



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 9567

BUENOS AIRES, 24 AGO. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007581-16-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LIPIFEN / ATORVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 10,820 mg (equivalente a Atorvastatina 10 mg) - ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 21,650 mg (equivalente a Atorvastatina 20 mg) - ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 43,300 mg (equivalente a Atorvastatina 40 mg), aprobada por Certificado N° 47.174.

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 N°: 5904/96.

UP  
ESN



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

## DISPOSICIÓN N° 9567

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LIPIFEN / ATORVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 10,820 mg (equivalente a Atorvastatina 10 mg) - ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 21,650 mg (equivalente a Atorvastatina 20 mg) - ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 43,300

ESV



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

DISPOSICIÓN N° 9567

mg (equivalente a Atorvastatina 40 mg), aprobada por Certificado N° 47.174 y Disposición N° 3743/98, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 27 a 89.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3743/98 los prospectos autorizados por las fojas 27 a 47, 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° 47.174 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 prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007581-16-5

DISPOSICIÓN N°

9567

Jfs

Dr. ROBERTO LEIDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

VP  
ESV



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° **9567** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.174 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LIPIFEN / ATORVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 10,820 mg (equivalente a Atorvastatina 10 mg) - ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 21,650 mg (equivalente a Atorvastatina 20 mg) - ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 43,300 mg (equivalente a Atorvastatina 40 mg).-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3743/98.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-013814-97-0.

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA   | MODIFICACION AUTORIZADA   |
|------------------|----------------------------------|---|
| Prospectos       | Anexo de Disposición N° 0985/14. | Prospectos de fs. 27 a 89, corresponde desglosar de fs. 27 a 47.- |

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

ESV SP

✓



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización N°  
47.174 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **24 AGO. 2016**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-007581-16-5

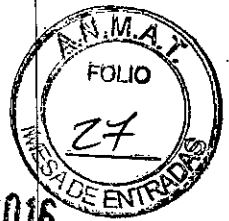
DISPOSICIÓN N° **9 5 6 7**

Jfs

**Dr. ROBERTO LEIDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

ESV SD

9 5 6 7



24 AGO. 2016

## PROYECTO DE PROSPECTO

### LIPIFEN

**ATORVASTATINA -10 mg - 20 mg - 40 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Venta bajo receta

### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

|                                  |         |     |
|----------------------------------|---------|-----|
| Atorvastatina cálcica trihidrato | 10,820  | mg  |
| (Equivalente a Atorvastatina     | 10,000  | mg) |
| Carbonato de calcio 90%          | 23,300  | mg  |
| Croscarmelosa sódica             | 4,550   | mg  |
| Cellactosa                       | 106,780 | mg  |
| Estearato de magnesio            | 1,550   | mg  |
| Opadry blanco                    | 7,000   | mg  |

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

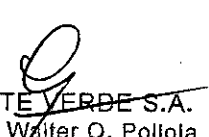
|                                  |         |     |
|----------------------------------|---------|-----|
| Atorvastatina cálcica trihidrato | 21,650  | mg  |
| (Equivalente a Atorvastatina     | 20,000  | mg) |
| Carbonato de calcio 90%          | 46,600  | mg  |
| Croscarmelosa sódica             | 9,100   | mg  |
| Cellactosa                       | 213,550 | mg  |
| Estearato de magnesio            | 3,100   | mg  |
| Opadry blanco                    | 14,000  | mg  |

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

|                                  |         |     |
|----------------------------------|---------|-----|
| Atorvastatina cálcica trihidrato | 43,300  | mg  |
| (Equivalente a Atorvastatina     | 40,000  | mg) |
| Carbonato de calcio 90%          | 93,200  | mg  |
| Croscarmelosa sódica             | 18,200  | mg  |
| Cellactosa                       | 427,100 | mg  |
| Estearato de magnesio            | 6,200   | mg  |
| Opadry blanco                    | 28,000  | mg  |

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

ESV

  
MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018

  
MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

Inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Código ATC: C10A A05

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Atorvastatina inhibe en forma selectiva la HMG-CoA reductasa, la enzima que convierte 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de esteroides, incluyendo el colesterol. El colesterol y los triglicéridos circulan en el flujo sanguíneo como parte de conjuntos de lipoproteínas. Por ultracentrifugado, estos conjuntos se separan en fracciones de HDL (lipoproteínas de alta densidad), IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), LDL (lipoproteínas de baja densidad) y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Los triglicéridos (TG) y el colesterol en el hígado son incorporados en las VLDL y liberados en el plasma para su transferencia a los tejidos periféricos. La LDL se forma de la VLDL y es catabolizada primariamente a través del receptor LDL de alta afinidad. Estudios clínicos y patológicos demuestran que elevados niveles plasmáticos del colesterol total (C-total), LDL-colesterol (LDL-C), y apolipoproteína B (apo B) promueven la aterosclerosis humana y son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, mientras que los niveles de HDL-C incrementados están asociados con una disminución del riesgo cardiovascular.

En modelos animales, atorvastatina disminuye los niveles de colesterol plasmático y lipoproteicos inhibiendo la HMG-CoA reductasa y la síntesis de colesterol en el hígado y aumentando el número de receptores LDL hepáticos en la superficie de las células para aumentar la captación y catabolismo de LDL; atorvastatina también reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. Atorvastatina reduce el LDL-C en algunos pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigotas (FH), una población que ocasionalmente responde a otra/s medicación/es para reducir los lípidos.

Una variedad de estudios clínicos han demostrado que niveles elevados de C-total, LDL-C y apo B (un complejo de membrana para LDL-C) promueven la aterosclerosis en humanos. De igual modo, niveles disminuidos de HDL-C (y su complejo transportador, apo A) están asociados con el desarrollo de aterosclerosis. Investigaciones epidemiológicas han establecido que la morbilidad cardiovascular y la mortalidad varían directamente con el nivel de C-total y LDL-C, y en forma inversa con el nivel de HDL-C.

ESV

MONTE VERDE S.A.  
 Farm. Walter O. Pollola  
 Co Director Técnico  
 Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
 D.N.I. 16.658.018

MONTEVERDE S.A.  
 Ma. Del Carmen Mastandrea  
 AFODERADA



Atorvastatina reduce el C-total, LDL-C y apo B en pacientes homocigotas y heterocigotas FH, formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipemia mixta. Atorvastatina también reduce VLDL-C y TG y produce aumentos variables en HDL-C y apolipoproteína A-1. El efecto de atorvastatina sobre la morbilidad cardiovascular y mortalidad no ha sido determinado.

### **FARMACOCINÉTICA:**

Atorvastatina es farmacológicamente activa en humanos, al igual que algunos de sus metabolitos. El hígado es el sitio primario de acción y el sitio principal de la síntesis del colesterol y del clearance del LDL. La dosis de la droga más que la concentración de la droga sistémica se correlaciona mejor con la reducción LDL-C. La individualización de la dosis de la droga debería estar basada en la respuesta terapéutica.

### **Absorción:**

Después de la administración oral, atorvastatina es absorbida en forma rápida, logrando una concentración pico plasmática dentro de 1 a 2 horas. El porcentaje de la absorción aumenta en proporción con la dosis de atorvastatina. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina (droga madre) es de aproximadamente el 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente el 30%. La baja disponibilidad sistémica es atribuida al clearance presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o metabolismo de primer paso hepático. Si bien los alimentos disminuyen el porcentaje y el alcance de la absorción de la droga en aproximadamente un 25% y un 9%, respectivamente, según se determina por  $C_{max}$  y AUC, la reducción LDL-C es similar si atorvastatina se administra con o sin alimentos. Las concentraciones de atorvastatina en plasma son menores (aproximadamente un 30% para  $C_{max}$  y AUC) después de la administración nocturna de la droga si se la compara con la administración por la mañana. No obstante, la reducción LDL-C es la misma sin tomar en cuenta el momento del día en que se administra la droga.

### **Distribución:**

El volumen medio de distribución de atorvastatina es de aproximadamente 565 litros. Atorvastatina se encuentra 98% ligada a las proteínas plasmáticas. La relación sangre-plasma de aproximadamente 0,25 indica una penetración pobre de la droga en los glóbulos rojos. Basado en observaciones en ratas, atorvastatina, probablemente pueda ser excretada en la leche en humanos.

ESV



**Metabolismo:**

Atorvastatina es metabolizada en forma extensiva en derivados orto y parahidroxilados y en varios productos de la beta-oxidación. *In vitro* la inhibición de la HMG-CoA reductasa por metabolitos orto y parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente un 70% de la actividad inhibitoria circulante de la HMG-CoA reductasa es atribuída a los metabolitos activos. Estudios *in vitro* sugieren la importancia del metabolismo de atorvastatina mediante el citocromo P450 3A4, consistente con concentraciones aumentadas en plasma humano después de la coadministración con eritromicina, un inhibidor conocido de esta isoenzima. En animales, el metabolito orto-hidroxi experimenta una posterior glucuronización.

**Excreción:**

Atorvastatina y sus metabolitos son eliminados principalmente en la bilis después del metabolismo hepático y/o extrahepático: no obstante, la droga no parece pasar a la recirculación enterohepática. En humanos, el período de vida media de eliminación de atorvastatina en plasma simple es de aproximadamente 14 horas, pero el período de vida media de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos. Menos del 2% de una dosis de atorvastatina es recuperada en la orina después de la administración oral.

**Poblaciones especiales:**

**Geriatrica:** las concentraciones de atorvastatina en plasma son mayores en gerontes sanos (edad mayor o igual a 65 años) que en los adultos jóvenes (aprox. un 40% para  $C_{max}$  y un 30% para AUC). La reducción LDL-C es comparable con la observada en poblaciones de pacientes jóvenes a quienes se administró igual dosis de atorvastatina.

**Género:** las concentraciones en plasma de atorvastatina en mujeres difieren de aquéllas determinadas en hombres (aprox. 20% mayores para  $C_{max}$  y 10% menores para AUC); no obstante, no existe diferencia clínicamente significativa en la reducción LDL-C por atorvastatina entre hombres y mujeres.

**Insuficiencia Renal:** la insuficiencia renal no tiene influencia en las concentraciones en plasma o en la reducción LDL-C por atorvastatina; de este modo, el ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal no es necesaria.

**Hemodiálisis:** no se espera que la hemodiálisis aumente en forma significativa el clearance de atorvastatina debido a la fuerte ligadura proteica de la droga.

**Insuficiencia Hepática:** Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos aumentan notablemente (aproximadamente 16 veces la  $C_{max}$  y aproximadamente 11 veces el AUC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Child-Pugh B).

### INDICACIONES:

- LIPIFEN (Atorvastatina) está indicado como un accesorio de una dieta restringida en grasas saturadas y en colesterol para reducir los elevados niveles de Colesterol total, apoB y TG en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigotas familiar y no familiar) e hiperlipidemia mixta (Fredrickson Tipos IIa y IIb).

- LIPIFEN (Atorvastatina) está también indicado para reducir el Colesterol total y LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como adyuvante a otros tratamientos de reducción de lípidos (ej., plasmaferesis LDL) o si tales tratamientos no se encuentran disponibles.

- LIPIFEN (Atorvastatina) también se utiliza en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

Previo al inicio del tratamiento, deben excluirse todas las causas de hipercolesterolemia secundaria (diabetes, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemia), enfermedad obstructiva hepática y tratamientos con drogas o alcoholismo, y realizarse un perfil de lípidos para medir el C-total, LDL-C, HDL-C y TG. Para pacientes con TG menor a 400 mg/dl (menor 4,5 mmol/litro), el LDL-C puede estimarse empleando la siguiente ecuación:  $LDL-C = C\text{-total} - (0,20 \times [TG] + HDL-C)$ . Para los niveles de TG superiores a 400 mg/dl (mayor a 4,5 mmol/litro), esta ecuación es menos segura y las concentraciones LDL-C deben determinarse por ultracentrifugación.

### POSOLOGÍA. DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Antes de recibir atorvastatina, el paciente debe iniciar una dieta standard de disminución del colesterol y debe continuarla durante el tratamiento con atorvastatina.

Las dosis deben individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.

La dosis inicial normal es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día. La dosis diaria debe administrarse en una dosis única y se puede tomar en cualquier momento del día con o sin alimentos.

Se deben consultar las recomendaciones consensuadas actuales para establecer el objetivo del tratamiento en pacientes individuales.

**- Hipercolesterolemia (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (Fredrickson Tipos IIa y IIb):**

La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Los límites de la droga son de 10 mg a 80 mg una vez al día.

Atorvastatina puede ser administrado como dosis única en cualquier momento del día, en las comidas o fuera de ellas. El tratamiento debe ser individualizado de acuerdo con el objetivo del mismo y la respuesta. Después de iniciado y/o en la titulación de atorvastatina, los niveles de lípidos deben ser analizados dentro de las 2 a 4 semanas y la dosis debe ser ajustada en consecuencia.

Por cuanto el objetivo del tratamiento es disminuir el LDL, se recomienda que los niveles de LDL-C sean usados para iniciar y valorar la respuesta al tratamiento. Sólo si los niveles LDL-C no se encuentran disponibles, debe emplearse el C-total para monitorear el tratamiento.

**- Hipercolesterolemia familiar homocigota:**

La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia FH es de 10 mg a 80 mg diarios. Atorvastatina debe ser usado como adyuvante para cualquier otro tratamiento de reducción de lípidos en estos pacientes o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles.

**- Hipercolesterolemia familiar heterocigota:**

La dosis inicial es de 10 mg de atorvastatina al día. Las dosis deben determinarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día

o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con una resina ligadora de ácidos biliares.

**- Prevención de la enfermedad cardiovascular:**

En los estudios en prevención primaria la dosis de atorvastatina fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las recomendaciones actuales.

**- Tratamiento concomitante:**

Atorvastatina puede ser usado en combinación con una resina ligadora de ácido biliar para efecto aditivo. La combinación de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y fibratos generalmente debe evitarse.

**- Dosis en pacientes con insuficiencia renal:**

La insuficiencia renal no afecta las concentraciones de plasma ni la reducción LDL-C de atorvastatina; de este modo, el ajuste de la droga en pacientes con disfunción renal no es necesario.

**- Pacientes con insuficiencia hepática:**

Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

**Ancianos:**

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, es similar a la observada en la población general.

**Niños y adolescentes:**

El uso en niños debe ser supervisado por un especialista. La experiencia en niños se limita y restringe a un pequeño número de pacientes (de 4-17 años) con dislipidemias graves, como la hiperlipidemia familiar homocigota.

No se han evaluado datos de seguridad en el desarrollo de la población pediátrica.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg de atorvastatina al día. Según la respuesta y la tolerancia, esta dosis puede aumentarse hasta 80 mg al día.

**CONTRAINDICACIONES:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

- Enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad.
- Miopatía.
- Embarazo, lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen las adecuadas medidas anticonceptivas.

### ADVERTENCIAS:

#### Efectos hepáticos

Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, a las 12 semanas tras iniciar el tratamiento o al aumentar la dosis y posteriormente de forma periódica (p. ej. seis meses). Se deberán realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta(s) anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas tres veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o interrupción del tratamiento con atorvastatina.

Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

#### Prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL)

En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que recientemente habían padecido un ictus o un accidente isquémico transitorio, se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina en dosis de 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, no se ha establecido el balance beneficio riesgo de atorvastatina en dosis de 80 mg, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento.

#### Efectos en el músculo esquelético

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia,

miositis y miopatía que pueden progresar a rabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatinfosfokinasa (CPK) (más de diez veces el valor máximo de normalidad), mioglobulinemia y mioglobulinuria que pueden causar insuficiencia renal.

#### *Previamente al tratamiento*

La prescripción de atorvastatina en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiolisis, debe realizarse con precaución. Se deben determinar los niveles de creatinfosfokinasa (CPK) antes de comenzar el tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias
- Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato,
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol
- En ancianos (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiolisis.

En estas situaciones, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente. Si inicialmente los niveles de CPK se encuentran significativamente elevados, excediendo en más de cinco el valor máximo de normalidad, no se debe iniciar el tratamiento.

#### *Determinación de la creatinfosfokinasa(CPK)*

Los niveles de CPK no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CPK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CPK están significativamente elevados (más de cinco veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

#### *Durante el tratamiento*

- Debe indicarse a los pacientes la importancia de comunicar de forma inmediata la aparición de mialgia, calambres o fatiga, especialmente si viene acompañado de fiebre y malestar.

- Si estos síntomas se presentan en pacientes que estén recibiendo tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CPK y en caso de niveles que excedan más de cinco veces el valor máximo de normalidad, el tratamiento se debe interrumpir.
- Si los síntomas musculares son graves o suponen molestias diarias para el paciente, debe valorarse la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CPK no se encuentren elevados más de cinco veces el valor máximo de normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CPK se normalizan, se puede considerar el tratamiento con atorvastatina o con otras estatinas, a dosis mínimas y bajo estrecha vigilancia.
- Debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CPK (más de diez veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha una rabiomiolisis.

El riesgo de rabiomiolisis aumenta cuando atorvastatina se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos que pueden incrementar la concentración plasmática de atorvastatina como: ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, niacina, gemfibrozil, otros derivados del ácido fibrico o inhibidores de la proteasa del VIH. El riesgo de miopatía, puede verse incrementado también, por el uso concomitante de ezetimibe. Se han de considerar cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen). En los casos en los que la administración conjunta de estos fármacos y atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Se recomienda una dosis de inicio de atorvastatina más baja para los pacientes durante el tratamiento concomitante con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Con el uso concomitante de ciclosporina, claritromicina e itraconazol, se recomienda la dosis más baja disponible de atorvastatina y estos pacientes deben llevar un seguimiento clínico cuando sea adecuado.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatinfosfoquinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

#### Función endocrina:

Los inhibidores del HMG-CoA reductasa interfieren con la síntesis de colesterol y, teóricamente, pueden atenuar la producción de esteroides



adrenales y/o gonadales. Estudios clínicos han demostrado que atorvastatina no reduce la concentración de cortisol en plasma basal o deteriora la reserva adrenal. Los efectos de los inhibidores de la reductasa HMG-CoA sobre la fertilidad masculina no han sido estudiados en un número adecuado de pacientes. Se desconocen los efectos, si los hubiere, sobre el eje pituitario-gonadal en mujeres durante la premenopausia. Se debe prestar atención si se administra en forma concomitante un inhibidor de la reductasa HMG-CoA con drogas que pueden disminuir los niveles o actividad de las hormonas esteroideas endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

Suspender atorvastatina en condiciones clínicas graves con riesgo aumentado de insuficiencia renal o rhabdomiolisis.

Se ha reportado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden empeorar perfil glucémico en pacientes diabéticos y se deberían intensificar los controles metabólicos.

Balancear el incremento del riesgo de diabetes al indicar en pacientes con bajo riesgo cardiovascular.

## PRECAUCIONES:

### Generales:

Antes de iniciar un tratamiento con atorvastatina, debe intentarse controlar la hipercolesterolemia con una dieta apropiada, ejercicio y reducción de peso en pacientes obesos y tratar otros problemas fundamentales.

Se ha de advertir a los pacientes que deben informar la presencia de dolor muscular sin explicación alguna, sensibilidad o debilidad, particularmente si está acompañada de malestar o fiebre.

## INTERACCIONES:

Durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa el riesgo de miopatía aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, fibratos, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa de VIH o niacina y en raras ocasiones se ha producido rhabdomiolisis con insuficiencia renal secundaria a mioglobinuria. Por tanto, se deben valorar cuidadosamente los posibles beneficios y el riesgo que conlleva el tratamiento conjunto. Cuando la administración concomitante de estas sustancias y atorvastatina sea



necesaria, se debe considerar cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento. Se recomienda una dosis inicial de atorvastatina más baja para los pacientes que están en tratamiento concomitante con productos que aumenten la concentración plasmática de atorvastatina. Durante la administración de ciclosporina, claritromicina e itraconazol, se recomienda utilizar la dosis más baja disponible estos pacientes deben llevar un seguimiento clínico cuando sea apropiado.

#### *Inhibidores del citocromo P450 3A4*

Atorvastatina se metaboliza por la vía del citocromo P450 3A4. Puede producirse interacción cuando se administra atorvastatina con inhibidores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, ciclosporina, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina y claritromicina, nefazodona, antifúngicos azólicos incluyendo itraconazol e inhibidores de la proteasa del VIH). Por tanto, se debe tener especial precaución cuando se utiliza atorvastatina junto con estos medicamentos porque puede llevar a elevaciones de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

#### *Inhibidores de los transportadores*

Atorvastatina y sus metabolitos son sustratos del transportador OATP1B1. La administración conjunta de 10 mg de atorvastatina y 5.2 mg/kg/día de ciclosporina, dio lugar a un aumento de 7,7 veces la exposición a atorvastatina. En los casos en los que la administración conjunta de atorvastatina y ciclosporina sea necesaria, la dosis de atorvastatina no debe ser superior a 10 mg.

#### *Eritromicina, claritromicina*

Eritromicina y claritromicina son conocidos inhibidores del citocromo P450 3A4. La administración conjunta de 80 mg de atorvastatina una vez al día y claritromicina (500 mg dos veces al día) aumentó en un 33% la exposición de la actividad total de la atorvastatina. La administración conjunta de 10 mg de atorvastatina una vez al día y claritromicina (500 mg dos veces al día) aumentó 3,4 veces la exposición a atorvastatina. En los casos en los que la administración conjunta de claritromicina y atorvastatina sea necesaria, se recomiendan las dosis de mantenimiento de atorvastatina más bajas. En dosis que excedan los 40 mg, se recomienda un adecuado seguimiento del paciente.

#### *Itraconazol*

La administración concomitante de 20 a 40 mg de atorvastatina y 200 mg de itraconazol diarios produjo un aumento de 1,5-2,3 veces en la exposición a atorvastatina. En los casos en los que la administración conjunta de

itraconazol y atorvastatina sea necesaria, se recomiendan las dosis de mantenimiento de atorvastatina más bajas. En dosis que excedan los 40 mg, se recomienda un adecuado seguimiento del paciente. Los pacientes que normalmente necesiten 80 mg de atorvastatina deberían reducir su dosis durante el tratamiento concomitante de itraconazol, o alternativamente (para tratamientos de corta duración con este medicamento antifúngico), se puede considerar una suspensión temporal del tratamiento con atorvastatina.

#### *Inhibidores de la proteasa*

La administración conjunta de atorvastatina y de inhibidores de proteasas, conocidos como inhibidores del citocromo P450 3A4, estuvo asociado con un aumento en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

#### *Clorhidrato de diltiazem*

La administración concomitante de 40 mg de atorvastatina con 240 mg de diltiazem aumentó en un 51% la exposición a atorvastatina. Tras el inicio de tratamiento con diltiazem o tras un ajuste de dosis, se recomienda un apropiado seguimiento del paciente.

#### *Ezetimibe*

La administración en monoterapia de ezetimibe se asocia con miopatía. El riesgo de miopatía por tanto, puede verse incrementado por la administración conjunta de ezetimibe y atorvastatina.

#### *Jugo de pomelo*

El jugo de pomelo contiene uno o más componentes que inhiben el CYP 3A4 y puede elevar los niveles plasmáticos de los medicamentos metabolizados por el CYP 3A4. El AUC de atorvastatina aumentó en un 37% y el AUC de su metabolito activo ortohidroxilado disminuyó en un 20,4% tras la ingesta de un vaso (240 ml) de jugo de pomelo. Sin embargo, cantidades elevadas de jugo de pomelo (más de 1,2 l diarios durante 5 días) aumentaron 2,5 veces el AUC de atorvastatina y 1,3 veces el AUC de las sustancias activas (atorvastatina y sus metabolitos). Por tanto, no se recomienda beber grandes cantidades de jugo de pomelo durante el tratamiento con atorvastatina.

#### *Inductores del citocromo P450 3A4*

La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo efavirenz, rifampicina, fenitoína o hierba de San Juan) puede reducir las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del

ESV

hepatocito), no se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

#### *Verapamilo y amiodarona*

No se han realizado estudios de interacción con verapamilo y amiodarona. Tanto verapamilo como amiodarona son conocidos inhibidores del citocromo P450 3A4 y la administración conjunta con atorvastatina puede aumentar la exposición a atorvastatina. Se deben controlar los niveles de lípidos para asegurar que se utiliza la dosis necesaria más baja de atorvastatina.

Otros tratamientos concomitantes.

#### *Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco*

La administración de fibratos en monoterapia se ha asociado con miopatía. El riesgo de miopatía inducida por atorvastatina puede aumentar con la administración conjunta de derivados del ácido fibríco. La administración conjunta de 600 mg de gemfibrozilo dos veces al día aumentó la exposición a atorvastatina en un 24%.

#### *Digoxina*

La administración repetida de digoxina y 10 mg de atorvastatina al mismo tiempo, no tuvo ninguna influencia sobre las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio de digoxina. Sin embargo, las concentraciones de digoxina aumentaron aproximadamente un 20% tras la administración diaria de digoxina junto con 80 mg de atorvastatina. Esta interacción puede explicarse por la inhibición de la proteína transportadora de membrana, P-glicoproteína. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

#### *Anticonceptivos orales*

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol. Al seleccionar la dosis de un anticonceptivo oral, debe considerarse este aumento de las concentraciones.

#### *Colestipol*

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (aproximadamente un 25%) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los



lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los medicamentos se administraron por separado.

#### *Antiácidos*

La administración conjunta de atorvastatina y formulaciones líquidas de antiácido orales que contienen hidróxidos de magnesio y de aluminio, redujo en aproximadamente un 35% las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos; sin embargo, no se alteró la reducción del colesterol-LDL.

#### *Warfarina*

La administración conjunta de atorvastatina y warfarina produjo una pequeña reducción del tiempo de protrombina durante los primeros días de tratamiento, que volvió a la normalidad a los 15 días de tratamiento con atorvastatina. No obstante, los pacientes que reciban warfarina deben ser monitorizados cuando se añada atorvastatina a su tratamiento.

#### *Fenazona*

El uso conjunto de dosis repetidas de atorvastatina y fenazona produjo un efecto pequeño o no apreciable sobre el aclaramiento de fenazona.

#### *Cimetidina*

Se realizó un estudio de interacción con cimetidina y atorvastatina, y no se observó ninguna interacción.

#### *Amlodipina*

En un estudio de interacción en sujetos voluntarios sanos, la administración concomitante de 80 mg de atorvastatina y 10 mg de amlodipina aumentó en un 18% la exposición a atorvastatina.

#### *Otras interacciones*

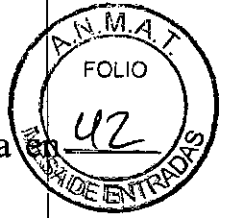
En aquellos estudios clínicos en los que se administró atorvastatina junto con antihipertensivos o hipoglucemiantes, no se observaron interacciones clínicamente significativas.

### **CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉISIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:**

En un estudio sobre carcinogenicidad realizado por un lapso de 2 años en ratas a dosis de 10, 30 y 100 mg/kg/día, se encontraron dos tumores raros en el músculo en hembras tratadas con altas dosis: en una, un rabadomiosarcoma y, en la otra, un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor AUC (0-24) en

ESV

9567



plasma de aproximadamente 16 veces la exposición media de la droga en plasma de humanos después de una dosis oral de 80 mg.

Un estudio sobre carcinogenicidad realizado durante 2 años en ratones a quienes se les administró 100, 200 ó 400 mg/kg/día se observó un aumento significativo en adenomas hepáticos en machos tratados con altas dosis y carcinomas hepáticos en hembras tratadas con altas dosis. Estos descubrimientos ocurrieron en los valores AUC (0-24) en plasma de aproximadamente 6 veces la exposición media de la droga en plasma en humanos después de una dosis oral de 80 mg.

En los siguientes tests realizados con y sin activación metabólica, in vitro, atorvastatina no fue mutagénico o clastogénico: test de Ames con Salmonella typhimurium y Escherichia coli, la prueba de mutación prematura en las células del pulmón con hámsters de la China y el ensayo de aberración cromosómica en células del pulmón en hámster de la China.

Atorvastatina fue negativo en el test in vivo del micronúcleo del ratón.

Los estudios en ratas realizados a dosis de hasta 175 mg/kg (15 veces la exposición en humanos) no produjo cambios en la fertilidad. Ratas macho a quienes se le administró 100 mg/kg/día durante 11 semanas antes de apareamiento presentaron una disminución en la motilidad de los espermias, concentración de la cabeza espermática y disminución de espermias anormales. Atorvastatina no causó efectos reproductores en perros tratados con dosis de 10, 40 ó 120 mg/kg durante 2 años.

### **Embarazo y Lactancia:**

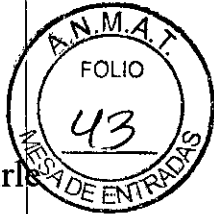
Debido a la cronicidad de la aterosclerosis, la discontinuación de las drogas reductoras de lípidos durante el embarazo tiene un escaso efecto a largo plazo. Por otra parte, el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son componentes esenciales para el desarrollo del feto (incluyendo la síntesis de esteroides y membranas celulares), y su reducción puede llevar a producir daño al feto, cuando este medicamento es administrado a mujeres embarazadas.

**ATORVASTATINA DEBE ADMINISTRARSE A MUJERES EN EDAD FERTIL SOLO CUANDO DICHAS PACIENTES TIENEN POCAS POSIBILIDADES DE CONCEBIR Y HAN SIDO INFORMADAS SOBRE LOS POTENCIALES RIESGOS. Si la paciente quedara embarazada durante**

ESV

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Cá. Director Técnico  
Mat. N.º. 11746 Mat. Prev. 20249  
D.N.I. 16.568 018

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA



el tratamiento con esta droga, se debe discontinuar la misma y advertirle sobre el riesgo potencial para el feto.

**Embarazo:** Categoría X de la FDA.

Atorvastatina está contraindicado en el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben emplear las adecuadas medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento. No se ha demostrado la seguridad de atorvastatina durante el embarazo.

En los estudios en animales se ha evidenciado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden influir en el desarrollo de los embriones o fetos. Durante la exposición de las madres a dosis de atorvastatina superiores a 20mg/kg/día (exposición clínica sistémica) se retrasó el desarrollo de las camadas y se redujo la supervivencia post-natal en ratas.

**Lactancia:**

Atorvastatina está contraindicado durante la lactancia. No se ha demostrado la seguridad de atorvastatina durante la lactancia.

En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos eran similares a las encontradas en la leche. Se desconoce si este fármaco o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

**Uso Pediátrico:**

En pacientes menores de 18 años no se ha evaluado la eficacia y seguridad para tratamientos de duración superior a 52 semanas y se desconocen los efectos sobre resultados cardiovasculares a largo plazo.


No se han evaluado los efectos de atorvastatina en niños menores de 10 años y en niñas que todavía no tienen la menstruación.

Se desconocen los efectos a largo plazo sobre el desarrollo cognitivo, el crecimiento y la maduración sexual.

**Uso Geriátrico:**

La experiencia en el tratamiento en adultos de 70 años o más con dosis de 80 mg/día ha sido evaluada en 221 pacientes. La seguridad y eficacia de atorvastatina en esta población fue similar a la de aquellos pacientes menores de 70 años.

ESV

  
MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter D. Polloia  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558 018

  
MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

## EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

La influencia de atorvastatina sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## REACCIONES ADVERSAS:

Atorvastatina es generalmente bien tolerada. Las reacciones adversas han sido leves a transitorias. En estudios clínicos controlados realizados con 2502 pacientes menos del 2% discontinuaron el tratamiento debido a las experiencias adversas atribuidas a atorvastatina.

Las reacciones adversas más frecuentes que se consideran relacionadas con este medicamento fueron constipación, flatulencia, dispepsia y dolor abdominal que normalmente mejoran al continuar el tratamiento.

| Reacciones adversas                                    | Frecuentes  | Poco frecuentes       | Raras | Muy raras  |
|--|---|-----------------------|-------|--|
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> |   | trombocitopenia       |       |  |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i>                 | dolor de cabeza, mareos, parestesias, hipoestesia.                        | neuropatía periférica |       | alteración del gusto   |
| <i>Trastornos oculares</i>                             |   |                       |       | alteración visual  |
| <i>Trastornos del oído y del laberinto</i>             |   | tinnitus.             |       | pérdida de audición  |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i>                   | dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea. | anorexia, vómitos.    |       |  |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>   | erupción cutánea, prurito.  | urticaria.            |       | edema angioneurótico, erupción ampollosa (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis) |

ESV

|  |  |  |   |                           |
|--|--|--|---|---------------------------|
|  |  |  |   | epidérmica<br>tóxica)     |
| <i>Trastornos<br/>músculo-<br/>esqueléticos y del<br/>tejido conjuntivo</i>              | mialgias,<br>artralgias, dolor<br>de espalda.            | miopatía,  | miositis,<br>rabdomiolisis,<br>calambres<br>musculares. | ruptura tendinosa         |
| <i>Trastornos<br/>endocrinos</i>   |  | alopecia,<br>hiperglucemia,<br>hipoglucemia,<br>pancreatitis |   |                           |
| <i>Trastornos<br/>generales y<br/>alteraciones en el<br/>lugar de<br/>administración</i> | astenia, dolor<br>torácico, edema<br>periférico, fatiga. | malestar, aumento<br>de peso.                                |   |                           |
| <i>Trastornos del<br/>sistema<br/>inmunológico</i>                                       | reacciones<br>alérgicas                                  |  |   | anafilaxia                |
| <i>Trastornos<br/>hepato-biliares</i>  |  |  | hepatitis, ictericia<br>colestática.                    | insuficiencia<br>hepática |
| <i>Trastornos del<br/>aparato<br/>reproductor y de<br/>la mama</i>                       |  | impotencia   |   | ginecomastia              |
| <i>Trastornos<br/>psiquiátricos</i>  | insomnio.  | amnesia.   |   |                           |

Con frecuencia no conocida se ha reportado miopatía necrotizante inmunomediada.

#### *Exploraciones complementarias*

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han comunicado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes que recibían atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes que recibían atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (que exceden más de 3 veces el valor máximo de normalidad) de las transaminasas séricas. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

En ensayos clínicos, al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, un 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina presentaron niveles de CPK 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron elevaciones en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad.



9567



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](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

No existe tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. En caso de sobredosis, el paciente debe ser tratado sintomáticamente y deben implementarse medidas de soporte. Deben realizarse pruebas de función hepática y monitorizar los niveles séricos de CPK.

Debido a la amplia unión de la droga a las proteínas del plasma, no se espera que la hemodiálisis aumente significativamente el clearance de atorvastatina.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.**

### **HOSPITAL DE PEDIATRÍA DR. RICARDO GUTIÉRREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

### **HOSPITAL DR. ALEJANDRO POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

### **CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA LA PLATA**

TELÉFONO: (0221) 451-5555

### **CONSERVACIÓN:**

En su envase original, al abrigo de la luz y humedad, a temperatura ambiente (15-30 °C).

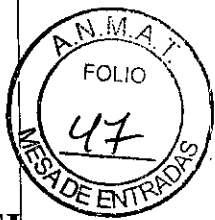
### **PRESENTACIÓN:**

Envases conteniendo 10, 30 y 90 comprimidos recubiertos de 10 mg, 20 mg y 40 mg respectivamente.

ESV  
MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Poliola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.553.018

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

9 5 6 7



**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**CERTIFICADO N°: 47.174**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**


**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n esquina Calle 8, Departamento de Pocitos, Provincia de San Juan.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** Ruta Nacional N° 40 s/n esquina Calle 8, Departamento de Pocitos, Provincia de San Juan (MONTE VERDE S.A.).

Fecha de última revisión:

ESV

  
MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 18.558.018

  
MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA