientes con placebo, discontinuaron el tratamiento debido reacciones adversas independientes de la causa.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

34

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Ekvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

313



VASTINA®

Los 5 efectos adversos más comunes en pacientes tratados con atorvastatina que llevaron a la discontinuación del tratamiento y ocurren en una tasa mayor a la de placebo fueron: mialgia (0.7%), diarrea (0.5%), náusea (0.4%), aumento de la alanina aminotransferasa (0.4%), y aumento de la enzima hepática (0.4%).

Las reacciones adversas más reportadas comúnmente (incidencia $\geq 2\%$ y mayor que el placebo), independiente de la causa, en pacientes tratados con Vastina en tratamientos placebo controlados (n=8755) fueron: nasofaringitis, (8.3%), artralgia (6.9%), diarrea (6.8%), dolor en extremidad (6.0%), e infección urinaria (5.7%).

La Tabla 2 resume la frecuencia clínica de las reacciones adversas, independientemente de la causa, reportadas en $\geq 2\%$ y con una tasa mayor que con placebo en pacientes tratados con Vastina® (n=8755), en 17 de los tratamientos con placebo controlados.

Tabla 2. Reacciones adversas clínicas que ocurren en $> 2\%$ pacientes tratados con cualquier dosis de Vastina y con una incidencia mayor que con placebo independientemente de la causa (% de pacientes)

Reacción adversa	Cualquier dosis N=8755	10mg N=3908	20mg N=188	40mg N=604	80mg N=4055	Placebo N=7311
Nasofaringitis	8.3	12.9	5.3	7.0	4.2	8.2
Artralgia	6.9	8.9	11.7	10.6	4.3	6.5
Diarrea	6.8	7.3	6.4	14.1	5.2	6.3
Dolor de extremidad	6.0	8.5	3.7	9.3	3.1	5.9
Infección del tracto urinario	5.7	6.9	6.4	8.0	4.1	5.6
Dispepsia	4.7	5.9	3.2	6.0	3.3	4.3
Náusea	4.0	3.7	3.7	7.1	3.8	3.5
Dolor de músculo esquelético	3.8	5.2	3.2	5.1	2.3	3.6
Espasmos musculares	3.6	4.6	4.8	5.1	2.4	3.0
Mialgia	3.5	3.6	5.9	8.4	2.7	3.1
Insomnio	3.0	2.8	1.1	5.3	2.8	2.9
Dolor faringolaríngeo	2.3	3.9	1.6	2.8	0.7	2.1

*Reacciones adversas $\geq 2\%$ en cualquier dosis mayor que placebo

Otras reacciones adversas reportadas en estudios placebo controlados incluyen:

- *Cuerpo en general*: malestar general, pirexia.
- *Sistema digestivo*: malestar estomacal, eructos, flatulencias, hepatitis, colestasis.
- *Sistema músculo esquelético*: dolor de músculo esquelético, fatiga



Laboratorios
RICHMOND

3139



VASTINA®

muscular, dolor de cuello, hinchazón de las articulaciones

- *Sistema metabólico y nutricional:* aumento de transaminasas, test de función hepática anormal, fosfatasa alcalina sanguínea aumentada, creatin fosfoquinasa aumentada, hiperglucemia.
- *Sistema nervioso:* pesadillas.
- *Sistema respiratorio:* espistaxis.
- *Piel y apéndices:* urticaria
- *Sentidos especiales:* visión borrosa, tinnitus.
- *Sistema urogenital:* células blancas urinarias positivas.

Experiencia post marketing

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas luego de la aprobación del uso de Vastina®. Dado que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente en una población de un tamaño indeterminado, no siempre es posible estimar la frecuencia o establecer la relación causal con la droga expuesta.

Las reacciones adversas asociadas con la terapia de Vastina® reportada desde la introducción al mercado, que no se encuentran en las listas anteriores, evaluación de independencia de causalidad, incluidas las siguientes: anafilaxis, edema angioneurótico, rashes bullosos (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica), fatiga, ruptura de tendón, falla hepática fatal y no fatal, mareo, depresión, neuropatía periférica y pancreatitis.

Han surgido reportes raros de miopatía necrotizante inmuno mediada asociada con el uso de estatinas.

Además, han habido reportes postmarketing raros de daño cognitivo (Ej. Pérdida de memoria, olvidos, amnesia, problemas de memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas. Estas cuestiones cognitivas han sido reportadas para todas las estatinas. Los reportes generalmente no son serios, y son reversibles ante la discontinuación de las estatinas, con tiempos sintomáticos variables (1 día a años) y resolución sintomática (medio de 3 semanas).

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

36

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini...
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

3 1 3 9



VASTINA®

SOBREDOSIFICACION

No hay tratamiento específico para la sobredosis de Vastina®.
Ante una sobredosis, los pacientes pueden ser tratados sintomáticamente, y tomar medidas de apoyo institucional según sea requerido.
Dada la fuerte unión de la droga con las proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis afecte significativamente el clearance de Vastina®.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN

Para Vastina® de 10mg: Envases conteniendo 10, 20, 28, 40, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Para Vastina® de 20mg: Envases conteniendo 10, 20, 28, 40, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Para Vastina® de 40mg: Envases conteniendo 10, 20, 40, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACION

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

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomienda a otras personas."*

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

37

LABORATORIOS RICHMOND
Líc. Elvira Zini
Apoderada

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 48.570**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L
Frasca S.R.L

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

“Fecha de revisión última.....”



LABORATORIOS RICHMOND
Fam Mariana Rodriguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

38



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

3139

VASTINA®



Laboratorios
RICHMOND

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VASTINA®
ATORVASTATINA 10 mg, 20mg, 40 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica)	10 mg
Excipientes: Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina PH 102 c.s.p., Hidroxipropilcelulosa, Lactosa monohidrato, Dióxido de sílice coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II 85F28751, Agua purificada.	c.s.

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica)	20 mg
Excipientes: Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina PH 102 c.s.p., Hidroxipropilcelulosa, Lactosa monohidrato, Dióxido de sílice coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II 85F28751, Agua purificada.	c.s.

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica)	40 mg
Excipientes: Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Lactosa, Acido sílico coloidal, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, PEG 6000, Polisorbato 80, PVP, Dióxido de titanio, Simeicona, Talco	c.s.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

1
S

3139

VASTINA®



Laboratorios
RICHMOND

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

1. ¿QUÉ ES VASTINA® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Vastina® es una prescripción médica que disminuye los niveles de colesterol en la sangre. Ésta, reduce el LDL-C (colesterol "malo"). También puede reducir su HDL-C (colesterol "bueno").

Vastina® es para adultos y chicos mayores de 10 años, en lo que los niveles de colesterol no disminuyen lo suficiente con el ejercicio y con dietas bajas en lípidos.

Vastina® puede reducir el riesgo de ataque cardíaco, ictus, ciertos tipos de cirugías coronarias y dolor de pecho, en pacientes que tienen enfermedad cardíaca o factores de riesgo para enfermedad coronaria, como lo son:

- La edad, fumar, la presión sanguínea alta, el bajo nivel de HDL-C, y las enfermedades cardíacas en la familia.

A su vez, Vastina® puede disminuir los riesgos de ataque cardíaco o de ictus en pacientes con diabetes y con factores de riesgo como:

- Problemas oculares, problemas de riñón, fumar, o presión sanguínea alta.

Vastina® comienza a actuar cerca de las 2 semanas.

2. ¿QUÉ ES EL COLESTEROL?

El colesterol y los triglicéridos con grasas creadas por el propio cuerpo, las cuales también se encuentran en las comidas. Se necesita algo de colesterol para gozar de buena salud, pero mucho tampoco es bueno.

El colesterol y los triglicéridos pueden obstruir los vasos sanguíneos.

Es importante disminuir su colesterol si usted tiene problemas cardíacos, fuma, tiene diabetes o alta presión sanguínea, si es mayor de edad, o si hay enfermedades cardíacas tempranas en su familia.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

3139

VASTINA®



Laboratorios
RICHMOND

3. ¿QUIENES NO DEBEN TOMAR VASTINA®?

No debe tomar Vastina® si usted:

- Está embarazada, piensa que puede estarlo, o está planeando quedar embarazada. Vastina® puede dañar a su feto. Si usted está embarazada, deje de tomar Vastina® y llame a su doctor inmediatamente.
- Está amamantando. Vastina® puede pasar por leche materna y hacerle daño a su bebe.
- Tiene problemas hepáticos.
- Es alérgico a Vastina® o a cualquier ingrediente en su composición. El ingrediente activo es la atorvastatina.

Vastina® no ha sido estudiado en niños menores de 10 años de edad.

4. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR VASTINA®?

Dígale a su médico si usted:

- Tiene dolores musculares o debilidad muscular.
- Toma más de 2 vasos de alcohol por día.
- Tiene diabetes.
- Tiene problemas tiroideos.
- Tiene problemas renales.

Algunos medicamentos no deben tomarse con Vastina®. Dígale a su doctor todos los medicamentos que toma, incluyendo los medicamentos prescritos y no prescritos, vitaminas, y suplementos a base de hierbas.

Vastina® y otros medicamentos pueden interactuar causando serios efectos. Especialmente, dígame a su médico si toma medicamentos para:

- Sistema inmune
- Colesterol
- Infecciones
- Anticoncepción
- Falla cardíaca
- HIV o SIDA

Conozca todos los medicamentos que toma. Guarde una lista de ellas con usted para mostrarle a su médico o farmacéutico.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

5. ¿CÓMO TOMAR VASTINA®?

- Tomar Vastina® exactamente como su médico le prescribió. No cambie la dosis o deje de tomar Vastina® sin consultar a su médico. Su médico debe hacerle análisis de sangre para controlar su nivel de colesterol durante su tratamiento con Vastina®.
- Tomar Vastina® en cualquier momento del día, todos los días aproximadamente a la misma hora. Vastina® puede tomarse junto o no a las comidas. No rompa los comprimidos de Vastina® antes de tomar.
- Su médico debe ponerlo a dieta antes de recetarle Vastina®. Mantenga la dieta baja en lípidos cuando toma Vastina®.
- Si usted se olvida de tomar una dosis de Vastina®, tómela tan pronto como lo recuerde. No tome Vastina® si han pasado más de 12 hs desde que perdió su última toma. Espere y tome la siguiente dosis en el horario habitual. No tome dos dosis de Vastina® al mismo tiempo.
- Si usted toma grandes cantidades de Vastina® o ante una sobredosis, llame a su médico o a un centro de intoxicación inmediatamente. O vaya a la guardia más cercana.

6. ¿QUE DEBE EVITAR MIENTRAS TOMA VASTINA®?

- Hable con su médico antes de empezar a tomar cualquier medicamento nuevo. Esto incluye medicamentos prescritos y no prescritos, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Vastina® puede interactuar con otras drogas, causando serios efectos adversos.
- Evite quedar embarazada. Si queda embarazada, inmediatamente deje de tomar Vastina® y llame a su médico.

7. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE VASTINA®?

Vastina® puede causar serios efectos adversos. Estos efectos adversos le han ocurrido sólo a un número pequeño de personas. Por esta razón, su médico debe monitorearlo. Estos efectos adversos desaparecen si se disminuye la dosis de Vastina® o si se deja de tomar. Estos efectos adversos serios incluyen:

- **Problemas musculares:** Vastina® causa serios problemas musculares que pueden desencadenar en problemas renales, incluyendo disfunción renal. Usted

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 45581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada --

tiene mayor chance de problemas musculares, si toma otros medicamentos junto a Vastina®.

• **Problemas hepáticos:** Su médico debe hacerle análisis sanguíneos para controlar el estado de su hígado antes de prescribirle Vastina® y para ver si tiene síntomas de falla hepática mientras toma Vastina®. Llame a su médico inmediatamente si presenta los siguientes síntomas de disfunción hepática:

- Se siente cansado o débil.
- Pierde el apetito.
- Tiene dolor en la parte alta del abdomen.
- Su orina es de color ámbar oscuro.
- Su piel o parte blanca de ojo está amarilla.

Llame inmediatamente a su médico si presenta:

- Problemas como debilidad, sensibilidad, o dolor que ocurren sin explicación, y especialmente si usted tiene fiebre o se siente más cansado que lo habitual. Esto puede ser un signo temprano de un problema muscular raro.
- Problema muscular que no se va luego que su médico le indica que deje de tomar Vastina®. Su médico además debe hacerle estudios para diagnosticar la causa del problema muscular.
- Reacciones alérgicas incluyendo hinchazón de cara, labios, lengua, y/o garganta, que pueden causar dificultad al respirar o al deglutir por lo que se va a necesitar un tratamiento inmediato.
- Náuseas y vómitos.
- Orina de color ámbar oscuro.
- Se siente más cansado que lo habitual.
- Piel y la parte blanca del ojo amarillas.
- Dolor estomacal
- Reacciones alérgicas de piel.

En estudios clínicos, los pacientes reportaron los siguientes efectos adversos comunes mientras toman Vastina®: diarrea, alteraciones estomacales, dolor muscular y de articulaciones, y alteraciones en alguno de los análisis sanguíneos.

Otros efectos adversos, han sido reportados ante el empleo de Vastina®: cansancio, problemas en los tendones, pérdida de memoria, y confusión.

Hable con su médico o su farmacéutico si presenta efectos adversos que le molestan o no desaparecen.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

3139

VASTINA®



Laboratorios
RICHMOND

Estos no son todos los efectos adversos de Vastina®. Pregúntele a su médico o farmacéutico por la lista completa.

8. INFORMACION GENERAL DE VASTINA®

Los medicamentos a veces se prescriben por razones que no son mencionadas en los folletos de información al paciente. No use Vastina® para una condición para la cual no fue prescrita. No le dé Vastina® a otra persona, incluso si ésta tiene el mismo problema que usted. Puede hacerle daño.

Si usted quisiera más información, pregúntele a su médico o farmacéutico.

9. PRESENTACIÓN

Para Vastina® de 10mg: Envases conteniendo 10, 20, 28, 40, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Para Vastina® de 20mg: Envases conteniendo 10, 20, 28, 40, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Para Vastina® de 40mg: Envases conteniendo 10, 20, 40, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

10. CONSERVACION

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

No guarde medicamento que está vencido o que ya no necesita.

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas."*

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariane Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND,
Lic. Elvira Zini
Apoderada

3139



VASTINA®



**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 48.570**

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 Nº519 Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Donato, Zurlo & CIA S.R.L
Frasca S.R.L

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Argenpack S.A.
Laboratorios Arcano S.A.

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

"Fecha de revisión última....."

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

7
4