



"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° 9626

BUENOS AIRES, 26 AGO. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008372-16-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOTENK S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ATORVASTAN / ATORVASTATIN Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO) 10 mg - 20 mg, aprobada por Certificado N° 49.227.

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 y Circular N° 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

VP



"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° 9626

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 e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ATORVASTAN / ATORVASTATIN Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO) 10 mg - 20 mg, aprobada por Certificado N° 49.227 y Disposición N° 6137/00, propiedad de la firma BIOTENK S.A., cuyos textos constan de fojas 16 a 45.

UP



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

**DISPOSICIÓN N° 9626**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6137/00 los prospectos autorizados por las fojas 16 a 25, 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° 49.227 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° 1-0047-0000-008372-16-1

DISPOSICIÓN N° **9626**

Jfs

*Jfs*

*[Handwritten signature]*

**Dr. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador 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° **9626**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.227 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BIOTENK S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ATORVASTAN / ATORVASTATIN Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO) 10 mg - 20 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6137/00.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000133-00-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 6041/07.	Prospectos de fs. 16 a 45, corresponde desglosar de fs. 16 a 25.-

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

*Handwritten signature*



"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 BIOTENK S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº  
49.227 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

26 AGO. 2016

Expediente Nº 1-0047-0000-008372-16-1

DISPOSICIÓN Nº 9 6 2 6

Jfs

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

JP

26 AGO. 2016



**Atorvastán**  
**Atorvastatín**  
*Comprimidos recubiertos*  
*Venta bajo receta*

*Industria Argentina*

► **Fórmulas**

**Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:** Atorvastatín (como Atorvastatín calcico) 10 mg, excipientes autorizados: carbonato de calcio, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina pH 102, almidón glicolato sódico, hidroxipropilmetilcelulosa, PEG 6000, aceite de castor, talco, dióxido de titanio, amarillo tartrazina laca aluminica, alcohol etílico, agua purificada, c.s.

**Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:** Atorvastatín (como Atorvastatín calcico) 20 mg, excipientes autorizados: carbonato de calcio, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina pH 102, almidón glicolato sódico, hidroxipropilmetilcelulosa, PEG 6000, aceite de castor, talco, dióxido de titanio, amarillo tartrazina laca aluminica, alcohol etílico, agua purificada, c.s.

► **Acción Terapéutica**

Hipocolesterolemiantes.

► **Indicaciones**

El producto está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para disminuir los niveles elevados del colesterol total, LDL-colesterol, apobetalipoproteínas, y triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y en la dislipemia mixta (tipos Fredrickson Ila y IIb). Atorvastatin también está indicado en la reducción del colesterol total y del LDL colesterol en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como adyuvante a otros tratamientos hipocolesterolemiantes o en caso de no disponer de estos tratamientos.

La terapia con agentes que alteran los lípidos debería ser un componente de la intervención de múltiples factores de riesgo en individuos bajo aumentado riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica debida a hipercolesterolemia. Los agentes que alteran los lípidos deben ser utilizados además de una dieta restringida en grasa saturada y colesterol sólo cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuadas.

Cuando se va a llevar a cabo una internación por un cuadro coronario agudo, debe prestarse atención al inicio de la terapia con la droga si el nivel de C-LDL es  $\geq 130$  mg/dL. Antes de comenzar la terapia con atorvastatin, deben excluirse causas secundarias para la hipercolesterolemia (por ej., diabetes, mellitus, escasamente controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, otra terapia medicamentosa y alcoholismo) y deberá realizarse un perfil de los lípidos para medir el C-total, C-LDL, C-HDL-C y triglicéridos. Para pacientes con triglicéridos  $< 400$  mg/dL ( $< 4,5$  mmol/L), el C-LDL puede ser estimado usando la siguiente ecuación:  $LDL-C = total - (0.20 \times [TG] + C-HDL)$ .

Para niveles de triglicéridos  $> 400$  mg/dL ( $> 4,5$  mmol/L), esta ecuación es menos exacta y las concentraciones de C-LDL deben ser determinados por ultracentrifugado.

*Sylvia G. Balanian*  
 Farm. Sylvia G. Balanian  
 Dirección Técnica M.N. 9258  
 APODERADO D.N.I. 12.079.879  
 BIOTENK S.A.



### Características farmacológicas/ propiedades

Atorvastatín es un agente sintético que reduce los lípidos. Es un inhibidor competitivo y selectivo de la 3-hidroxi-3-metilglutarato-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un paso temprano y velocidad limitante de la biosíntesis del colesterol.

Atorvastatín y sus metabolitos son activos farmacológicamente. El hígado es el principal sitio de acción y síntesis del colesterol y clearance de la LDL. La dosis se correlaciona mejor con reducción del LDL-colesterol que con la concentración sistémica. La individualización de la dosis se debe basar en la respuesta terapéutica.

**Mecanismo de acción:** atorvastatín es un inhibidor selectivo, competitivo de la HMG-CoA reductasa la enzima ritmo-limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroides incluyendo el colesterol. El colesterol y los triglicéridos circulan en el torrente sanguíneo como parte de complejas lipoproteínas.

Por medio del ultracentrifugado, estos complejos se separan en fracciones de HDL (lipoproteínas de alta densidad), LDL (lipoproteínas de densidad intermedia), LDL (lipoproteínas de baja densidad) y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Los triglicéridos y el colesterol en el hígado son incorporados en el VLDL y liberados en el plasma, para ser distribuidos en los tejidos periféricos.

El LDL se forma a partir del VLDL y es catabolizado principalmente a través del receptor del LDL de alta afinidad. Estudios clínicos y patológicos demuestran que altos niveles plasmáticos de colesterol total (C-total), colesterol LDL (CLDL) y apolipoproteína B (apo B) promueven la aterosclerosis humana y son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, mientras que altos niveles de C-HDL están asociados con una disminución del riesgo cardiovascular.

En modelos animales, atorvastatín disminuye los niveles de colesterol y lipoproteínas en plasma inhibiendo la reductasa HMG-CoA y la síntesis del colesterol en el hígado y aumentando el número de receptores hepáticos de LDL sobre la superficie de la célula para aumentar la absorción y catabolismo de LDL.

Atorvastatín también reduce el C-LDL en algunos pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (FH), un grupo que raramente responde a otras medicaciones que disminuyen los lípidos.

Varios estudios clínicos han demostrado que elevados niveles de C-total, C-LDL y apo B (un complejo de membrana para el C-LDL) promueven la aterosclerosis humana. De igual manera (bajos niveles de C-HDL) y su complejo de transporte, (apo A) están asociados con desarrollo de aterosclerosis. Las investigaciones epidemiológicas han establecido que la morbilidad y mortalidad cardiovasculares varían directamente con el nivel de C-total y C-LDL, e inversamente con el nivel de C-HDL. Atorvastatín reduce el C-total, el C-LDL y la apo B en pacientes con FH homocigota y heterocigota formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemias mixtas.

Atorvastatín también reduce el C-VLDL y los triglicéridos y produce variables aumentos en el C-HDL y la apolipoproteína A-1. El efecto de atorvastatín sobre la morbilidad y mortalidad cardiovasculares no se ha determinado.

**Farmacocinética: absorción:** atorvastatín se absorbe rápidamente después de su administración oral; la concentración plasmática máxima ocurre entre 1 a 2 horas. El grado de absorción es dosis dependiente. La biodisponibilidad absoluta es del 12 % y la actividad inhibitoria sistémica de la HMG-CoA reductasa es aproximadamente del 30 %. La baja disponibilidad sistémica es atribuida a una depuración en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo de primer paso hepático. Aunque la comida

9626

000017



disminuye la velocidad y el grado de absorción en un 25 % y 9 %, respectivamente, cuando se mide la reducción del LDL-colesterol por medio de  $C_{max}$  y el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC), está es similar cuando se administra con o sin comidas. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatín son menores (aproximadamente 30 % para la  $C_{max}$  y AUC) después de la administración vespertina comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del LDL-colesterol es la misma sin ser afectada por el momento del día en que se administre la droga.

**Distribución:** el volumen medio de distribución de atorvastatín es de aproximadamente 565 litros. Se une  $\geq 98$  % a las proteínas del plasma. La relación sangre/plasma es de aproximadamente 0,25, lo que indica una pobre penetración de la droga en eritrocitos. Basados en observaciones en ratas, atorvastatín parece ser secretado en la leche materna.

**Metabolismo:** atorvastatín es extensamente metabolizado a derivados orto- y parahidroxilados y a varios productos de beta-oxidación. In vitro, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto- y parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatín. Aproximadamente el 70 % de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es atribuida a los metabolitos activos. Los estudios in vitro sugieren la importancia del citocromo P-450 3A4 en el metabolismo de atorvastatín consistente con el aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatín en humanos después de la administración conjunta de eritromicina, un inhibidor conocido de esta isoenzima (ver "Precauciones. Interacciones medicamentosas"). En animales el orto-hidroximetabolito es posteriormente glucuronizado.

**Eliminación:** atorvastatín y sus metabolitos son eliminados primariamente a la bilis después de su metabolismo hepático y/o extrahepático; sin embargo, la droga no parece sufrir recirculación enterohepática. La vida media de eliminación plasmática es de 14 horas, pero la vida media de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de 20 a 30 horas debido a la actividad de los metabolitos activos. Menos del 2 % de una dosis de atorvastatín se recupera en orina después de la administración oral.

#### **Grupos especiales**

**Geriátricos:** las concentraciones de atorvastatín en plasma son más altas (aproximadamente el 40 % para la  $C_{max}$  y de 30 % para el AUC) en sujetos sanos de edad avanzada (edad  $\geq 65$  años) que en adultos jóvenes. La reducción en el C-LDL es comparable con la observada en grupos de pacientes que recibieron dosis iguales de la droga.

**Pediátricos:** no se dispone de datos farmacocinéticos sobre el uso de atorvastatín en niños.

**Sexo:** las concentraciones de atorvastatín en plasma de mujeres difieren de las de los hombres (aproximadamente un 20 % más alta para la  $C_{max}$  y un 10 % inferiores para el AUC); no obstante, no hay diferencia clínicamente significativa en la reducción del C-LDL con atorvastatín entre hombres y mujeres.

**Insuficiencia renal:** la enfermedad renal no tiene influencia sobre las concentraciones en plasma o la reducción del C-LDL de atorvastatín; por lo tanto, no se requieren ajustes de dosis en pacientes con mal funcionamiento renal (ver *Dosis y administración*).

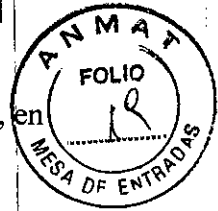
**Hemodiálisis:** aún no se han llevado a cabo estudios en pacientes con enfermedad renal terminal; se cree que la hemodiálisis no aumenta significativamente la depuración de atorvastatín ya que la droga se une extensamente a las proteínas del plasma.

**Insuficiencia hepática:** en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica, las concentraciones de atorvastatín en plasma aumentan significativamente.

*Silvia G. Balanian*  
Farm. Silvia G. Balanian  
Dirección Técnica M.N. 9258  
APODERADO D.N.I. 12.079.879  
BIOTENK S.A.



9626



La Cmax y el AUC son 4 veces superiores con enfermedad de Childs-Pugh A. La Cmax y el AUC son aproximadamente 16 y 11 veces superiores, respectivamente, en pacientes con enfermedad de Childs-Pugh B (ver Contraindicaciones).

**Farmacodinamia:** atorvastatín y sus metabolitos son farmacológicamente activos en el hombre. El primer lugar de acción es el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y clearance del LDL. La reducción del C-LDL se correlaciona mejor con la dosis de la droga que con la concentración sistémica. La individualización de la dosis debe basarse en la respuesta terapéutica.

#### ► Posología y forma de administración

**Dosis y administración:** los pacientes deben comenzar una dieta standard para disminuir el colesterol antes de recibir tratamiento con atorvastatín y deberán continuarla durante el mismo.

**Hipercolesterolemia (heterocigota familiar y no-familiar) y dislipemia mixta (Fredrickson Ila y Iib):** la dosis de comienzo recomendada de atorvastatín es 10 mg una vez al día. El rango de dosis es de 10 a 80 mg una vez al día. Administrar en una sola toma diaria en cualquier momento del día, antes o después de las comidas. El tratamiento debe ser individualizado de acuerdo al objetivo terapéutico y a la respuesta. Luego de la iniciación y durante la titulación de atorvastatín, deben controlarse los niveles plasmáticos de lípidos cada 2 a 4 semanas y realizar el ajuste de dosis correspondiente.

Puesto que el objetivo terapéutico es disminuir el LDL-colesterol se recomienda utilizar la concentración de LDL como dato base previo al inicio del tratamiento y como valor del control de respuesta terapéutica. Sólo en caso de no poder determinar los valores del LDL se puede tomar la concentración del colesterol total como valor de monitoreo de tratamiento.

**Hipercolesterolemia familiar homocigota:** la dosis de atorvastatín en estos pacientes es de 10 a 80 mg/ día. El producto deberá utilizarse como terapia adjunta a otros tratamientos para disminuir la concentración plasmática de lípidos (ej.: aféresis de LDL) o cuando estos no pudieran utilizarse o no estuvieran disponibles.

**Tratamiento concomitante:** atorvastatín puede utilizarse en combinación con una resina captadora de ácidos biliares

para lograr un efecto aditivo. La combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y con fibratos deberá ser evitada.

**Dosificación en pacientes con insuficiencia renal:** la enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción del LDL-colesterol de atorvastatín; por lo tanto no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

#### ► Contraindicaciones

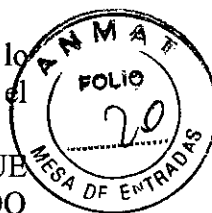
Atorvastatín está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquier componente de la fórmula, en aquellos con enfermedad hepática activa y niveles persistentemente elevados de transaminasas -hasta tres veces el límite normal- sin causa aparente.

**Embarazo y lactancia:** la aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de drogas para disminuir los lípidos durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el resultado de la terapia prolongada de la hipercolesterolemia prima. El colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal (incluyendo la síntesis de esteroides y las membranas celulares). Dado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del

9626

colesterol, pueden causar daño fetal si son administradas a mujeres embarazadas. Por lo tanto, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa están contraindicados durante el embarazo y la lactancia.

ATORVASTATIN DEBE SER ADMINISTRADO A MUJERES QUE POTENCIALMENTE PUEDAN QUEDAR EMBARAZADAS SOLO CUANDO TALES PACIENTES PRESENTEN MUY POCAS POSIBILIDADES DE QUEDAR EMBARAZADAS Y HAYAN SIDO INFORMADAS DE LOS RIESGOS POTENCIALES SOBRE EL FETO.



#### ► Advertencias

**Efectos hepáticos:** al igual que otros agentes de la misma clase, se informaron elevaciones moderadas 23 veces el límite superior normal (ULN) de transaminasa séricas después del tratamiento con atorvastatin.

Los niveles altos persistentes de las transaminasas  $>3 \times$  ULN se observaron en  $<1\%$  de los pacientes que recibieron atorvastatin en los estudios clínicos. Los incrementos, en general, no se asociaron con ictericia ni otros signos o síntomas.

Cuando se disminuía la dosis de atorvastatin, o se interrumpía o discontinuaba el tratamiento, los niveles de transaminasas volvían a los valores de pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de atorvastatin sin secuelas.

Los tests de función hepática deben ser realizados antes del inicio del tratamiento y en forma periódica una vez comenzado el mismo. Los pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma que sugiera un daño hepático deben realizar tests de función hepática. Los pacientes que desarrollen niveles aumentados de transaminasas deben ser monitoreados hasta que se vuelva a los valores normales. Se recomienda que cuando se observe un incremento persistente de tres veces el valor límite normal de GOAT o GPT se reduzca la dosis o se interrumpa el tratamiento con atorvastatin.

El producto debe ser utilizado con precaución en pacientes que ingieran grandes cantidades de alcohol y/o tengan antecedentes de enfermedad hepática.

En pacientes con enfermedad hepática activa o niveles persistentemente elevados de transaminasas está contraindicado el uso del producto (ver contraindicaciones)

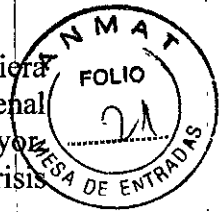
**Efectos musculoesqueléticos:** se informó sobre la aparición de mialgias en pacientes que recibieron atorvastatin (ver *Reacciones adversas*). Debe pensarse en miopatía- definida como dolor muscular o debilidad muscular junto con aumentos en la fosfocreatinaquinasa (CPK)  $>10 \times$  ULN- en pacientes con mialgias difusas, debilidad muscular y/o elevaciones marcadas de CPK. Los pacientes deben ser advertidos de informar cualquier dolor muscular o debilidad muscular sin causa aparente, debilidad muscular, particularmente si se acompañan de malestar general o fiebre. El tratamiento con atorvastatin debe ser discontinuado si los niveles de CPK elevados persisten o si se sospecha o diagnostica miopatía.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, derivados del ácido fibrico, eritromicina, niacina o antifúngico-azólicos. Los médicos que piensen utilizar un tratamiento combinado con atorvastatin y derivados del ácido fibrico, eritromicina, drogas inmunosupresoras, antifúngicos-azólicos, o dosis reductoras de lípidos de niacina, deben evaluar los riesgos-beneficios y deben monitorear cuidadosamente a los pacientes en búsqueda de signos o síntomas de miopatías. Debe considerarse realizar determinaciones de CPK en forma periódica en tales situaciones, aunque no existe seguridad de que el monitoreo prevenga la aparición de miopatía severa (ver *Precauciones. Interacciones medicamentosas*), El tratamiento debe interrumpirse o

Farm. Silvia G. Balanian  
Dirección Técnica M.N. 9258  
APODERADO D.N.I. 12.079.879  
BIOTENK S.A.

9626

000020



suspenderse temporariamente en cualquier paciente con un cuadro agudo que sugiera miopatía o que tenga un factor que predisponga para el desarrollo de insuficiencia renal secundaria o rabdomiolisis (ej.: infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, alteraciones severas metabólicas, endócrinas o de electrolitos y crisis convulsivas no controladas).

#### ► Precauciones

**Generales:** antes de comenzar el tratamiento con atorvastatín debe realizarse el intento de controlar la hipercolesterolemia con una dieta apropiada, ejercicio y reducción de peso en pacientes obesos, y tratar otros problemas médicos subyacentes (ver "Indicaciones" y "Posología").

**Información para pacientes:** debe advertirse a los pacientes que informen rápidamente cualquier dolor muscular inexplicado, sensibilidad, o debilidad, particularmente si están acompañados de malestar o fiebre.

**Interacciones medicamentosas:** el riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, niacina (ácido nicotínico), eritromicina, antifúngicos azólicos (ver "Advertencias: músculo esqueléticas").

**Antiácidos:** la administración conjunta de atorvastatín con suspensiones orales de antiácidos que contienen hidróxidos de magnesio y aluminio disminuye las concentraciones plasmáticas de atorvastatín aproximadamente en un 35 %; sin embargo la reducción del C-LDL no se vio alterada.

**Antipirina:** atorvastatín no afecta la farmacocinética de la antipirina; por lo tanto, no son esperables las interacciones con otras drogas que se metabolizan a través de las mismas isoenzimas del citocromo.

**Colestiramina:** las concentraciones plasmáticas de atorvastatín son más bajas (aproximadamente 25 %) cuando se administra conjuntamente con colestiramina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos son mayores que cuando se administra cada droga por separado.

**Digoxina:** la administración conjunta de dosis múltiples de atorvastatín y digoxina aumentaron las concentraciones plasmáticas de estado estable de digoxina 20 %, por lo tanto, los pacientes en tratamiento con digoxina deberán ser monitoreados.

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

**Anticonceptivos orales:** la administración conjunta con anticonceptivos que contienen noretindrona y etinilestradiol aumentaron los valores del AUC para estas dos hormonas en aproximadamente un 30 % y 20 %, respectivamente. Estos incrementos deben ser considerados cuando se selecciona un anticonceptivo oral para una mujer que esté recibiendo atorvastatín.

En los estudios de interacción medicamentosa de atorvastatín con warfarina y cimetidina que fueron llevados a cabo, no se observaron interacciones clínicamente significativas.

**Otros tratamientos concomitantes:** en los estudios clínicos, atorvastatín fue utilizado conjuntamente con agentes antihipertensivos y tratamiento de reemplazo estrogénico sin evidencias clínicas de interacciones adversas significativas.

No se han llevados a cabo estudios de interacción con agentes específicos.

**Función endocrina:** los inhibidores de la HMG-CoA reductasa interfieren con la síntesis del colesterol y teóricamente podrían anular la producción de esteroides de las adrenales y/o gónadas. Los estudios clínicos han demostrado que atorvastatín no reduce

Farm. Silvia G. Balanian  
Dirección Técnica M.N. 9258  
APODERADO D.N.I. 12.079.879  
BIOTENK S.A.



la concentración de cortisol en plasma de base ni deteriora la reserva adrenal. Los efectos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa sobre la fertilidad masculina no han sido estudiados en adecuadas cantidades de pacientes. Los efectos, si los hubiera, sobre el eje pituitaria-adrenal en mujeres premenopáusicas se desconocen.

Debe tenerse precaución si se administra concomitantemente un inhibidor de la HMG-CoA reductasa con drogas que puedan aumentar los niveles de la actividad de las hormonas esteroideas endógenas, como el ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

**Toxicidad del SNC:** se ha observado hemorragia cerebral en un perro hembra tratado durante 3 meses a la dosis de 120 mg/ kg/ día. También se observaron hemorragia cerebral y vacuolación del nervio óptico en otro perro hembra que fue sacrificado en condición moribunda después de 11 semanas de recibir dosis ascendentes hasta 280 mg/ kg/ día.

La dosis de 120 mg/ kg resultó en una exposición sistémica aproximadamente 16 veces el área bajo la curva (AUC, 0-24 horas) en plasma humano, considerando la máxima dosis humana de 80 mg/ día. Se observó una sola convulsión tónica en ambos perros machos (uno tratado con 10 mg/ kg/ día y el otro con 120 mg/ kg/ día) en un estudio que se prolongó durante 2 años. No se observaron lesiones del SNC en ratones después del tratamiento crónico hasta 2 años con dosis de hasta 400 mg/ kg/ día o en ratas con dosis de hasta 100 mg/ kg/ día. Estas dosis fueron 6 a 11 veces (ratón) y 8 a 16 veces (rata) el AUC (0-24) en humanos tomando como base la máxima dosis recomendada a humanos de 80 mg diarios.

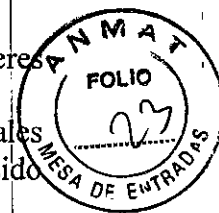
Se han observado lesiones vasculares del SNC, caracterizadas por hemorragia perivascular, edema e infiltración de células mononucleares de espacios perivasculares, en perros tratados con otros miembros de esta clase. Una droga químicamente similar de este tipo produjo degeneración del nervio óptico (degeneración Walleriana de fibras retinogenuculadas) en perros clínicamente normales en una forma dosis-dependiente a la dosis que produjo niveles de la droga en plasma alrededor de 30 veces superiores al nivel promedio de la droga en humanos que tomaban la máxima dosis recomendada.

**Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad:** atorvastatín no fue carcinogénico en ratas. La dosis máxima utilizada fue 63 veces mayor que la dosis más alta para humanos (80 mg/ día) en base a la relación mg/ kg de peso corporal y 8 a 16 veces mayor que los valores de AUC 0-24. En un estudio de dos años en ratones, la incidencia de adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras fue mayor cuando se usó la dosis máxima, que fue 250 veces más alta que la dosis más alta recomendada en hombres en una base de mg/ kg de peso corporal.

Atorvastatín no demostró potencial mutagénico o clastogénico en cuatro tests in vitro con y sin activación metabólica ni en un ensayo in vivo. El resultado fue negativo para el test de Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, y en el test HGPRT in vitro a continuación del test de mutación en células de pulmón de hamster chino. Atorvastatín no produjo incrementos significativos en aberraciones cromosómicas en el ensayo in vitro con células de pulmón de hamster chino y dio negativo en el test in vivo de micronúcleos en ratones. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad ni la reproducción en ratas macho a las que se les administraron dosis de atorvastatín de hasta 175 mg/ kg/ día o en ratas hembra que recibieron dosis de hasta 225 mg/ kg/ día. Estas dosis son 100 a 140 veces la dosis máxima recomendada sobre la base de mg/ kg de peso corporal.

Atorvastatín no causó efectos adversos sobre el esperma o parámetros espermáticos, o sobre la histopatología de órganos reproductores en perros que recibieron dosis de 10, 40 ó 120 mg/ kg durante dos años.

*Silvia*  
Farm. Silvia G. Balanlan  
Dirección Técnica M.N. 9258  
APODERADO D.N.I. 12.079.879  
BIOTENK S.A.



**Uso durante el embarazo:** atorvastatín está contraindicado en el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados.

Atorvastatín podría ser administrado en mujeres en edad fértil sólo cuando tales pacientes tengan muy pocas posibilidades de quedar embarazadas y hayan sido informadas de los riesgos potenciales para el feto.

**Uso durante la lactancia:** atorvastatín está contraindicado durante la lactancia. Las crías de ratas lactantes presentaban niveles de la droga en hígado del 50 % y 40 %, respecto a la de la leche de sus madres. No se conoce si esta droga excreta en la leche materna en humanos. A causa del potencial de reacciones adversas en niños en período de alimentación con leche materna, las mujeres que reciban atorvastatín no deben amamantar.

**Uso en pediatría:** la experiencia de uso de atorvastatín en una población pediátrica está limitada a dosis de hasta 80 mg/ día durante un año en 8 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota. No se informaron de anomalías clínicas ni bioquímicas en estos pacientes.

**Uso en geriatría:** La experiencia de tratamiento con atorvastatín en pacientes de más de 70 años con dosis de hasta 80 mg/ kg ha sido evaluada en 221 pacientes. La seguridad y eficacia de atorvastatín en este grupo fueron similares a las de pacientes de menos de 70 años de edad.

► **Precauciones y advertencias:** Se han reportado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada durante o después del tratamiento con estatinas. La miopatía necrotizante inmunomediada se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y elevación de CPK, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas.

► **Reacciones adversas**

Atorvastatín es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas han sido leves y transitorias. En los ensayos clínicos controlados, menos del 2 % de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a efectos adversos atribuibles al producto.

Los más frecuentes (21 %) informados sobre pacientes que participaron en los estudios clínicos controlados fueron constipación, flatulencia, dispepsia, dolor abdominal.

En la tabla siguiente se muestran los efectos adversos reportados en el 22 % de los pacientes entre 2.502 pacientes de estudios clínicos controlados con placebo, sin evaluaciones de la causa.

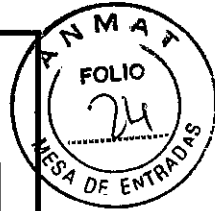
**Efectos adversos en estudios controlados con placebo (% de pacientes)**

Localización	Placebo N=270	Atorvastatín 10mg N=863	Atorvastatín 20 mg N=36	Atorvastatín 40 mg N=79	Atorvastatín 80 mg N=94
<b>En general</b>					
Infección	10.0	10.3	2.8	10.0	7.4
Cefalea	7.0	5.4	16.7	2.5	6.4
Lesión accidental	3.7	4.2	0.0	1.3	3.2
Síndrome gripal	1.9	2.2	0.0	2.5	3.2
Dolor abdominal	0.7	2.8	0.0	3.8	2.1
Dolor lumbar	3.0	2.8	0.0	3.8	1.1

9626

000023

Reacción alérgica	2.6	0.9	2.8	1.3	0.0
Astenia	1.9	2.2	0.0	3.8	0.0
<b>Aparato digestivo</b>					
Constipación	1.8	2.1	0.0	2.5	1.1
Diarrea	1.5	2.7	0.0	3.8	5.3
Dispepsia	4.1	2.3	2.8	1.3	2.1
Flatulencia	3.3	2.1	2.8	1.3	1.1
<b>Aparato respiratorio</b>					
Sinusitis	2.6	2.8	0.0	2.5	6.4
Faringitis	1.5	2.5	0.0	1.3	2.1
<b>Piel y Anexos</b>					
Eritema	0.7	3.9	2.8	3.8	1.1
<b>Sistema músculo-Esquelético</b>					
Artralgias	1.5	2.0	0.0	5.1	0.0
Mialgias	1.1	3.2	5.6	1.3	0.0



Los siguientes efectos adversos se informaron, sin evaluación de la causa, en < 2 % de los pacientes durante los estudios clínicos con atorvastatín.

*Generales:* edema facial, fiebre, rigidez cervical, malestar, reacción de fotosensibilidad, edema generalizado.

*Aparato digestivo:* gastroenteritis, tests anormales de funcionamiento hepático, colitis, vómitos, gastritis, sequedad bucal, hemorragia rectal, esofagitis, eructos, glositis, ulceración de la boca, anorexia, aumento del apetito, estomatitis, dolor biliar, úlcera duodenal, disfagia, enteritis, melena, hemorragia gingival, úlcera gástrica, tenesmo, estomatitis ulcerativa, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática.

*Aparato respiratorio:* neumonía, disnea, asma, epistaxis.

*Sistema nervioso:* parestesias, somnolencia, amnesia, alteraciones del sueño, disminución de la libido, hiperemocionalidad, falta de coordinación, neuropatía periférica, tortícolis, parálisis facial, hiperquinesia.

*Aparato músculo-esquelético:* calambres musculares, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contracturas tendinosas, miositis.

*Piel y anexos:* prurito, dermatitis de contacto, alopecia, piel seca, sudoración acné, urticaria, seborrea úlceras de piel.

*Aparato urogenital:* aumento de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, litiasis renal, epididimitis, enfermedad fibroquística de la mama, hemorragia vaginal, albuminuria, agrandamiento de las mamas, menorragia, nefritis, incontinencia urinaria, eyaculación anormal.

*Sentidos especiales:* ambliopatía, tinnitus, sequedad de la conjuntiva, alteraciones de la refracción, enrojecimiento ocular, sordera, parosmia, pérdida del gusto, disgeusia.

*Aparato cardiovascular:* palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, hipotensión postural, flebitis, arritmia.

*Silvia G. Balanán*  
 Farm. Silvia G. Balanán  
 Dirección Técnica M.N. 9258  
 APODERADO D.N.I. 12.079.879  
 BIOTENK S.A.



*Alteraciones metabólicas y funcionales:* hiperglucemia, aumento de fosfocreatinaquinasa, gota, aumento de peso corporal, hipoglucemia.

*Sangre y sistema linfático:* equimosis, anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, petequias.

► **Efectos adversos:** miopatía necrotizante inmunomediada (frecuencia desconocida).

► **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: [http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

► **Sobredosificación**

No se conoce un tratamiento específico para la sobredosis. En caso de una sobredosis el paciente deberá ser tratado en forma sintomática y deberán instituirse medidas de soporte. Debido a la extensa unión a proteínas plasmáticas, no se sugiere utilizar hemodiálisis para facilitar la depuración de atorvastatín.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:*

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/ 2247.*

*Hospital Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.*

*Hospital de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115.*

► **Información para el paciente**

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO CONSULTE A SU MEDICO. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

► **Conservación**

*Deben conservarse en su envase original en lugar fresco y seco, (preferentemente entre 15 y 30°C). Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

► **Presentaciones**

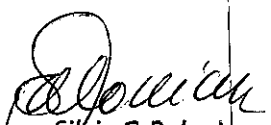
*Atorvastán 10 y 20 mg:* envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos. Envases de uso hospitalario conteniendo: 100, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud  
Cert. Nº 49.227

Biotenk S.A. Zuviría 5747, Capital Federal.

Dir. Téc.: Silvia G. Balanian - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: marzo de 2016.

  
Farm. Silvia G. Balanian  
Dirección Técnica M.N. 9258  
APODERADO D.N.I. 12.079.879  
BIOTENK S.A.