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

DISPOSICIÓN Nº 0061

BUENOS AIRES, 04 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009662-08-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS MAR S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los

requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

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

DISPOSICIÓN Nº 0061

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ATORVAMAR y nombre/s genérico/s ATORVASTATINA CALCICA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por LABORATORIOS MAR S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o

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

DISPOSICIÓN Nº 0061

importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-009662-08-9

DISPOSICIÓN Nº: 0061

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº 0061

Nombre comercial: ATORVAMAR

Nombre/s genérico/s: ATORVASTATINA CALCICA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Hasta el Granel: Laboratorio Frasca SRL: GALICIA 2652 /66 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES

Fraccionamiento en envase primario: Laboratorio Arcano SA: CORONEL CHILAVERT 1124/26 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ATORVAMAR 10.

Clasificación ATC: C10AA05.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento adicional a la dieta en la reducción del colesterol total elevado, el colesterol LDL, la apolipoproteina B y los triglicréridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia

o hiperlipidemia familiar (variante heterozigota) o hiperlipidemia combinada (mixta) (correspondiente a los tipo IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson cuando la respuesta obtenidas con la dieta u otros medidas no farmacologicas ha sido inadecuada. Para reducir el colesterol total y el LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homozigota en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (p.ej.aferesis de las LDL) o si no se dispone de estos tratamientos).

Concentración/es: 10 MG de ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CÁLCICA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CÁLCICA) 10 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.55 MG, CROSCARMELOSA SODICA 4.55 MG, AGUA PURIFICADA 55.00 MG, CARBONATO DE CALCIO 23.3 MG, OPADRY YS-1-7003-BLANCO 10.50 MG, CELLACTOSE 80 106.78 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTERS ALU-ALU

Presentación: 15, 30, 60 y 100 comprimidos, siendo el último destinado a uso Hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 60 y 100 comprimidos, siendo el último destinado a uso Hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

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

0061

Forma de conservación: CONSEERVAR EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 8°C. Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ATORVAMAR 20.

Clasificación ATC: 10AA05.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento adicional a la dieta en la reducción del colesterol total elevado, el colesterol LDL, la apolipoproteina B y los triglicréridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia o hiperlipidemia familiar (variante heterozigota) o hiperlipidemia combinada (mixta) (correspondiente a los tipo IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson cuando la respuesta obtenidas con la dieta u otros medidas no farmacologicas ha sido inadecuada. Para reducir el colesterol total y el LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homozigota en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (p.ej.aferesis de las LDL) o si no se dispone de estos tratamientos).

Concentración/es: 20 MG de ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CÁLCICA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CÁLCICA) 20 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.10 MG, CROSCARMELOSA SODICA

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

0061

9.10 MG, AGUA PURIFICADA 110.0 MG, CARBONATO DE CALCIO 46.6 MG, OPADRY YS-1-7003-BLANCO 21.00 MG, CELLACTOSE 80 213.56 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTERS ALU-ALU

Presentación: 15, 30, 60 y 100 comprimidos, siendo el último destinado a uso Hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 60 y 100 comprimidos, siendo el último destinado a uso Hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSEERVAR EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 8°C. Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: 0061

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 0061

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-009662-08-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0061, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIOS MAR S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ATORVAMAR

Nombre/s genérico/s: ATORVASTATINA CALCICA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Hasta el Granel: Laboratorio Frasca SRL: GALICIA 2652 /66 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES

Fraccionamiento en envase primario: Laboratorio Arcano SA: CORONEL CHILAVERT 1124/26 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ATORVAMAR 10.

Clasificación ATC: C10AA05.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento adicional a la dieta en la reducción del colesterol total elevado, el colesterol LDL, la apolipoproteina B y los triglicréridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia o hiperlipidemia familiar (variante heterozigota) o hiperlipidemia combinada (mixta) (correspondiente a los tipo IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson cuando la respuesta obtenidas con la dieta u otros medidas no farmacologicas ha sido inadecuada. Para reducir el colesterol total y el LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homozigota en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (p.ej.aferesis de las LDL) o si no se dispone de estos tratamientos).

Concentración/es: 10 MG de ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CÁLCICA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CÁLCICA) 10 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.55 MG, CROSCARMELOSA SODICA 4.55 MG, AGUA PURIFICADA 55.00 MG, CARBONATO DE CALCIO 23.3 MG, OPADRY YS-1-7003-BLANCO 10.50 MG, CELLACTOSE 80 106.78 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTERS ALU-ALU

Presentación: 15, 30, 60 y 100 comprimidos, siendo el último destinado a uso

Hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 60 y 100 comprimidos, siendo el último destinado a uso Hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSEERVAR EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 8°C. Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ATORVAMAR 20.

Clasificación ATC: 10AA05.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento adicional a la dieta en la reducción del colesterol total elevado, el colesterol LDL, la apolipoproteina B y los triglicréridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia o hiperlipidemia familiar (variante heterozigota) o hiperlipidemia combinada (mixta) (correspondiente a los tipo IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson cuando la respuesta obtenidas con la dieta u otros medidas no farmacologicas ha sido inadecuada. Para reducir el colesterol total y el LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homozigota en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (p.ej.aferesis de las LDL) o si no se dispone de estos tratamientos).

Concentración/es: 20 MG de ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA

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

CÁLCICA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CÁLCICA) 20 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.10 MG, CROSCARMELOSA SODICA 9.10 MG, AGUA PURIFICADA 110.0 MG, CARBONATO DE CALCIO 46.6 MG, OPADRY YS-1-7003-BLANCO 21.00 MG, CELLACTOSE 80 213.56 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTERS ALU-ALU

Presentación: 15, 30, 60 y 100 comprimidos, siendo el último destinado a uso Hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 60 y 100 comprimidos, siendo el último destinado a uso Hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSEERVAR EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 8°C. Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS MAR S.A. el Certificado Nº 56019, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 04 ENE 2011 de _____ , siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 0061

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0061

A.N.M.A.T. FOLIO 346 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

ATORVAMAR® 10
ATORVASTATINA

Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI Y CUANTITATIVA:
Cada comprimido contiene:
Atorvastatina (como sal cálcica) 10,00 mg, carbonato de calcio 90% 23,3 mg, Croscaramelosa sódica 4,55 mg, Cellactose 80 106,78 mg, Estearato de magnesio 1,55 mg, Opadry YS I 7003 Blanco 10,50 mg, Agua Purificada 55,0 ml.

Posología: ver prospecto adjunto

Presentación:
Envases con 15-30-60 Y 100 comprimidos, siendo el último destinado a uso Hospitalario.

Modo de conservación:
Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente entre 8° C y 30° C.
Vencimiento: 24 meses
Lote N°

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Elaborado en: Galicia 2652, Capital Federal
Comercializado y Distribuido por: Laboratorios MAR S.A. Av Gaona 3875, Capital Federal.
Director Técnico: Kearney Pablo Martín. Farmacéutico Matrícula N° 12595

MARIA LUCRECIA AUCHE
FARMACEUTICA M.N. 14601
CO - DIRECTORA TECNICA
Laboratorios MAR S.A.

Dr. RUBEN I. SIROTA
M.N. 35273 M.P. 24479
ESP. PSIQ. MED./PSIQUIATRIA

0061

A.N.M.A.T. FOLIO 342 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

ATORVAMAR® 20
ATORVASTATINA

Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI Y CUANTITATIVA:
Cada comprimido contiene:
Atorvastatina (como sal cálcica) 20,0 mg, Carbonato de calcio 90% 46,6 mg, Croscaramelosa sódica 9,10 mg, Cellactose 80 213,56 mg, Estearato de magnesio 3,10 mg, Opadry YS I 7003 Blanco 21,00 mg, Agua Purificada 110,0 ml.

Posología: ver prospecto adjunto

Presentación:
Envases con 15-30-60 Y 100 comprimidos, siendo el último destinado a uso Hospitalario.

Modo de conservación:
Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente entre 8° C y 30° C.
Vencimiento: 24 meses Lote N°

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Elaborado en: Galicia 2652, Capital Federal
Comercializado y Distribuido por: Laboratorios MAR S.A. Av Gaona 3875, Capital Federal.
Director Técnico: Kearney Pablo Martín. Farmacéutico Matrícula N° 12595

MARIA LUCRECIA AUCHE
FARMACEUTICA M.N. 14891
CO - DIRECTORA TECNICA
Laboratorios MAR S.A.

Dr. RUBEN I. SIROTA
M.N. 35973 M.P. 24479
ESP. PSIQ. MED./PSIQUIATRIA

0061

A.N.M.A.T. FOLIO 348 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

ATORVAMAR® 10 mg
ATORVAMAR® 20 mg

ATORVASTATINA
Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI Y CUANTITATIVA:
Cada comprimido contiene:
Atorvastatina (como sal cálcica) 10,00 mg, Carbonato de calcio 90% 23,3 mg, Croscaramelosa sódica 4,55 mg, Cellactose 80 106,78 mg, Estearato de magnesio 1,55 mg, Opadry YS I 7003 Blanco 10,50 mg, Agua Purificada 55,0 ml.

Cada comprimido contiene:
Atorvastatina (como sal cálcica)® 20,0 mg, Carbonato de calcio 90% 46,6 mg, Croscaramelosa sódica 9,10 mg, Cellactose 80 213,56 mg, Estearato de magnesio 3,10 mg, Opadry YS I 7003 Blanco 21,00 mg, Agua Purificada 110,0 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Medicación Hipolipemiante destinada a reducir los niveles de colesterol.

INDICACIONES:
ATORVAMAR® está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para disminuir los niveles elevados de colesterol total. LDL-colesterol, apolipoproteína B y triglicéridos, en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y en la dislipemia mixta (tipos Fredrickson II a y II b). Atorvastartina 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 (ej.: aféresis de LDL) o en caso de no disponer de estos tratamientos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOÓGICAS/PROPIEDADES:
Acción farmacológica:
Atorvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo del la HMG-CoA reductasa, limitando la enzima que convierte 3-Hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroles, incluyendo el colesterol. Así como sus metabolitos, Atorvastatina es farmacológicamente activa en humanos. El hígado es el sitio de acción primario y el principal sitio de acción de la síntesis del colesterol y el clearance de LDL. Existe una correlación entre la dosis y la concentración sistémica con una mayor reducción del LDL-C.
Provoca un incremento del número de receptores LDL hepáticos, en la superficie de la célula asociándose a una captación y catabolismo del LDL. Atorvastatina también reduce la producción de LDL y el número de las partículas de LDL. Atorvastatina reduce la LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar homozigota (FH), población que raramente responde a otras medicaciones reductoras del colesterol

MARIA LUCRECIA AUCHE
FARMACEUTICA M.N. 13811
CO - DIRECTORA TECNICA

Dr. RUBEN I. SIROTA
M.N. 35573 M.P. 21179
ESP. PSIQ. MED./PSIQUIATRIA

A.N.M.A.T. FOLIO 349 MESA DE ENTRADAS

Farmacocinética:

Absorción:

Atorvastatina es rápidamente absorbida luego de la administración oral; las concentraciones máximas en plasma ocurren entre 1 a 2 horas. Los niveles de absorción se incrementan en proporción a la dosis de Atorvastatina. La biodisponibilidad absoluta (droga madre) es aproximadamente 14 % y la actividad inhibitoria de la disponibilidad sistémica del HMC-CoA reductasa es aproximadamente del 30 %. La baja biodisponibilidad sistémica es atribuida al clearance presistémico en la mucosa gastrointestinal y al metabolismo hepático de primer paso. Aunque la ingesta alimentaria decrece los niveles y permanencia de absorción de droga en aproximadamente el 25 % y el 9 %, respectivamente, como se observa en la Cmax. y la AUC, la reducción del LDL-C es similar si Atorvastatina se administra con o sin las comidas. Las concentraciones de Atorvastatina en plasma son menores (aproximadamente 30 % para la Cmax y AUC) luego de la administración durante la noche, comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del LDL-C es igual, relacionándose menos con el momento del día de la administración (ver dosificación y administración).

Distribución:

El volumen medio de distribución de Atorvastatina es aproximadamente 381 litros. Se une a las proteínas del plama en ≥98%. La relación plasma/sangre es aproximadamente 0.25, lo que indica una pobre penetración en los glóbulos rojos.

Metabolismo:

Atorvastatina se metaboliza extensivamente hacia derivados hidroxilados. "orto y para" y varios productos de beta-oxidación. "In Vitro" la inhibición de la HMG-GoA reductasa por los metabolitos orto y para hidroxilados es equivalente a la de Atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria circulante para la HMG-CoA reductasa es atribuido a los metabolitos activos. Estudios "in vitro" sugieren la importancia del metabolismo de Atorvastatina por el CYP 3A4, consistente en un incremento de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina Atorvastatina en humanos luego de la coadministración con eritromicina, un conocido inhibidor de esta enzima (ver precauciones e interacciones). En los animales, los metabolitos orto,-hidroxi, se degradan por glucoronidación.

Eliminación:

Atorvastatina y sus metabolitos se eliminan primeramente por la bilis, siguiendo un metabolismo hepático y/o extra-hepático; sin embargo, la droga no aparece en la recirculación entero-hepática. El promedio de eliminación o sea la vida media de Atorvastatina en humanos es aproximadamente de 14 horas, pero la vida media de inhibición de la HMG-CoA reductasa es 20 a 30 horas, debido a la contribución de los metabolitos activos. Menos del 2% de la dosis de Atorvastatina se recupera en orina, luego de la administración.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Antes de instituir una terapéutica con **ATORVAMAR®**, se debe intentar controlar la hipercolesterolemia con una dieta apropiada, ejercicio y reducción de peso en pacientes obesos, así como tratar otros problemas médicos.

La dosis inicial recomendada de **ATORVAMAR®** es 10 o 20 mg una vez al día. Pacientes que requieren una reducción más grande en el C-LDL (más de 45%) pueden comenzar el tratamiento con dosis superiores ya sea: 40 mg a 80 mg. diarios.

ATORVAMAR® puede administrarse como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

La dosis inicial y la de mantenimiento deben individualizarse de acuerdo con la característica del cuadro, así como la indicación de la terapia (ver indicaciones).

Una vez comenzado el tratamiento, se deberán analizar los niveles lipídicos dentro de las 2 a 4 semanas. Así la dosis se debe ajustar en función del objetivo de tratamiento y tolerancia (niveles de colesterol total en sangre LDL-C y HDL-C).

En la Hipercolesterolemia homocigota familiar: la dosis de **ATORVAMAR®** puede oscilar entre 10 a 20 mg una vez al día, pudiéndose incrementar esta dosis de acuerdo a la necesidad.

La terapéutica concomitante de **ATORVAMAR®** con una resina captadora de ácidos biliares puede resultar en un efecto aditivo. La combinación de los inhibidores HMG–CoA reductasa con fibratos, generalmente debe ser evitada (ver Advertencias e interacción con otras drogas).

MARIA LUCRECIA [illegible]
FARMACEUTICA M.
CO - DIRECTORA T.
Laboratorios MAR [illegible]

Dr. RUBEN I. SIROTA
M.N. 35578 M.P. 21779
ESP. PSIQ./MED.PSIQUIATRIA

0061

A.N.M.A.T. FOLIO 350 MESA DE ENTRADAS

Pacientes con insuficiencia renal:
La enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción de colesterol LDL por Atorvastatina, por lo que el ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal no es necesario.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad a alguno de los componentes de esta medicación.
Enfermedad hepática activa o inexplicable y persistente elevación de las transaminasas séricas.
Pacientes en pedíodo de gestación o lactancia: Considerando que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son componentes esenciales para el desarrollo fetal, y los inhibidores de HMG–CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas que derivan del colesterol, **ATORVASTTINA** puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.
Todos los inhibidores de HMG–CoA reductasa están contraindicados durante el embarazo y la lactancia. Por otra parte, dado que La aterosclerosis es un proceso crónico, discontinuar la administración de las drogas para reducir los lípidos durante el embarazo, no es generadora de impacto en los resultados de una terapia de hipercolesterolemia a largo plazo, .
En mujeres en edad fértil, ATORVASTATINA debe ser administrada
sólo cuando estas tengan muy pocas probabilidades de quedar embarazadas y hayan sido informadas de los riesgos potenciales.
Si la paciente queda embarazada mientras está tomando esta droga, la terapia debe interrumpirse y se le debe informar a la paciente sobre los riesgos potenciales que corre el feto.

ADVERTENCIAS:
Función Hepática:
Los inhibidores de la HMG-CoA redactada, así como otras terapéuticas que descienden los lípidos, fueron asociados con anormalidades bioquímicas de la función hepática. Elevaciones persistentes en los niveles de transaminasas séricas, (›3 veces el límite superior al normal, ocurriendo en 2 o más ocasiones) se observaron en 0.7% de los pacientes que recibieron Atorvastatina, en estudios clínicos. La incidencia de estas anormalidades fue 0.2%; 0.2%; 0.6% y 2.3% para 10; 20; 40; y 80 mg. respectivamente. Algunos pacientes presentaron ictericia, con un incremento de los valores bioquímicos de la función hepática. Con la reducción de la dosis o la interrupción de la administración, los niveles de transaminasa vuelven a los niveles de pretratamiento, sin secuelas. 18 de 30 pacientes con persistencia de los valores elevados, continuaron el tratamiento sin reducir la dosis de Atorvastatina.
Es recomendable efectuar estudios de la función hepática antes del tratamiento y a las 12 semanas posteriores al comienzo o una elevación de la dosis de **ATORVAMAR®**. Continuar luego con estudios cada 6 meses. Los cambios en las enzimas hepáticas se observan generalmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Pacientes que desarrollan un incremento de los niveles de transaminasas, deben ser monitoreados hasta que la anormalidad se resuelva. Si las elevaciones superan 3 veces los valores, se impone una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.
Músculo Esquelético:
En raros casos de tratamiento con Atorvastatina u otras drogas de esta clase, se reportó rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria. Mialgia no complicada fue también reportada con el uso de Atorvastatina (ver reacciones adversas). Dicho cuadro se asocia con el incremento de la creatina fosfoquinasa (CPK) en valores superiores a 10 veces la ULN. Los pacientes deben saber que deben reportar inmediatamente al médico frente a un dolor muscular inexplicable, calambres o debilidad muscular, en particular si está acompañada de decaimiento o fiebre. **ATORVAMAR®** debe ser suspendida si presentan una marcada elevación de los niveles de CPK o si presentan o se sospecha una miopatía.
El riesgo de miopatía durante el tratamiento con drogas de esta clase, se incrementa con la administración de Ciclosporina, derivados fibroácidos, Eritromicina, Claritromicina, la combinación de Ritonavir más Saquinavir o Lopinavir más Retonavir, drogas inmunosupresoras, antimicóticos sulfurados. Médicos que consideren asociar **ATORVAMAR®** con alguna de estas drogas, deben considerar cuidadosamente el potencial riesgo sobre beneficio, debiendo en tal caso monitorear cuidadosamente los pacientes, en particular si presentan algún signo o síntoma de dolor, calambres o debilidad muscular, particularmente durante los primeros meses de tratamiento y durante el período de incremento de dosis de

MARIA LUCRECIA
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA T
Laboratorios MAR

Dr. RUBEN I. SIROTA
M.N. 3[illegible]573 M.P. 1179
ESP. PSIQ. MED./PSIQUIATRIA

A.N.M.A.T. FOLIO 331 MESA DE ENTRADAS

alguna de estas drogas. Dosis bajas al comienzo y mantenimiento del tratamiento con **ATORVAMAR®** deben considerarse cuando los pacientes están recibiendo las drogas antes consignadas (ver Interacciones). En estas situaciones se deben efectuar períodicos dosajes de fosfoquinasa (CPK), aunque dicho monitoreo no previene la ocurrencia de severa miopatía. **ATORVAMAR®** debe ser discontinuada temporariamente en pacientes con un cuadro agudo sugestivo de miopatía o que presenten factores de riesgo que predispongan al desarrollo de una insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis (p.ej. trastornos endócrinos y electrolíticos o convulsiones incontroladas).

PRECAUCIONES:

ATORVAMAR® debe usarse con precaución en pacientes que consumen sustanciales cantidades de alcohol y/o tienen una historia de enfermedad hepática. Una enfermedad hepática activa o una persistente e inexplicable elevación de las transaminasas son motivo de contraindicación.

Función endócrina:

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa interfieren con la síntesis de colesterol y teóricamente pueden perturbar la producción adrenal y gonadal. Estudios clínicos demostraron que Atorvastatina no reduce la concentración basal de Cortisol plasmático, ni perturba la reserva adrenal. Los posibles efectos sobre la fertilidad masculina eventualmente provocado por los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, no fueron estudiados en un adecuado número de pacientes. Los efectos sobre el eje pituitario-gonadal en la paciente premenopáusica, si lo hubiera, son desconocidos.

Se debe tener precaución, si un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se administra concomitantemente con drogas que pueden decrecer los niveles o actividad de las hormonas esteroides endógenas, tales como el Ketoconazol, Espirinolactona y Cimetidina.

Sistema Nervioso Central.

Si bien en ciertos estudios en animales se observó hemorragia cerebral en dosis más altas a las empleadas en humanos, esto no fue demostrado en humanos.

Interacciones con otros medicamentos:

Inhibidores del CYP3A4: Atorvastatina es metabolizada por el CYP 3A4. El riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa se incrementa con la administración concurrente de derivados fibroácidos, dosis de niacina modificadora de lípidos, o inhibidores del CYP 3A4 (ej. Ciclosporina, eritromicina, claritromicina y antimicóticos azufrados.

ATORVAMAR® administrada junto con otras drogas igualmente inhibidoras, pueden provocar un incremento de la concentración de Atorvastatina en el plasma. El grado de interacción y potenciación de efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el CYP 3A4.

Claritromicina: La administración concomitante de Atorvastatina 80 mg con Claritromicina (500 mg dos veces diarias), resulta en un incremento de 4.4 veces en el AUC de Atorvastatina (ver advertencias).

Eritromicina: En individuos sanos, las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina se incrementan en aproximadamente un 40% con la coadministración de Eritromicina, un conocido inhibidor del citocromo P450 3A4 (ver advertencias).

Inhibidores de la proteasa: La administración concomitante de **ATORVAMAR®** (40 mg) con Ritonavir más Saquinavir (400 mg dos veces diarias) resulta en un incremento de 3 veces del AUC de Atorvastatina. La administración concomitante de **ATORVAMAR®** 20 mg con Lopinavir más Ritonavir (400 mg + 100 mg. dos veces diarias) resulta en un incremento de 5.9 veces en el AUC de Atorvastatina.

Dilitiazem HCl: La administración concomitante de **ATORVAMAR®** (40 mg) e Dilitiazem (240 mg), fue asociado con elevadas concentraciones plasmáticas de Atorvastatina.

Cimetidina: La administración concomitante de Cimetidina , no altera la concentración de Atorvastatina ni la reducción de LDL-C.

Ciclosporina: Atorvastatina y sus metabolitos son sustancias transportadoras de OATP[B]. Los inhibidores de OATP[B] (por ej. Ciclosporina) pueden provocar un incremento de su biodisponibilidad. La administración concomitante de **ATORVAMAR®** 10 mg con Ciclosporina 5.2 mg/kg/día resulta en un incremento de 8.7 veces del AUC de Atorvastatina. En casos en que es necesaria la coadministración de Atorvastatina con Ciclosporina, la dosis de Atorvastatina no debe exceder de 10 mg (ver advertencias).

MARIA LUCIA
FARMACEUTICA
CO - DIR.

Dr. RUBEN I. SIROTA
M.N. 35[illegible] M.P. 29479
ESP. PSIQ. MED./PSIQUIATRIA

A.N.M.A.T. FOLIO 352 MESA DE ENTRADAS

Inductores del CYP450 3A4: Concomitante a la administración de Atorvastatina con Inductores del CYP450 3A4 (ej. Efavirenz, Rifampicina) puede llevar a una variable reducción en las concentraciones de plasma de Atorvastatina. En cuanto a un mecanismo de interacción dual de Rifampicina, si la coadminsitración simultanea de **ATORVAMAR®** con Rifampicina es recomendada, dado el retardo en la absorción de Atorvastatina luego de administrar Rifampicina, se deberá considerar una significativa reducción en las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina.

Antipirina: Dado que Atorvastatina no afecta la farmacocinética de Antipirina, no se esperan interacciones con otras drogas metabolizadas a través de las mismas isoenzimas del citocromo.

Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina decrecen aproximadamente el 25 % cuando Colestipol y **ATORVAMAR®** fueron administradas concomitantemente. Sin embargo la reducción del LDL-C fue mayor cuando **ATORVAMAR®** y Colestipol se administraban en forma conjunta que separadamente.

Digoxina: Cuando se coadministran múltiples dosis de **ATORVAMAR®** junto con Digoxina, las concentraciones estables de Digoxina plasmática, se incrementan en aproximadamente 20 %. Pacientes que reciben Digoxina deben ser apropiadamente monitoreados.

Warfarina: **ATORVAMAR®** no mostró efecto significativo sobre el tiempo de protrombina, cuando se administró a pacientes que recibieron tratamiento crónico con Warfarina.

Amlodipina: En un estudio de interacción droga a droga, en sujetos sanos, la coadministración de **ATORVAMAR®** (80 mg). y Amlodipina 10 mg. resultó en un incremento del 18 % en exposición a Atorvastatina, lo cual no tuvo efecto clínico significativo.

Anticonceptivos orales: La coadminstración de **ATORVAMAR®** y contraceptivos orales, incrementa los valores de AUC para noretindrona y etinil-estradiol, en aproximadamente 30 y 40 %. Estos incrementos deben ser considerados cuando se selecciona un anticonceptivo oral en una paciente que recibe Atorvastatina.

Antiácidos: Cuando se administra concomitantemente **ATORVAMAR®** y antiácidos en suspensión, las concentraciones en plasma de Atorvastatina decrecen en aproximadamente un 35 %. Sin embargo la reducción del LDL-C no fue alterada.

Jugo de pomelo: Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP 3A4 y pueden incrementar la concentración plasmática de Atorvastatina, especialmente cuando se realiza un excesivo consumo de jugo de pomelo (más de 1.2 litros por día).

Carcinogenesis:

Ratas a las que se administró 10; 30 y 100 mg./kg/día, durante 2 años de Atorvastatina, con la dosis mayor, se observaron en hembras, 2 tumores aislados localizados en los músculos (fibrosarcoma y rabdomiosarcoma, respectivamente). Esta dosis se corresponde en humanos, a una exposición media de 16 veces, en una dosis de 80 mg. Otro estudio efectuado en ratones que recibieron dosis de 100; 200 y 400 mg./kg./día, solo con las dosis más elevadas, se observaron tumores hepáticos, tanto en machos como hembras,. Esto se corresponde a 6 veces la exposición media en humanos, con la dosis de 80 mg.

Mutagenesis:

Ensayos "in Vitro", en los test de Ames con Salmonella Typhimurium y E. Coli, test de mutación de células y/o aberraciones cromosómicas de pulmón de hamsters chinos, así como test de HGPRT, Atorvastatina no mostró acción mutagénica ni clastogénica. También mostró resultado negativo en los estudios "in Vivo" de micronúcleos de ratón.

Trastornos de fertilidad:

Dosis de 175 mg./kg. administraadas a ratas, no produjeron alteraciones en la fertilidad. Estas dosis se corresponden a 15 veces la exposición en humanos. En 10 ratas machos que recibieron 100 mg./kg/día, durante 3 meses, se observó aplasia y aspermia en el epidídimo en 2 de los animales. Esta dosis se corresponde en el hombre a 16 veces el AUC con dosis de 80 mg. En otro estudio en que se administraron dosis de 30 a 100 mg./kg., la alteración a nivel del epidídimo fue menor aún con la dosis más alta. En otro estudio, se administró a ratas macho 100 mg./kg.; 11 semanas previo al apareamiento, observándose una disminución en la motilidad del esperma, así como la concentración espermatide, con un aumento de esperma anormal. Perros tratados 2 años con Atorvastatina, en dosis de 10; 40 y 120 mg./kg./día no mostraron alteraciones ni a nivel testicular ni espermático.

MARIA [illegible]
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA
Laboratorios

Dr. RUBEN I. SIROTA
M.N. 35[illegible] M.P. 24379
ESP. PSIQ. MED. PSIQUIATRIA

0061

Embarazo: (Categoría X)
La ateroesclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de los fármacos que descienden los lípidos durante el embarazo tienen un pequeño impacto en la aparición de una terapéutica a largo plazo en la hipercolesterolemia primaria. El colesterol y otros productos de biosíntesis de colesterol son componentes esenciales para el desarrollo fetal (incluyendo la síntesis de esteroides y las membranas celulares). Desde que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis de colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas, derivadas del colesterol, pueden causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada, por lo tanto **ATORVAMAR®** esta contraindicado en pacientes embarazadas.(ver Contraindicaciones)
ATORVAMAR® se administrara a mujeres en edad fértil sólo cuando tengan pocas probabilidades de quedar embarazadas. no obstante se debe informar a dichas pacientes sobre los riesgos potenciales si se embarazan.
Si la paciente queda embarazada mientras está tomando **ATORVAMAR®**, debe interrumpirse el tratamiento de inmediato.

Lactancia:
El médico decidirá si las pacientes que reciben **ATORVAMAR®**, deben abstenerse de de amamantar o suspender la medicación, ya que: Atorvastatina no debe administrarse durante la lactancia.(ver contraindicaciones)

Empleo en pediatria:
Existe poca experiencia con el uso de Atorvastatina en niños. Existe un estudio en que se administró a 8 niños mayores de 9 años de edad, con cuadros de hipercollesterolemia familiar homocigota (FH), dosis hasta 80 mg., durante un año. En dicho estudio no se observaron alteraciones clínicas o de laboratorio, vinculadas a la administración. El médico decidirá sobre la conveniencia del uso en circunstancias similares.

Empleo en ancianos:
Esta medicación puede ser utilizada en ancianos, debiendo considerar lo señalado en casos donde el paciente sea portador de una insuficiencia hepática o renal.

REACCIONES ADVERSAS:
ATORVAMAR® es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas fueron habitualmente leves a moderadas y pasajeras. En diferentes estudios clínicos practicados con Atorvastatina, menos del 2% de pacientes debieron interrumpir el tratamiento debido a efectos colaterales.
Los efectos colaterales que se observaron más frecuentemente fueron: constipación, meteorismo, dispepsia y dolor abdominal.
En informes de estudios clínicos con una incidencia de efectos ocasionales (≥ 2% de los pacientes consistieron) señalaron:
Generales: edema facial, fiebre, malestar, reacción de fotosensibilidad, edema en general.
Reacciones de hipersensibilidad: anafilaxia, edema angioneurótico, rashes bullosos (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens - Johnson y necrólisis epidérmica tóxica y rabdomiolisis).
Sistema Cardiovascular: precordialgias, palpitaciones, vasodilatación, síncope, hipotensión postural, flebitis, arritmias, angina de pecho, hipertensión arterial.
Aparato Digestivo: nauseas, vómito, aumento de apetito, anorexia, eructos, sequedad bucal, disfagia, estomatitis, glositis, úlceras en la boca, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, úlcera gástrica o duodenal, enteritis, melena, hemorragia intestinal, colitis ulcerosa, hemorragia rectal, tenesmo, alteración de las funciones hepáticas, cólico biliar, hepatitis, ictericia colestática, pancreatitis.
Aparato Respiratorio: epistaxis, rinitis, bronquitis, neumonía, disnea, asma,.
Sistema Nervioso: migraña, mareos, parestesia, insomnio, somnolencia, sueño anormal, amnesia, libido disminuida, labilidad, falta de coordinación, neuropatía periférica, parálisis facial, hipercinesia, depresión, hipoestesia, hipertonia.
Sistema Musculoesquelético: artritis, calambres en las piernas, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contracturas, tendinitis, miositis, tortícolis, rigidez del cuello,
Piel y Faneras cutáneas: prurito, dermatitis, alopecia, piel seca, sudor, acné, urticaria, eczema, seborrea, úlceras de piel. queilitis,

MARIA LUCRECIA ALCHE
FARMACEUTICA M.N. 14.0
CO - DIRECTORA TECNICA
Laboratorios MAR S.A.

Dr. RUBEN I. SIROTA
M.N. 35473 M.P. 24479
ESP. PSIQ. MED./PSIQUIATRIA

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

0061

Aparato Urogenital: Infección del tracto urinario, alteración de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, disuria, cálculos renales, nocturia, albuminuria nefritis, incontinencia urinaria, retención urinaria, urgencia urinaria, trastornos en la eyaculación, impotencia, epididimitis,. Hemorragia vaginal, hemorragia uterina, hipertrofia mamaria, metrorragia, enfermedad fibroquística

Organos de los Sentidos: ambliopía, tinnitus, sequedad ocular, alteración de la refracción, hemorragia ocular, sordera, glaucoma, parosmia, pérdida del sabor, trastornos del sabor.

Metabolismo: edema periférico, hiperglucemia, creatina fosfoquinasa elevada, gota, aumento de peso, hipoglucemia.

Sangre y Organos linfáticos: equimosis, anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, petequias.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

SOBREDOSIFICACIÓN:

Dado que no existe un tratamiento específico para el tratamiento de la sobredosis de Atorvastatina, en casos de una sobredosis, se deberá practicar tratamiento sintomático, instituyéndose las acciones de soporte que se requieran. Dado que Atorvastatina se une extensamente a las proteínas plasmáticas, no se debe utilizar hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los **Centros de Toxicología:**

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

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

INFORMACIÓN A LOS PACIENTES:

Los pacientes deben saber que tendrán que reportar inmediatamente cualquier dolor muscular inexplicable, calambres o debilidad muscular, particularmente si se acompaña de malestar o fiebre.

MODO DE CONSERVACIÓN:

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente entre 8° C y 30° C.

Vencimiento: 24 meses Lote N°

PRESENTACIÓN:

Envases con 15-30-60 Y 100 comprimidos, siendo el último destinado a uso Hospitalario.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Elaborado en: Galicia 2652, Capital Federal

Comercializado y Distribuido por: Laboratorios MAR S.A. Av Gaona 3875, Capital Federal.

Director Técnico: Kearney Pablo Martín. Farmacéutico Matrícula N° 12595

MANTENER ESTA Y CUALQUIER MEDICACION FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MARIA LUCRECIA ALCHE
FARMACEUTICA M.N. 1
CO - DIRECTORA TECNICA
Laboratorios MAR S A

Dr. RUBEN I. SIROTA
M.N. 35573 M.P. 21479
ESP. PSIQ. MED./PSIQUIATRIA

0061

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

ATORVAMAR® 10
ATORVASTATINA

Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI Y CUANTITATIVA:
Cada comprimido contiene:
Atorvastatina (como sal cálcica) 10,00 mg, carbonato de calcio 90% 23,3 mg, Croscaramelosa sódica 4,55 mg, Cellactose 80 106,78 mg, Estearato de magnesio 1,55 mg, Opadry YS I 7003 Blanco 10,50 mg, Agua Purificada 55,0 ml.

Posología: ver prospecto adjunto

Presentación:
Envases con 15-30-60 Y 100 comprimidos, siendo el último destinado a uso Hospitalario.

Modo de conservación:
Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente entre 8° C y 30° C.
Vencimiento: 24 meses
Lote N°

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Elaborado en: Galicia 2652, Capital Federal
Comercializado y Distribuido por: Laboratorios MAR S.A. Av Gaona 3875, Capital Federal.
Director Técnico: Kearney Pablo Martín. Farmacéutico Matrícula N° 12595

MARIA LUCRECIA
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TECNICA
Laboratorios MAR S.A.

Dr. RUBEN I. SIROTA
M.N. 35573 M.P. 24179
ESP. PSIQ. MED. PSIQUIATRIA

0061

A.N.M.A.T.
FOLIO
336
MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

ATORVAMAR® 20
ATORVASTATINA

Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI Y CUANTITATIVA:
Cada comprimido contiene:
Atorvastatina (como sal cálcica) 20,0 mg, Carbonato de calcio 90% 46,6 mg, Croscaramelosa sódica 9,10 mg, Cellactose 80 213,56 mg, Estearato de magnesio 3,10 mg, Opadry YS I 7003 Blanco 21,00 mg, Agua Purificada 110,0 ml.

Posología: ver prospecto adjunto

Presentación:
Envases con 15-30-60 Y 100 comprimidos, siendo el último destinado a uso Hospitalario.

Modo de conservación:
Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente entre 8° C y 30° C.
Vencimiento: 24 meses Lote N°

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Elaborado en: Galicia 2652, Capital Federal
Comercializado y Distribuido por: Laboratorios MAR S.A. Av Gaona 3875, Capital Federal.
Director Técnico: Kearney Pablo Martín. Farmacéutico Matrícula N° 12595

MARIA L[illegible]
FARMACE[illegible]
CO - DI[illegible]

Dr. RUBEN I. SIROTA
M.N. 355[illegible]3 M.P. 21[illegible]79
ESP. PSIQ./MED./PSIQUIATRIA

0611

A.N.M.A.T.
FOLIO
357
FECHA DE ENTRADA

PROYECTO DE PROSPECTO

ATORVAMAR® 10 mg
ATORVAMAR® 20 mg

ATORVASTATINA
Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI Y CUANTITATIVA:
Cada comprimido contiene:
Atorvastatina (como sal cálcica) 10,00 mg, Carbonato de calcio 90% 23,3 mg, Croscaramelosa sódica 4,55 mg, Cellactose 80 106,78 mg, Estearato de magnesio 1,55 mg, Opadry YS I 7003 Blanco 10,50 mg, Agua Purificada 55,0 ml.

Cada comprimido contiene:
Atorvastatina (como sal cálcica)® 20,0 mg, Carbonato de calcio 90% 46,6 mg, Croscaramelosa sódica 9,10 mg, Cellactose 80 213,56 mg, Estearato de magnesio 3,10 mg, Opadry YS I 7003 Blanco 21,00 mg, Agua Purificada 110,0 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Medicación Hipolipemiante destinada a reducir los niveles de colesterol.

INDICACIONES:
ATORVAMAR® está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para disminuir los niveles elevados de colesterol total. LDL-colesterol, apolipoproteína B y triglicéridos, en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y en la dislipemia mixta (tipos Fredrickson II a y II b). Atorvastartina 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 (ej.: aféresis de LDL) o en caso de no disponer de estos tratamientos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOÓGICAS/PROPIEDADES:
Acción farmacológica:
Atorvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo del la HMG-CoA reductasa, limitando la enzima que convierte 3-Hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroles, incluyendo el colesterol. Así como sus metabolitos, Atorvastatina es farmacológicamente activa en humanos. El hígado es el sitio de acción primario y el principal sitio de acción de la síntesis del colesterol y el clearance de LDL. Existe una correlación entre la dosis y la concentración sistémica con una mayor reducción del LDL-C.
Provoca un incremento del número de receptores LDL hepáticos, en la superficie de la célula asociándose a una captación y catabolismo del LDL. Atorvastatina también reduce la producción de LDL y el número de las partículas de LDL. Atorvastatina reduce la LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar homozigota (FH), población que raramente responde a otras medicaciones reductoras del colesterol

Dr. RUBEN I. SIROTA
M.N. 35573 M.P. 21179
ESP. PSIQ./MED./PSIQUIATRIA

A.N.M.A.T.
FOLIO
358
MESA DE ENTRADAS

Farmacocinética:

Absorción:

Atorvastatina es rápidamente absorbida luego de la administración oral; las concentraciones máximas en plasma ocurren entre 1 a 2 horas. Los niveles de absorción se incrementan en proporción a la dosis de Atorvastatina. La biodisponibilidad absoluta (droga madre) es aproximadamente 14 % y la actividad inhibitoria de la disponibilidad sistémica del HMC-CoA reductasa es aproximadamente del 30 %. La baja biodisponibilidad sistémica es atribuida al clearance presistémico en la mucosa gastrointestinal y al metabolismo hepático de primer paso. Aunque la ingesta alimentaria decrece los niveles y permanencia de absorción de droga en aproximadamente el 25 % y el 9 %, respectivamente, como se observa en la Cmax. y la AUC, la reducción del LDL-C es similar si Atorvastatina se administra con o sin las comidas. Las concentraciones de Atorvastatina en plasma son menores (aproximadamente 30 % para la Cmax y AUC) luego de la administración durante la noche, comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del LDL-C es igual, relacionándose menos con el momento del día de la administración (ver dosificación y administración).

Distribución:

El volumen medio de distribución de Atorvastatina es aproximadamente 381 litros. Se une a las proteínas del plama en ≥98%. La relación plasma/sangre es aproximadamente 0.25, lo que indica una pobre penetración en los glóbulos rojos.

Metabolismo:

Atorvastatina se metaboliza extensivamente hacia derivados hidroxilados. "orto y para" y varios productos de beta-oxidación. "In Vitro" la inhibición de la HMG-GoA reductasa por los metabolitos orto y para hidroxilados es equivalente a la de Atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria circulante para la HMG-CoA reductasa es atribuido a los metabolitos activos. Estudios "in vitro" sugieren la importancia del metabolismo de Atorvastatina por el CYP 3A4, consistente en un incremento de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina Atorvastatina en humanos luego de la coadministración con eritromicina, un conocido inhibidor de esta enzima (ver precauciones e interacciones). En los animales, los metabolitos orto,-hidroxi, se degradan por glucoronidación.

Eliminación:

Atorvastatina y sus metabolitos se eliminan primeramente por la bilis, siguiendo un metabolismo hepático y/o extra-hepático; sin embargo, la droga no aparece en la recirculación entero-hepática. El promedio de eliminación o sea la vida media de Atorvastatina en humanos es aproximadamente de 14 horas, pero la vida media de inhibición de la HMG-CoA reductasa es 20 a 30 horas, debido a la contribución de los metabolitos activos. Menos del 2% de la dosis de Atorvastatina se recupera en orina, luego de la administración.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Antes de instituir una terapéutica con **ATORVAMAR®**, se debe intentar controlar la hipercolesterolemia con una dieta apropiada, ejercicio y reducción de peso en pacientes obesos, así como tratar otros problemas médicos.

La dosis inicial recomendada de **ATORVAMAR®** es 10 o 20 mg una vez al día. Pacientes que requieren una reducción más grande en el C-LDL (más de 45%) pueden comenzar el tratamiento con dosis superiores ya sea: 40 mg a 80 mg. diarios.

ATORVAMAR® puede administrarse como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

La dosis inicial y la de mantenimiento deben individualizarse de acuerdo con la característica del cuadro, así como la indicación de la terapia (ver indicaciones).

Una vez comenzado el tratamiento, se deberán analizar los niveles lipídicos dentro de las 2 a 4 semanas. Así la dosis se debe ajustar en función del objetivo de tratamiento y tolerancia (niveles de colesterol total en sangre LDL-C y HDL-C).

En la Hipercolesterolemia homocigota familiar: la dosis de **ATORVAMAR®** puede oscilar entre 10 a 20 mg una vez al día, pudiéndose incrementar esta dosis de acuerdo a la necesidad.

La terapéutica concomitante de **ATORVAMAR®** con una resina captadora de ácidos biliares puede resultar en un efecto aditivo. La combinación de los inhibidores HMG–CoA reductasa con fibratos, generalmente debe ser evitada (ver Advertencias e interacción con otras drogas).

MARIA LUCRECIA ...
FARMACEUTICA M.
CO - DIRECTORA T...
...rios MAR S.

Dr. RUBEN I. SIROTA
M.N. 35573 M.P. 2...179
ESP. PSIQ. MED./PSIQUIATRIA

A.N.M.A.T.
FOLIO
MESA DE ENTRADAS

Pacientes con insuficiencia renal:
La enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción de colesterol LDL por Atorvastatina, por lo que el ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal no es necesario.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad a alguno de los componentes de esta medicación.
Enfermedad hepática activa o inexplicable y persistente elevación de las transaminasas séricas.
Pacientes en pedíodo de gestación o lactancia: Considerando que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son componentes esenciales para el desarrollo fetal, y los inhibidores de HMG–CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas que derivan del colesterol,
ATORVASTTINA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.
Todos los inhibidores de HMG–CoA reductasa están contraindicados durante el embarazo y la lactancia. Por otra parte, dado que La aterosclerosis es un proceso crónico, discontinuar la administración de las drogas para reducir los lípidos durante el embarazo, no es generadora de impacto en los resultados de una terapia de hipercolesterolemia a largo plazo, .
En mujeres en edad fértil, ATORVASTATINA debe ser administrada
sólo cuando estas tengan muy pocas probabilidades de quedar embarazadas y hayan sido informadas de los riesgos potenciales.
Si la paciente queda embarazada mientras está tomando esta droga, la terapia debe interrumpirse y se le debe informar a la paciente sobre los riesgos potenciales que corre el feto.

ADVERTENCIAS:
Función Hepática:
Los inhibidores de la HMG-CoA redactada, así como otras terapéuticas que descienden los lípidos, fueron asociados con anormalidades bioquímicas de la función hepática. Elevaciones persistentes en los niveles de transaminasas séricas, (>3 veces el límite superior al normal, ocurriendo en 2 o más ocasiones) se observaron en 0.7% de los pacientes que recibieron Atorvastatina, en estudios clínicos. La incidencia de estas anormalidades fue 0.2%; 0.2%; 0.6% y 2.3% para 10; 20; 40; y 80 mg. respectivamente. Algunos pacientes presentaron ictericia, con un incremento de los valores bioquímicos de la función hepática. Con la reducción de la dosis o la interrupción de la administración, los niveles de transaminasa vuelven a los niveles de pretratamiento, sin secuelas. 18 de 30 pacientes con persistencia de los valores elevados, continuaron el tratamiento sin reducir la dosis de Atorvastatina.
Es recomendable efectuar estudios de la función hepática antes del tratamiento y a las 12 semanas posteriores al comienzo o una elevación de la dosis de **ATORVAMAR®**. Continuar luego con estudios cada 6 meses. Los cambios en las enzimas hepáticas se observan generalmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Pacientes que desarrollan un incremento de los niveles de transaminasas, deben ser monitoreados hasta que la anormalidad se resuelva. Si las elevaciones superan 3 veces los valores, se impone una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.
Músculo Esquelético:
En raros casos de tratamiento con Atorvastatina u otras drogas de esta clase, se reportó rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria. Mialgia no complicada fue también reportada con el uso de Atorvastatina (ver reacciones adversas). Dicho cuadro se asocia con el incremento de la creatina fosfoquinasa (CPK) en valores superiores a 10 veces la ULN. Los pacientes deben saber que deben reportar inmediatamente al médico frente a un dolor muscular inexplicable, calambres o debilidad muscular, en particular si está acompañada de decaimiento o fiebre. **ATORVAMAR®** debe ser suspendida si presentan una marcada elevación de los niveles de CPK o si presentan o se sospecha una miopatía.
El riesgo de miopatía durante el tratamiento con drogas de esta clase, se incrementa con la administración de Ciclosporina, derivados fibroácidos, Eritromicina, Claritromicina, la combinación de Ritonavir más Saquinavir o Lopinavir más Retonavir, drogas inmunosupresoras, antimicóticos sulfurados. Médicos que consideren asociar **ATORVAMAR®** con alguna de estas drogas, deben considerar cuidadosamente el potencial riesgo sobre beneficio, debiendo en tal caso monitorear cuidadosamente los pacientes, en particular si presentan algún signo o síntoma de dolor, calambres o debilidad muscular, particularmente durante los primeros meses de tratamiento y durante el período de incremento de dosis de

MARIA LUCRECIA
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TE
Laboratorios MAR S.A.

Dr. RUBEN I. SIROTA
M.N. 35573 M.P. 24479
ESP. PSIQ. MED./PSIQUIATRIA

alguna de estas drogas. Dosis bajas al comienzo y mantenimiento del tratamiento con **ATORVAMAR®** deben considerarse cuando los pacientes están recibiendo las drogas antes consignadas (ver Interacciones). En estas situaciones se deben efectuar períodicos dosajes de fosfoquinasa (CPK), aunque dicho monitoreo no previene la ocurrencia de severa miopatía.
ATORVAMAR® debe ser discontinuada temporariamente en pacientes con un cuadro agudo sugestivo de miopatía o que presenten factores de riesgo que predispongan al desarrollo de una insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis (p.ej. trastornos endócrinos y electrolíticos o convulsiones incontroladas).

PRECAUCIONES:
ATORVAMAR® debe usarse con precaución en pacientes que consumen sustanciales cantidades de alcohol y/o tienen una historia de enfermedad hepática. Una enfermedad hepática activa o una persistente e inexplicable elevación de las transaminasas son motivo de contraindicación.
Función endócrina:
Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa interfieren con la síntesis de colesterol y teóricamente pueden perturbar la producción adrenal y gonadal. Estudios clínicos demostraron que Atorvastatina no reduce la concentración basal de Cortisol plasmático, ni perturba la reserva adrenal. Los posibles efectos sobre la fertilidad masculina eventualmente provocado por los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, no fueron estudiados en un adecuado número de pacientes. Los efectos sobre el eje pituitario-gonadal en la paciente premenopáusica, si lo hubiera, son desconocidos.
Se debe tener precaución, si un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se administra concomitantemente con drogas que pueden decrecer los niveles o actividad de las hormonas esteroides endógenas, tales como el Ketoconazol, Espirinolactona y Cimetidina.
Sistema Nervioso Central.
Si bien en ciertos estudios en animales se observó hemorragia cerebral en dosis más altas a las empleadas en humanos, esto no fue demostrado en humanos.

Interacciones con otros medicamentos:
Inhibidores del CYP3A4: Atorvastatina es metabolizada por el CYP 3A4. El riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa se incrementa con la administración concurrente de derivados fibroácidos, dosis de niacina modificadora de lípidos, o inhibidores del CYP 3A4 (ej. Ciclosporina, eritromicina, claritromicina y antimicóticos azufrados.
ATORVAMAR® administrada junto con otras drogas igualmente inhibidoras, pueden provocar un incremento de la concentración de Atorvastatina en el plasma. El grado de interacción y potenciación de efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el CYP 3A4.
Claritromicina: La administración concomitante de Atorvastatina 80 mg con Claritromicina (500 mg dos veces diarias), resulta en un incremento de 4.4 veces en el AUC de Atorvastatina (ver advertencias).
Eritromicina: En individuos sanos, las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina se incrementan en aproximadamente un 40% con la coadministración de Eritromicina, un conocido inhibidor del citocromo P450 3A4 (ver advertencias).
Inhibidores de la proteasa: La administración concomitante de **ATORVAMAR®** (40 mg) con Ritonavir más Saquinavir (400 mg dos veces diarias) resulta en un incremento de 3 veces del AUC de Atorvastatina. La administración concomitante de **ATORVAMAR®** 20 mg con Lopinavir más Ritonavir (400 mg + 100 mg. dos veces diarias) resulta en un incremento de 5.9 veces en el AUC de Atorvastatina.
Dilitiazem HCl: La administración concomitante de **ATORVAMAR®** (40 mg) e Dilitiazem (240 mg), fue asociado con elevadas concentraciones plasmáticas de Atorvastatina.
Cimetidina: La administración concomitante de Cimetidina , no altera la concentración de Atorvastatina ni la reducción de LDL-C.
Ciclosporina: Atorvastatina y sus metabolitos son sustancias transportadoras de OATP[B]. Los inhibidores de OATP[B] (por ej. Ciclosporina) pueden provocar un incremento de su biodisponibilidad. La administración concomitante de **ATORVAMAR®** 10 mg con Ciclosporina 5.2 mg/kg/día resulta en un incremento de 8.7 veces del AUC de Atorvastatina. En casos en que es necesaria la coadministración de Atorvastatina con Ciclosporina, la dosis de Atorvastatina no debe exceder de 10 mg (ver advertencias).

MARIA LUCRECIA ... FARMACEUTICA ... CO - DIRECTORA ... Laboratorios ...

Dr. RUBEN I. SIROTA
M.N. 35578 M.P. 24479
ESP. PSIQ. MED./PSIQUIATRIA

A.N.M.A.T. FOLIO 361 FECHA DE ENTRADA

Inductores del CYP450 3A4: Concomitante a la administración de Atorvastatina con Inductores del CYP450 3A4 (ej. Efavirenz, Rifampicina) puede llevar a una variable reducción en las concentraciones de plasma de Atorvastatina. En cuanto a un mecanismo de interacción dual con Rifampicina, si la coadminsitración simultanea de **ATORVAMAR®** con Rifampicina es recomendada, dado el retardo en la absorción de Atorvastatina luego de administrar Rifampicina, se deberá considerar una significativa reducción en las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina.

Antipirina: Dado que Atorvastatina no afecta la farmacocinética de Antipirina, no se esperan interacciones con otras drogas metabolizadas a través de las mismas isoenzimas del citocromo.

Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina decrecen aproximadamente el 25 % cuando Colestipol y **ATORVAMAR®** fueron administradas concomitantemente. Sin embargo la reducción del LDL-C fue mayor cuando **ATORVAMAR®** y Colestipol se administraban en forma conjunta que separadamente.

Digoxina: Cuando se coadministran múltiples dosis de **ATORVAMAR®** junto con Digoxina, las concentraciones estables de Digoxina plasmática, se incrementan en aproximadamente 20 %. Pacientes que reciben Digoxina deben ser apropiadamente monitoreados.

Warfarina: **ATORVAMAR®** no mostró efecto significativo sobre el tiempo de protrombina, cuando se administró a pacientes que recibieron tratamiento crónico con Warfarina.

Amlodipina: En un estudio de interacción droga a droga, en sujetos sanos, la coadministración de **ATORVAMAR®** (80 mg). y Amlodipina 10 mg. resultó en un incremento del 18 % en exposición a Atorvastatina, lo cual no tuvo efecto clínico significativo.

Anticonceptivos orales: La coadminstración de **ATORVAMAR®** y contraceptivos orales, incrementa los valores de AUC para noretindrona y etinil-estradiol, en aproximadamente 30 y 40 %. Estos incrementos deben ser considerados cuando se selecciona un anticonceptivo oral en una paciente que recibe Atorvastatina.

Antiácidos: Cuando se administra concomitantemente **ATORVAMAR®** y antiácidos en suspensión, las concentraciones en plasma de Atorvastatina decrecen en aproximadamente un 35 %. Sin embargo la reducción del LDL-C no fue alterada.

Jugo de pomelo: Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP 3A4 y pueden incrementar la concentración plasmática de Atorvastatina, especialmente cuando se realiza un excesivo consumo de jugo de pomelo (más de 1.2 litros por día).

Carcinogenesis:

Ratas a las que se administró 10; 30 y 100 mg./kg/día, durante 2 años de Atorvastatina, con la dosis mayor, se observaron en hembras, 2 tumores aislados localizados en los músculos (fibrosarcoma y rabdomiosarcoma, respectivamente). Esta dosis se corresponde en humanos, a una exposición media de 16 veces, en una dosis de 80 mg. Otro estudio efectuado en ratones que recibieron dosis de 100; 200 y 400 mg./kg./día, solo con las dosis más elevadas, se observaron tumores hepáticos, tanto en machos como hembras,. Esto se corresponde a 6 veces la exposición media en humanos, con la dosis de 80 mg.

Mutagenesis:

Ensayos "in Vitro", en los test de Ames con Salmonella Typhimurium y E. Coli, test de mutación de células y/o aberraciones cromosómicas de pulmón de hamsters chinos, así como test de HGPRT, Atorvastatina no mostró acción mutagénica ni clastogénica. También mostró resultado negativo en los estudios "in Vivo" de micronúcleos de ratón.

Trastornos de fertilidad:

Dosis de 175 mg./kg. administraadas a ratas, no produjeron alteraciones en la fertilidad. Estas dosis se corresponden a 15 veces la exposición en humanos. En 10 ratas machos que recibieron 100 mg./kg/día, durante 3 meses, se observó aplasia y aspermia en el epidídimo en 2 de los animales. Esta dosis se corresponde en el hombre a 16 veces el AUC con dosis de 80 mg. En otro estudio en que se administraron dosis de 30 a 100 mg./kg., la alteración a nivel del epidídimo fue menor aún con la dosis más alta. En otro estudio, se administró a ratas macho 100 mg./kg.; 11 semanas previo al apareamiento, observándose una disminución en la motilidad del esperma, así como la concentración espermatide, con un aumento de esperma anormal. Perros tratados 2 años con Atorvastatina, en dosis de 10; 40 y 120 mg./kg./día no mostraron alteraciones ni a nivel testicular ni espermático.

MARIA LUCRECIA [illegible]
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA
Laboratorios

Dr. RUBEN I. SIROTA
M.N. 35[illegible]3 M.P. 21179
ESP. PSIQ. MED./PSIQUIATRIA

0061

A.N.M.A.T. FOLIO 562 MESA DE ENTRADAS

Embarazo: (Categoría X)
La ateroesclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de los fármacos que descienden los lípidos durante el embarazo tienen un pequeño impacto en la aparición de una terapéutica a largo plazo en la hipercolesterolemia primaria. El colesterol y otros productos de biosíntesis de colesterol son componentes esenciales para el desarrollo fetal (incluyendo la síntesis de esteroides y las membranas celulares). Desde que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis de colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas, derivadas del colesterol, pueden causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada, por lo tanto **ATORVAMAR®** esta contraindicado en pacientes embarazadas.(ver Contraindicaciones)
ATORVAMAR® se administrara a mujeres en edad fértil sólo cuando tengan pocas probabilidades de quedar embarazadas. no obstante se debe informar a dichas pacientes sobre los riesgos potenciales si se embarazan.
Si la paciente queda embarazada mientras está tomando **ATORVAMAR®**, debe interrumpirse el tratamiento de inmediato.

Lactancia:
El médico decidirá si las pacientes que reciben **ATORVAMAR®**, deben abstenerse de de amamantar o suspender la medicación, ya que: Atorvastatina no debe administrarse durante la lactancia.(ver contraindicaciones)

Empleo en pediatria:
Existe poca experiencia con el uso de Atorvastatina en niños. Existe un estudio en que se administró a 8 niños mayores de 9 años de edad, con cuadros de hipercollesterolemia familiar homocigota (FH), dosis hasta 80 mg., durante un año. En dicho estudio no se observaron alteraciones clínicas o de laboratorio, vinculadas a la administración. El médico decidirá sobre la conveniencia del uso en circunstancias similares.

Empleo en ancianos:
Esta medicación puede ser utilizada en ancianos, debiendo considerar lo señalado en casos donde el paciente sea portador de una insuficiencia hepática o renal.

REACCIONES ADVERSAS:
ATORVAMAR® es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas fueron habitualmente leves a moderadas y pasajeras. En diferentes estudios clínicos practicados con Atorvastatina, menos del 2% de pacientes debieron interrumpir el tratamiento debido a efectos colaterales.
Los efectos colaterales que se observaron más frecuentemente fueron: constipación, meteorismo, dispepsia y dolor abdominal.
En informes de estudios clínicos con una incidencia de efectos ocasionales (≥ 2% de los pacientes consistieron) señalaron:
Generales: edema facial, fiebre, malestar, reacción de fotosensibilidad, edema en general.
Reacciones de hipersensibilidad: anafilaxia, edema angioneurótico, rashes bullosos (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens - Johnson y necrólisis epidérmica tóxica y rabdomiolisis).
Sistema Cardiovascular: precordialgias, palpitaciones, vasodilatación, síncope, hipotensión postural, flebitis, arritmias, angina de pecho, hipertensión arterial.
Aparato Digestivo: nauseas, vómito, aumento de apetito, anorexia, eructos, sequedad bucal, disfagia, estomatitis, glositis, úlceras en la boca, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, úlcera gástrica o duodenal, enteritis, melena, hemorragia intestinal, colitis ulcerosa, hemorragia rectal, tenesmo, alteración de las funciones hepáticas, cólico biliar, hepatitis, ictericia colestática, pancreatitis.
Aparato Respiratorio: epistaxis, rinitis, bronquitis, neumonía, disnea, asma,.
Sistema Nervioso: migraña, mareos, parestesia, insomnio, somnolencia, sueño anormal, amnesia, libido disminuida, labilidad, falta de coordinación, neuropatía periférica, parálisis facial, hipercinesia, depresión, hipoestesia, hipertonia.
Sistema Musculoesquelético: artritis, calambres en las piernas, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contracturas, tendinitis, miositis, tortícolis, rigidez del cuello,
Piel y Faneras cutáneas: prurito, dermatitis, alopecia, piel seca, sudor, acné, urticaria, eczema, seborrea, úlceras de piel. queilitis,

MARIA LUCRECIA AUCHE
FARMACEUTICA M.N. 14891
...O - DIRECTORA TECNICA
...laboratorio ...

Dr. RUBEN I. SIROTA
M.N. 39573 M.P. 2[illegible]179
ESP. PSIQ. MED./PSIQUIATRIA

A.N.M.A.T. FOLIO 163 MESA DE ENTRADAS

Aparato Urogenital: Infección del tracto urinario, alteración de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, disuria, cálculos renales, nocturia, albuminuria nefritis, incontinencia urinaria, retención urinaria, urgencia urinaria, trastornos en la eyaculación, impotencia, epididimitis,. Hemorragia vaginal, hemorragia uterina, hipertrofia mamaria, metrorragia, enfermedad fibroquística

Organos de los Sentidos: ambliopía, tinnitus, sequedad ocular, alteración de la refracción, hemorragia ocular, sordera, glaucoma, parosmia, pérdida del sabor, trastornos del sabor.

Metabolismo: edema periférico, hiperglucemia, creatina fosfoquinasa elevada, gota, aumento de peso, hipoglucemia.

Sangre y Organos linfáticos: equimosis, anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, petequias.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Dado que no existe un tratamiento específico para el tratamiento de la sobredosis de Atorvastatina, en casos de una sobredosis, se deberá practicar tratamiento sintomático, instituyéndose las acciones de soporte que se requieran. Dado que Atorvastatina se une extensamente a las proteínas plasmáticas, no se debe utilizar hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los **Centros de Toxicología:**

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

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

INFORMACIÓN A LOS PACIENTES:

Los pacientes deben saber que tendrán que reportar inmediatamente cualquier dolor muscular inexplicable, calambres o debilidad muscular, particularmente si se acompaña de malestar o fiebre.

MODO DE CONSERVACIÓN:

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente entre 8° C y 30° C.

Vencimiento: 24 meses

Lote N°

PRESENTACIÓN:

Envases con 15-30-60 Y 100 comprimidos, siendo el último destinado a uso Hospitalario.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Elaborado en: Galicia 2652, Capital Federal

Comercializado y Distribuido por: Laboratorios MAR S.A. Av Gaona 3875, Capital Federal.

Director Técnico: Kearney Pablo Martín. Farmacéutico Matrícula N° 12595

MANTENER ESTA Y CUALQUIER MEDICACION FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MARIA LUCRECIA AUCHE
FARMACEUTICA M.N. 14891
DIRECTORA TECNICA

Dr. RUBEN I. SIROTA
M.N. 33773 M.P. 24479
ESP. PSIQ. MED./PSIQUIATRIA