



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

DISPOSICIÓN N°

0580

BUENOS AIRES, 28 ENE 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018293-12-1 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BETA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la presentación de venta tipo multiempaque o kit o pack ATEROCLAR DUO compuesto por las Especialidades Medicinales ATEROCLAR / ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATIN CALCICO), Forma farmacéutica y concentración: § COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg - 20 mg - 40 mg, Certificado N° 47.022 y CERCLEROL / EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 10 mg, Certificado N° 52.040.

Que los proyectos de prospectos presentados se adecuan a la normativa aplicable, Ley 16463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N° 5904/96 y 2349/97.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

9 3



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

DISPOSICIÓN N° **0589**

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 137 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. -Autorízase el cambio de prospectos presentado para la presentación de venta Multiempaque, Kit o Pack denominado ATEROCLAR DUO, propiedad de la firma LABORATORIOS BETA S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 43.

ARTICULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3044/05 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 15, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

4



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

DISPOSICIÓN N° **0589**

disposición y el que deberá agregarse a los Certificados Nros.: 47.022 y 52.040 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 al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-018293-12-1

DISPOSICION N°:

0589

js


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

9

5



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°....**0589**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.022 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BETA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/Genérico/s: ATEROCLAR / ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO), COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg - 20 mg - 40 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2521/98 tramitado por expediente N° 1-0047-0000-000465-98-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4220/07.-	Prospectos de fs. 2 a 43, corresponde desglosar de fs. 2 a 15.-

El presente sólo tiene valor anexo al certificado de Autorización antes mencionado. Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones



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

del REM a LABORATORIOS BETA S.A., titular del certificado de Autorización
Nº 47.022 en la Ciudad de Buenos Aires, a los 28 ENE 2013 días, del
mes

Expediente Nº 1-0047-0000-018293-12-1

DISPOSICION Nº **0589**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
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 Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0.589**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.040 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BETA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CERCLEROL / EZETIMIBE, COMPRIMIDOS 10 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1310/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-014898-04-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3044/05.-	Prospectos de fs. 2 a 43, corresponde desglosar de fs. 2 a 15.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS BETA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°

9



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

28 ENE 2013

52.040 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-018293-12-1

DISPOSICIÓN Nº

0 5 8 9'

js

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



PROYECTO DE PROSPECTO

ATEROCLAR DUO

EZETIMIBE - ATORVASTATIN

Comprimidos – Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULAS

ATEROCLAR DUO 10/10:

Cada comprimido de ezetimibe contiene:

Ezetimibe micronizado 10 mg

Lactosa, laurilsulfato de sodio, celulosa microcristalina y estearato de magnesio c.s.

Cada comprimido recubierto de atorvastatin contiene:

Atorvastatin cálcico 10,85 mg

(equivalente a 10 mg de atorvastatin)

Carbonato de calcio, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa, polisorbato 80, croscarmelosa sódica, ascorbato de sodio, estearato de magnesio, opadry c.s.

ATEROCLAR DUO 10/20:

Cada comprimido de ezetimibe contiene:

Ezetimibe micronizado 10 mg

Lactosa, laurilsulfato de sodio, celulosa microcristalina y estearato de magnesio c.s.

Cada comprimido recubierto de atorvastatin contiene:

Atorvastatin cálcico 21,70 mg

(equivalente a 20 mg de atorvastatin)

Carbonato de calcio, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa, polisorbato 80, croscarmelosa sódica, ascorbato de sodio, estearato de magnesio, opadry c.s.

ATEROCLAR DUO 10/40:

Cada comprimido de ezetimibe contiene:

Ezetimibe micronizado 10 mg

Lactosa, laurilsulfato de sodio, celulosa microcristalina y estearato de magnesio c.s.

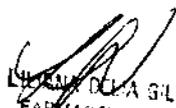
Cada comprimido recubierto de atorvastatin contiene:

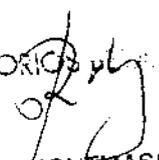
Atorvastatin cálcico 43,40 mg

(equivalente a 40 mg de atorvastatin)

Celulosa microcristalina, lactosa de compresión directa, croscarmelosa sódica, ascorbato de sodio, estearato de magnesio, opadry c.s.

ACCION TERAPEUTICA: LABORATORIOS DECA S.A.
Hipolipemiante.


LILIANA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35


LABORATORIOS DECA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145



0589

INDICACIONES

Hipercolesterolemia primaria

ATEROCLAR DUO está indicado como tratamiento adyuvante de la dieta para la reducción de los niveles elevados de colesterol total (CT), colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) y colesterol no HDL (no-HDL-C) y para el incremento del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o hiperlipidemia mixta.

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo)

ATEROCLAR DUO está indicado para la reducción de los niveles elevados de CT y LDL-C en pacientes con HFHo, como adyuvante de otros tratamientos (por ejemplo, aféresis de LDL), o en caso de que dichos tratamientos no estén disponibles.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción Farmacológica

Los ensayos clínicos demostraron que los niveles elevados de CT, LDL-C y Apo B, la principal proteína constitutiva de las LDL, promueven la aterosclerosis humana. Adicionalmente, la disminución de los niveles de HDL-C está asociada con el desarrollo de aterosclerosis. Los estudios epidemiológicos han establecido que la morbilidad y la mortalidad cardiovascular varían directamente con la concentración de CT y LDL-C e inversamente con los niveles de HDL-C. Al igual que las LDL, las lipoproteínas ricas en triglicéridos, incluyendo las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y los remanentes, también pueden promover la aterosclerosis.

El ezetimibe es una sustancia activa y potente por vía oral, con un mecanismo original de acción que difiere del de otras clases de compuestos reductores del colesterol. El ezetimibe se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol (y esteroides relacionados), dando lugar a una disminución de la llegada de colesterol intestinal al hígado. Esto determina una reducción en las reservas de colesterol hepático y un incremento en la depuración de colesterol de la sangre. El ezetimibe no aumenta la excreción de ácidos biliares (como los secuestrantes de ácidos biliares) y no inhibe la síntesis de colesterol en el hígado (como las estatinas). En una serie de estudios preclínicos realizados para determinar la selectividad del ezetimibe sobre la absorción del colesterol, el ezetimibe inhibió la absorción de ¹⁴C-colesterol sin producir efectos sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol y vitaminas liposolubles A y D.

El atorvastatin es un agente sintético que reduce los lípidos. Su acción farmacológica se explica por la inhibición competitiva y selectiva de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima que cataliza la conversión del HMG-CoA a mevalonato, paso precoz y limitante de la biosíntesis de colesterol, principalmente en el hígado. Tanto el atorvastatin como sus metabolitos son farmacológicamente activos.

El ezetimibe administrado junto con atorvastatin determina una disminución de los niveles de CT, LDL-C, Apo B y TG, y un incremento del HDL-C en los pacientes con hipercolesterolemia. La combinación de cada tratamiento administrado solo.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 38


FARMACIA MONTECARLO
SOLICITUD N° 10000



Farmacocinética

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas durante la coadministración de ezetimibe con atorvastatin.

Ezetimibe

Después de la administración oral, el ezetimibe se absorbe rápidamente y se une extensamente a un glucurónido fenólico (ezetimibe - glucurónido) farmacológicamente activo. La concentración plasmática máxima (C_{max}) promedio de ezetimibe-glucurónido se alcanza en el lapso de 1 a 2 horas y la de ezetimibe dentro de las 4 a 12 horas. La biodisponibilidad absoluta del ezetimibe no puede determinarse dado que el compuesto es virtualmente insoluble en el medio acuoso adecuado para inyección. La administración concomitante de alimentos (comidas ricas en grasas o no grasas) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de la droga, por lo que el ezetimibe puede administrarse con o sin los alimentos.

El ezetimibe y ezetimibe-glucurónido se ligan en un 99.7% y un 88% a 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente. Se metaboliza principalmente en el intestino delgado y en el hígado a través de la conjugación con glucurónido (una reacción fase II) con la subsecuente excreción biliar. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción fase I). El ezetimibe y ezetimibe-glucurónido son los principales compuestos detectados en el plasma y constituyen aproximadamente un 10 a 20% y un 80 a 90% del total de la droga en plasma, respectivamente.

Tanto el ezetimibe como ezetimibe-glucurónido se eliminan lentamente del plasma y evidencian una significativa recirculación hepática. La vida media del ezetimibe y ezetimibe-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

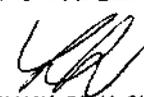
Con posterioridad a la administración de ¹⁴C-ezetimibe (20 mg) a sujetos sanos, el ezetimibe total dio cuenta de aproximadamente el 93% de la radiactividad total del plasma. Aproximadamente el 78% y el 11% de la radiactividad administrada se recuperó en heces y orina, respectivamente, tras un período de recolección de 10 días. Después de 48 horas, no se registraron niveles detectables de radiactividad en plasma.

Atorvastatin

El atorvastatin se absorbe rápidamente luego de su administración por vía oral, con un grado de absorción dosis dependiente. La concentración plasmática máxima ocurre en 1 a 2 horas. Posee una biodisponibilidad absoluta de alrededor del 14% y la disponibilidad sistémica de actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente el 30%, lo que es atribuible al clearance en la mucosa gastrointestinal y/o efecto de primer paso hepático. Si bien la comida disminuye tanto la velocidad como el grado de absorción en un 25% y un 9%, respectivamente, de acuerdo a la C_{max} y el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC), cuando se mide la reducción del colesterol LDL, ésta resulta similar cuando se lo administra con o sin comida. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatin 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 colesterol LDL no se vio afectada según haya sido el momento del día en el que se administró la droga.

El volumen medio de distribución del atorvastatin es de aproximadamente 381 litros. El atorvastatin se une en alto grado a las proteínas plasmáticas (≥ 98%). Estudios realizados en ratas indican que el atorvastatin se excreta en leche materna.

El atorvastatin es extensamente metabolizado a derivados hidroxilados y a varios productos de beta-oxidación. Gran parte de la actividad inhibitoria circulante de la HMG-CoA reductasa (aproximadamente 70%) es debida a la acción de los metabolitos farmacológicamente activos.

LABORATORIOS BETA S.A.

 LILIANA DELIA GIL
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA
 Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

 RODOLFO MONTMASSON
 APODERADO N° 19.145

Diversos estudios *in vitro* sugieren la importancia del citocromo P450 3A4 en el metabolismo del atorvastatin.

Luego de su biotransformación hepática y extrahepática, el atorvastatin y sus metabolitos sufren excreción biliar; sin embargo, no parece tener circuito enterohepático. La vida media de eliminación es de 14 horas, aunque la vida media de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de 20 a 30 horas, como consecuencia de la actividad de los metabolitos. Luego de su administración oral, menos del 2% de una dosis de atorvastatin se recupera en orina.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se encontraron diferencias farmacocinéticas con el ezetimibe entre adolescentes y adultos (tomando como base el ezetimibe total). No se dispone de datos farmacocinéticos de la población de niños de menos de 10 años. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes (9 a 17 años) está limitada a los pacientes con HFHo o sitosterolemia.

La seguridad y la eficacia del atorvastatin ha sido evaluada en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota. Los pacientes tratados con atorvastatin mostraron un perfil de eventos adversos generalmente similar al de pacientes tratados con placebo. No se han estudiado dosis superiores a 20 mg en esta población. Si bien los estudios son limitados, no se detectaron efectos sobre el crecimiento o la maduración sexual en los varones o sobre el ciclo menstrual en mujeres. El atorvastatin no ha sido estudiado en pacientes prepúberes o de menos de 10 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son aproximadamente el doble en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) en comparación con los jóvenes (18 a 45 años). La reducción del LDL-C y el perfil de seguridad son comparables en las personas de edad avanzada y en los sujetos jóvenes tratados con ezetimibe. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

Si bien las concentraciones plasmáticas de atorvastatin se encuentran aumentadas en sujetos sanos de 65 años o más (aproximadamente 40% para la $C_{m\acute{a}x}$ y 30% para el AUC) en comparación con los valores registrados en adultos más jóvenes, los efectos sobre los lípidos y las tasas de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fueron similares en los dos grupos etarios.

Insuficiencia hepática

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimibe, el área bajo la curva (AUC) promedio de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,7 veces en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje de Child-Pugh 5 a 6), en comparación con los sujetos sanos. En un estudio con dosis múltiples, en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntaje de Child-Pugh 7 a 9), el AUC promedio de ezetimibe total aumentó alrededor de 4 veces, en comparación con los sujetos sanos. No se requiere un ajuste de la dosis de ezetimibe en los pacientes con insuficiencia hepática leve, pero se recomienda no administrarlo a pacientes con disfunción hepática moderada a grave (puntaje de Child-Pugh > 9).

LABORATORIOS BETA S.A.


LICIANO DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASÓN
APODERADO N° 19.145



Los niveles plasmáticos del atorvastatin aumentan marcadamente en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica.

Insuficiencia renal

Luego de la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimibe a pacientes con enfermedad renal grave (n=8; clearance de creatinina promedio ≤ 30 mL/min), el AUC promedio del ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos (n=9). Este resultado no se considera clínicamente significativo, por lo que no es necesario un ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal.

La insuficiencia renal no tiene influencia sobre las concentraciones plasmáticas o sobre la acción reductora del colesterol LDL del atorvastatin. Debido a que la droga tiene un alto grado de unión a proteínas plasmáticas, es probable que la hemodiálisis no incremente la depuración de atorvastatin.

Sexo

Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son levemente superiores (<20%) en las mujeres que en los hombres. No obstante, la reducción del LDL-C y el perfil de seguridad resultaron comparables en los hombres y mujeres tratados con ezetimibe. Por lo tanto, no se requieren ajustes de la dosis vinculados al sexo.

Si bien se ha comunicado que los niveles plasmáticos de atorvastatin en mujeres son diferentes en comparación a los observados en hombres (aproximadamente 20% superiores para la $C_{m\acute{a}x}$ y 10% menores para el AUC), no se registraron diferencias clínicas significativas entre ambos sexos respecto a los efectos sobre los lípidos.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Los pacientes deben comenzar una dieta estándar para disminuir el colesterol antes de recibir tratamiento con ATEROCLAR® DUO y deben continuarla durante el mismo. La dosis debe ser individualizada de acuerdo al nivel basal de LDL-C, el objetivo recomendado de la terapia y la respuesta del paciente. Se recomienda tomar los comprimidos de ezetimibe y de atorvastatin juntos en cualquier momento del día, independientemente de las comidas.

El rango de dosis de ATEROCLAR DUO varía entre 10 mg de ezetimibe/10 mg de atorvastatin a 10 mg de ezetimibe/40 mg de atorvastatin. La dosis inicial recomendada es 10 mg de ezetimibe/10 mg de atorvastatin (1 comprimido de ATEROCLAR DUO 10/10) ó 10 mg de ezetimibe/20 mg de atorvastatin (un comprimido de ATEROCLAR DUO 10/20). En poblaciones especiales (pacientes que requieren una reducción del LDL-C superior al 55%) se puede comenzar con 10 mg de ezetimibe/40 mg de atorvastatin (1 comprimido de ATEROCLAR DUO 10/40). Luego de iniciar el tratamiento o ajustar la dosis, se deben volver a analizar los niveles de lípidos a las 2 a 4 semanas, y ajustar la dosis si es necesario.

Uso en pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de dosis en los pacientes de edad avanzada (ver **Poblaciones especiales**).

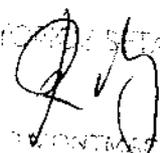
Uso en niños

La experiencia clínica con ezetimibe en pacientes pediátricos y adolescentes está limitada a pacientes con HFHo o sitosterolemia. No se dispone de datos clínicos en pacientes de menos de 10 años de edad.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.


LABORATORIOS BETA S.A.



El atorvastatin no ha sido estudiado en pacientes prepúberes o de menos de 10 años de edad. No se han estudiado dosis superiores a 20 mg en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota (ver **Poblaciones especiales**).

Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con ATEROCLAR DUO en niños de menos de 10 años de edad.

Uso en insuficiencia hepática

ATEROCLAR DUO no debe administrarse a pacientes con disfunción hepática moderada (puntaje de Child-Pugh 7 a 9) o grave (puntaje de Child-Pugh > 9), con hepatopatía alcohólica crónica, enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas (ver **Poblaciones especiales** y **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

Uso en insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver **Poblaciones especiales**).

Dosificación en pacientes que toman ciclosporina, claritromicina, itraconazol, o ciertos inhibidores de proteasas

En pacientes que toman ciclosporina o los inhibidores de la proteasa de HIV (tipranavir más ritonavir) o el inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C (telaprevir), la terapia con atorvastatin debe evitarse. En pacientes con HIV que toman lopinavir más ritonavir se debe tener precaución al prescribir atorvastatin y emplear la mínima dosis necesaria. En pacientes que toman claritromicina, itraconazol o en pacientes con HIV que toman fosamprenavir o una combinación de saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir o fosamprenavir más ritonavir, la terapia con atorvastatin debe limitarse a un máximo de 20 mg diarios y se recomienda una evaluación clínica adecuada para asegurar el empleo de la dosis más baja necesaria de atorvastatin. En pacientes con HIV que toman nelfinavir, la terapia con atorvastatin se debe limitar a un máximo de 40 mg diarios y se recomienda una evaluación clínica adecuada para asegurar el empleo de la dosis más baja necesaria de atorvastatin.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Embarazo. Lactancia. Mujeres en edad fértil que no utilicen un método contraceptivo adecuado. Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

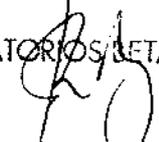
Antes de comenzar el tratamiento con ATEROCLAR DUO debe intentarse controlar la hipercolesterolemia con medidas tales como dieta adecuada, realización de ejercicio y reducción de peso en pacientes obesos.

Disfunción hepática

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, al igual que otras drogas hipolipemiantes, han sido asociados con anomalías de la función hepática. Ocurrieron elevaciones persistentes (> 3 veces el límite superior normal en 2 ó más ocasiones) de transaminasas séricas en 0,7% de los pacientes tratados con atorvastatin. La incidencia de estas anomalías fue 0,2%, 0,2%, 0,6%, y 2,3% con 10, 20, 40, y 80 mg, respectivamente. Las mismas no se asociaron en general con ictericia ni otros signos o síntomas. Estos valores se mantuvieron persistentes en menos del 1% de los pacientes que recibieron


 LIDIANA DELIA GIL
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA
 Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.


 RODOLFO MONTAÑEZ
 APODERADO



atorvastatin en los estudios clínicos, volviendo a los niveles de pretratamiento con la disminución de la dosis o la interrupción de la droga.

En estudios controlados se observaron elevaciones de las transaminasas (≥ 3 veces el límite superior normal [LSN]) en 1,3% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado de ezetimibe con una estatina y 0,4% de los pacientes que recibieron monoterapia con estatinas. Estas elevaciones de las transaminasas fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis, y retornaron al nivel basal luego de la interrupción de la terapia o con la continuación del tratamiento.

Deberán realizarse pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y repetirlas según está clínicamente indicado. Ha habido raros reportes de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que recibían estatinas, incluyendo atorvastatin. Si ocurre una alteración hepática seria con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con atorvastatin, se debe interrumpir inmediatamente la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa, no se debe reiniciar el tratamiento.

ATEROCLAR DUO deberá usarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o que hagan abuso de bebidas alcohólicas.

Trastornos musculoesqueléticos

Se han comunicado raros casos de rabdomiolisis con insuficiencia renal secundaria a mioglobulinuria con atorvastatin y con otras drogas de esta clase. También se han reportado casos de miopatía y rabdomiolisis en pacientes tratados con ezetimibe junto con una estatina.

El riesgo de toxicidad muscular aumenta con las dosis más altas de estatinas, edad avanzada (> 65 años), hipotiroidismo, insuficiencia renal y el uso concomitante de ciclosporina, derivados de ácido fibríco, eritromicina, claritromicina, el inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C telaprevir, combinaciones de inhibidores de la proteasa de HIV, incluyendo saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, tipranavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir y fosamprenavir más ritonavir, niacina o antifúngicos imidazólicos. Cuando se considere utilizar en forma conjunta atorvastatin con derivados del ácido fibríco, eritromicina, claritromicina, una combinación de saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir o fosamprenavir más ritonavir, antifúngicos azólicos, dosis modificadoras de lípidos de niacina, deberán evaluarse cuidadosamente los riesgos posibles frente a los beneficios potenciales, realizando un seguimiento estrecho de dichos pacientes en búsqueda de signos o síntomas de miopatía, especialmente durante los primeros meses de terapia y durante cualquier período en el que se aumente la dosis de alguna de las drogas.

Debe considerarse la realización de determinaciones de CPK en forma periódica en tales situaciones, aunque no existe seguridad de que el monitoreo prevenga la aparición de miopatía severa.

Se deberá descartar una miopatía en caso de dolor muscular (mialgias difusas) o debilidad muscular con aumento de la creatinfosfoquinasa > 10 veces el límite superior normal. Los pacientes deberán ser advertidos de comunicar cualquier dolor o debilidad muscular sin causa aparente, en particular si se acompañan de malestar general o fiebre.

En ensayos clínicos, la incidencia de elevaciones de la CPK por encima de 10 veces el LSN fue 0,1% en pacientes tratados con ezetimibe más una estatina, y 0,4% en pacientes tratados con una estatina sola.

El tratamiento con ATEROCLAR DUO debe interrumpirse o suspenderse temporariamente en cualquier paciente con un cuadro agudo que sugiera miopatía o


 LIDIANA DELIA GIL
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TECNICA
 Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 3F


 LABORATORIOS BELLA S.A.

RODOLFO MONTT NASSON
 ABONADO N° 1111



que tenga un factor predisponente para el desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis (por ej.: infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, alteraciones metabólicas, endocrinas o electrolíticas severas y crisis convulsivas no controladas).

No se recomienda la coadministración de ATEROCLAR DUO y fibratos.

Función endocrina

Se han reportado aumento de la HbA1c y de la glucemia en ayunas con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo atorvastatin.

Las estatinas interfieren la síntesis de colesterol y teóricamente podrían afectar la producción de esteroides suprarrenales o gonadales. Los estudios clínicos muestran que el atorvastatin no reduce la concentración plasmática basal de cortisol ni altera la reserva suprarrenal. Se debe tener precaución si se administra una estatina en forma concomitante con drogas que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

Uso en pacientes con accidente cerebrovascular (ACV) hemorrágico o isquemia cerebral transitoria recientes

En un análisis *post-hoc* de un estudio en el que se administró atorvastatin en dosis de 80 mg/día a pacientes sin enfermedad coronaria que habían sufrido un ACV hemorrágico o una isquemia cerebral transitoria durante los 6 meses previos se encontró una mayor incidencia de ACV hemorrágico con atorvastatin en comparación con placebo.

Interacciones medicamentosas

No se ha establecido la seguridad y eficacia del ezetimibe administrado en combinación con fibratos.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con atorvastatin aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, derivados del ácido fibrico, dosis modificadoras de lípidos de niacina, o inhibidores potentes de CYP 3A4 (por ej.: claritromicina, inhibidores de la proteasa de HIV e itraconazol).

Antiácidos

La administración concomitante de antiácidos disminuyó la velocidad de absorción del ezetimibe, pero no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad del mismo. Este descenso en la velocidad de absorción no se considera clínicamente significativo.

La administración conjunta de atorvastatin con suspensiones orales de antiácidos que contienen hidróxidos de magnesio y aluminio, disminuye las concentraciones plasmáticas de atorvastatin en aproximadamente un 35%; sin embargo la reducción del colesterol LDL no se ve alterada.

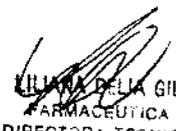
Colestiramina y Colestipol

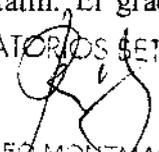
La administración concomitante disminuyó el AUC promedio de ezetimibe total (ezetimibe + ezetimibe-glucurónido) aproximadamente un 55%. El incremento en la reducción del LDL-C derivado de agregar ezetimibe a la colestiramina puede verse reducido por esta interacción.

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatin son más bajas (aproximadamente 25%) cuando se administra conjuntamente con colestipol. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos son mayores que cuando se administra cada droga por separado.

Inhibidores potentes de CYP 3A4

La administración concomitante de atorvastatin con inhibidores potentes de CYP 3A4 puede llevar al aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatin. El grado de

LABORATORIOS BETA S.A.

 LILIANA DELLA GIL
 FARMACEÚTICA
 DIRECTORA TÉCNICA
 Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 36

LABORATORIOS BETA S.A.

 RODOLFO MONTMASSON
 APODERADO N° 19.145

0589



interacción y la potenciación del efecto dependen de la variabilidad del efecto sobre CYP 3A4.

Claritromicina

El AUC de atorvastatin aumentó significativamente con la administración concomitante de 80 mg junto con 500 mg dos veces al día de claritromicina. Por lo tanto, en pacientes que toman claritromicina, se debe tener precaución cuando la dosis de atorvastatin excede 20 mg.

Combinaciones de inhibidores de proteasas

El AUC de atorvastatin aumentó significativamente con la administración concomitante con varias combinaciones de inhibidores de la proteasa de HIV, así como con el inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C telaprevir, en comparación con la administración de atorvastatin solo (ver **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**).

Itraconazol

El AUC de atorvastatin aumentó significativamente con la administración concomitante de 40 mg de atorvastatin junto con 200 mg de itraconazol; por lo tanto, se debe tener precaución cuando la dosis de atorvastatin excede 20 mg (ver **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**).

Jugo de pomelo

El jugo de pomelo contiene uno o más componentes que inhiben a CYP 3A4 y pueden aumentar la concentración plasmática de atorvastatin, especialmente con el consumo excesivo de jugo de pomelo (> 1,2 litros diarios).

Ciclosporina

El atorvastatin y sus metabolitos son sustratos del transportador OATP1B1. Los inhibidores de OATP1B1 (como ciclosporina) pueden aumentar la biodisponibilidad de atorvastatin. El AUC de atorvastatin aumentó significativamente con la administración concomitante de 10 mg de atorvastatin y 5,2 mg/kg/día de ciclosporina en comparación con la administración de atorvastatin solo. La administración concomitante de atorvastatin y ciclosporina debe ser evitada (ver **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**).

Digoxina

La administración conjunta de dosis múltiples de atorvastatin y digoxina aumentaron las concentraciones plasmáticas de estado estable de digoxina un 20%; por lo tanto, los pacientes en tratamiento con digoxina deberán ser monitoreados.

Gemfibrozil y otros fibratos

Debido al aumento del riesgo de miopatía/rabdomiolisis cuando se administran conjuntamente inhibidores de la HMG-CoA reductasa y gemfibrozil, la administración concomitante de atorvastatin y gemfibrozil debe evitarse. Dado que se sabe que el riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa aumenta con la administración concomitante de otros fibratos, atorvastatin debe ser usado con precaución junto con otros fibratos. La combinación con fenofibrato incrementa la exposición a ezetimibe.

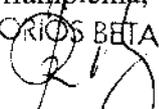
Niacina

El riesgo de efectos a nivel del músculo esquelético puede aumentar cuando se usa atorvastatin junto con niacina; se debe considerar reducir la dosis de atorvastatin.

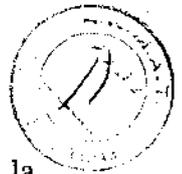
Rifampicina y otros inductores del citocromo P450 3A4

La administración concomitante de atorvastatin con inductores del citocromo P450 3A4 (por ej.: efavirenz, rifampicina) puede llevar a reducciones variables de la concentración plasmática de atorvastatin. Debido al mecanismo dual de interacción de la rifampicina, se


LIDIA DELA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9969 - Libro B - Folio 35


LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.125

0589



recomienda la administración simultánea de atorvastatin y rifampicina, ya que la administración más tarde de atorvastatin luego de la administración de rifampicina ha sido asociada con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatin.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatin con anticonceptivos que contienen noretindrona y etinilestradiol aumentaron los valores de AUC para estas dos hormonas en aproximadamente 30% y 20%, respectivamente. Estos incrementos deben ser considerados cuando se selecciona un anticonceptivo oral para una mujer que vaya a recibir atorvastatin.

El ezetimibe no tuvo efectos sobre la farmacocinética de anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel).

Warfarina

El atorvastatin no tiene efecto clínicamente significativo sobre el tiempo de protrombina cuando se lo administra a pacientes que están recibiendo tratamiento crónico con warfarina.

Colchicina

Se han reportado casos de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, con la administración concomitante de atorvastatin y colchicina, por lo que se debe tener precaución con esta combinación.

Otros tratamientos concomitantes

El ezetimibe no tuvo efectos sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipizida, tolbutamida, midazolam o warfarina durante la coadministración de las drogas. La administración concomitante de cimetidina con ezetimibe no tuvo efectos sobre la biodisponibilidad del ezetimibe.

En los estudios preclínicos se ha demostrado que el ezetimibe no induce el sistema de enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el ezetimibe y las drogas que son metabolizadas por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o N-acetiltransferasa.

En estudios clínicos, el atorvastatin fue utilizado conjuntamente con agentes antihipertensivos y tratamiento de reemplazo estrogénico sin evidencias clínicas de interacciones significativas.

Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad y desarrollo

El ezetimibe no resultó carcinogénico en estudios de dos años de duración realizados en ratones y ratas. En una serie de pruebas *in vivo* e *in vitro* el ezetimibe no resultó genotóxico. Las combinaciones de ezetimibe con atorvastatina, simvastatina, pravastatina o lovastatina no demostraron genotoxicidad en una serie de ensayos *in vivo* e *in vitro*. El ezetimibe no afectó la fertilidad de las ratas machos o hembras, no fue teratogénico en ratas ni en conejos y no afectó el desarrollo prenatal ni posnatal. La administración concomitante de ezetimibe y estatinas no fue teratogénica en ratas. En conejas preñadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas (fusión esternal, fusión de las vértebras caudales, reducción en el número de vértebras caudales) cuando el ezetimibe (1000 mg/kg: = ≥ 146 veces la exposición humana a 10 mg diarios, en base al AUC_{0-24h} de ezetimibe total) se administró en combinación con lovastatina (2.5 y 25 mg/kg), simvastatina (5 y 10 mg/kg), pravastatina (25 y 50 mg/kg) o atorvastatina (5, 25 y 50 mg/kg).

El atorvastatin no demostró potencial mutagénico o clastogénico en cuatro pruebas *in vitro* con o 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 *Salmonella typhimurium* de hámsters chinos. El atorvastatin


LIDIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

0 5 8 9



no produjo incrementos significativos en aberraciones cromosómicas en el ensayo *in vitro* con células de pulmón de hámsters chinos, en tanto que el test *in vivo* de micronúcleos en ratones dio resultados negativos.

En un estudio de carcinogenicidad en ratas con dosis de 10, 30, y 100 mg/kg/día, se encontraron dos raros tumores en músculo en las hembras que recibieron dosis altas de atorvastatin: en una un rhabdomyosarcoma, y en la otra un fibrosarcoma. Estas dosis representan, de acuerdo al valor de AUC (0-24), alrededor de 16 veces la exposición humana promedio con una dosis oral de 80 mg. En un estudio de 2 años en ratones, la incidencia de adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras fue mayor cuando se usaron dosis elevadas de atorvastatin. Estos hallazgos ocurrieron con valores de AUC (0-24) plasmática que representan aproximadamente 6 veces la exposición humana promedio con una dosis oral de 80 mg.

No se observaron cambios en la fertilidad en ratas a las que se les administraron dosis de atorvastatin de hasta 175 mg/kg/día (15 veces la exposición humana). El atorvastatin 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.

Uso durante el embarazo

Embarazo Categoría X

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición al ezetimibe durante el embarazo. Cuando el ezetimibe se administró en combinación con lovastatina, simvastatina, pravastatina o atorvastatina, no se observaron efectos teratogénicos en los estudios de desarrollo embrionario-fetal en ratas gestantes. En conejas preñadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas. El atorvastatin está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver **CONTRAINDICACIONES**). Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados. Ha habido raros informes de anomalías congénitas luego de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El atorvastatin puede ser administrado a 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

No se conoce si el atorvastatin se excreta en la leche materna en humanos. Los estudios en ratas han demostrado que el ezetimibe se excreta en la leche. Se desconoce si la droga se excreta en la leche humana. A causa del potencial de reacciones adversas en niños en período de alimentación con leche materna, las mujeres que reciben ATEROCLAR DUO no deben amamantar (ver **CONTRAINDICACIONES**).

REACCIONES ADVERSAS

Ezetimibe

Los estudios clínicos de 8 a 14 semanas de duración, en los cuales se administró ezetimibe en dosis de 10 mg diarios, solo o en combinación con una estatina, a 3366 pacientes, demostraron que: el ezetimibe fue por lo general bien tolerado, las reacciones adversas usualmente fueron leves y transitorias, la incidencia global de efectos secundarios reportada con ezetimibe fue similar a la comunicada con placebo, y la tasa de interrupción de la terapia debida a experiencias adversas fue comparable entre el ezetimibe y placebo.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


DOLFO MONTINASSON
APODERADO N° 19 145



Las siguientes reacciones adversas comunes ($\geq 1/100$, $<1/10$) vinculadas a la droga se informaron en los pacientes que recibieron tratamiento con ezetimibe administrado solo (n=1691) o en combinación con una estatina (n=1675).

Ezetimibe administrado como droga única: cefalea, dolor abdominal, diarrea.

Ezetimibe co-administrado con una estatina: cefalea, fatiga, dolor abdominal, constipación, diarrea, flatulencia, náuseas, incremento de ALT (TGP), incremento de AST (TGO), mialgia.

Valores de laboratorio: En estudios clínicos controlados de monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT y/o AST ≥ 3 X LSN, consecutivas) fue similar entre ezetimibe (0.5%) y placebo (0.4%). En los ensayos de administración concomitante, la incidencia fue del 1.2% en los pacientes tratados con ezetimibe en combinación con una estatina y del 0.4% en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones por lo general fueron asintomáticas, no se asociaron con colestasis y retornaron a los valores basales después de interrumpido el tratamiento o bien con la continuación del mismo (ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

Los aumentos clínicamente importantes de CPK (≥ 10 X LSN) en los pacientes tratados con ezetimibe administrado solo o en combinación con una estatina, fueron similares a las elevaciones observadas con placebo o estatina cuando se administraron solos, respectivamente.

Las siguientes experiencias adversas han sido informadas luego de la salida a la venta, independientemente de la evaluación de causalidad: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedema, rash y urticaria), artralgia, mialgia, elevación de CPK, miopatía/rabdomiolisis (muy rara), rash bulloso (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica), elevación de transaminasas hepáticas, fatiga, ruptura tendinosa, trombocitopenia, pancreatitis, náuseas, coleditiasis y colecistitis.

Atorvastatin

El atorvastatin es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas han sido usualmente leves y transitorias. En los ensayos clínicos controlados, menos del 2% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos atribuibles al atorvastatin. Los eventos adversos aparentemente relacionados con el atorvastatin más frecuentes fueron constipación, flatulencia, dispepsia, y dolor abdominal. En un estudio que involucró 10305 participantes tratados con 10 mg diarios de atorvastatin o placebo, el perfil de seguridad y tolerancia del grupo tratado con atorvastatin fue comparable con el grupo tratado con placebo durante una mediana de seguimiento de 3,3 años.

Los siguientes eventos adversos fueron informados (sin evaluación de la causa), durante los estudios clínicos de atorvastatin. Los eventos con (*) ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes y los demás en $< 2\%$.

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

Aparato digestivo: náuseas*, gastroenteritis, pruebas de función hepática anormales, colitis, vómitos, gastritis, boca seca, hemorragia rectal, esofagitis, eructos, glositis, ulceración de la boca, anorexia, aumento del apetito, estomatitis, dolor biliar, queilitis, úlcera duodenal, disfagia, enteritis, melena, hemorragia gingival, úlcera gástrica, tenesmo, estomatitis ulcerativa, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática.

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

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35


LABORATORIOS BETA S.A.
JULIO MONTMASSON
APODERADO N° 19 145



Sistema nervioso: insomnio*, mareos*, parestesias, somnolencia, amnesia, sueños anormales, disminución de la libido, inestabilidad emocional, incoordinación, neuropatía periférica, tortícolis, parálisis facial, hiperkinesia, depresión, hipoestesia, hipertonia.

Aparato musculoesquelético: artritis*, calambres en las piernas, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contractura tendinosa, miositis.

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

Aparato urogenital: infección del tracto urinario*, aumento de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, litiasis renal, nocturia, epididimitis, mama fibroquistica, menorragia, albuminuria, agrandamiento de las mamas, nefritis, incontinencia urinaria, retención urinaria, eyaculación anormal.

Organos de los sentidos: ambliopía, acúfenos, sequedad de la conjuntiva, alteraciones de la refracción, hemorragia ocular, sordera, glaucoma, parosmia, pérdida del gusto, disgeusia.

Aparato cardiovascular: palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, hipotensión postural, flebitis, arritmia, angina de pecho, hipertensión.

Alteraciones metabólicas y nutricionales: edema periférico*, hiperglucemia, aumento de la creatinfosfoquinasa, gota, aumento de peso, hipoglucemia.

Sangre y sistema linfático: equimosis, anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, petequias. Durante la comercialización de atorvastatin se han informado eventos adversos no listados precedentemente los cuales, sin tener en cuenta la asignación causal, incluyen los siguientes: anafilaxia, edema angioneurótico, exantemas bullosos (incluso eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica), rbdomiolisis, fatiga, ruptura tendinosa, insuficiencia hepática fatal y no fatal, mareos, depresión, neuropatía periférica, y pancreatitis. Ha habido raros reportes asociados con todas las estatinas de alteraciones cognitivas (por ejemplo, pérdida de memoria, amnesia, confusión); por lo general no han sido serios, y reversibles con la interrupción del tratamiento, con tiempos variables hasta el comienzo de los síntomas (1 día hasta años) y su resolución (mediana de 3 semanas).

SOBREDOSIFICACION

No se conoce un tratamiento específico en caso de una sobredosis. El paciente deberá ser tratado en forma sintomática y de acuerdo a su condición clínica, podrán instituirse medidas de rescate (vómito provocado, lavado gástrico) o de soporte. Debido a la extensa unión a proteínas plasmáticas, no se sugiere utilizar hemodiálisis para facilitar la eliminación del atorvastatin.

Ante una sobredosificación, consultar al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros Toxicológicos:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel: (0221) 451-5555.

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

0589



PRESENTACIONES

ATEROCLAR DUO 10/10: envases con 15 ó 30 comprimidos con 10 mg de ezetimibe y 15 ó 30 comprimidos recubiertos con 10 mg de atorvastatin.

ATEROCLAR DUO 10/20: envases con 15 ó 30 comprimidos con 10 mg de ezetimibe y 15 ó 30 comprimidos recubiertos con 20 mg de atorvastatin.

ATEROCLAR DUO: 10/40: envases con 15 ó 30 comprimidos con 10 mg de ezetimibe y 15 ó 30 comprimidos recubiertos con 40 mg de atorvastatin.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Mantener el envase cerrado y protegido de la luz a temperaturas por debajo de los 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIOS BETA S.A.

Avda. San Juan 2266 (C1232AAR) – CABA.

Directora técnica: Liliana D. Gil – Farmacéutica.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

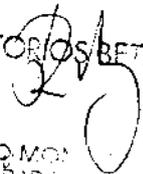
Certificados N°: 47.022 y 52.040.

Fecha de la última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9963 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MON
APODERADO