



"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

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

DISPOSICIÓN N° 0985

BUENOS AIRES, 05 FEB 2014

VISTO el Expediente n° 1-47-23792/12-5 del Registro de esta Administración Nacional ; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada LIPIFEN / ATORVASTATINA CÁLCICA TRIHIDRATO (EQUIVALENTE A ATÓRVASTATINA), Certificado n° 47.174.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos a tomado la intervención de su competencia.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Handwritten signature and initials



"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

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

DISPOSICIÓN Nº

0985

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos nº 1.490/92 y nº 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. para la especialidad medicinal que se denominará, LIPIFEN la nueva concentración de ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 43,3 MG (EQUIVALENTE A ATORVASTATINA 40 MG), para la forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, según datos característicos que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integral de la presente Disposición.

ARTICULO 2º. - Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado Nº 47.174 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos y prospectos obrantes



"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

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

DISPOSICIÓN N°

0'9'8'5

de fojas 206 A 259.

ARTICULO 4°.- Inscribáse la/s nueva/s concentración/nes autorizada/s en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.


ARTICULO 5°. - Anótese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Dirección de Gestión de Información Técnica para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original. Publíquese en el Boletín Informativo; cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente n° 1-47-23792/12-5

DISPOSICIÓN N°

a.z.

0'9'8'5


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0985**....., a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.174, y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A. la/s nueva/s concentración/nes cuyos datos a continuación se detallan:

- NOMBRE COMERCIAL: LIPIFEN
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: ATORVASTATINA CÁLCICA TRIHIDRATO (EQUIVALENTE A ATORVASTATINA)
- FORMA FARMACÉUTICA: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
- CONCENTRACIÓN: ATORVASTATINA CÁLCICA TRIHIDRATO 43,3 MG (EQUIVALENTE A ATORVASTATINA 40 MG)
- EXCIPIENTES: CARBONATO DE CALCIO 90% 93,2 MG, CROSCARMELOSA SÓDICA 18,2 MG, CELLACTOSA 427,1 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 6,2 MG, OPADRY BLANCO 28 MG.
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: BLISTER AL /AL; CONTENIENDO 10, 30 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES; CONSERVACIÓN AL ABRIGO DE LA LUZ Y HUMEDAD, A TEMPERATURA AMBIENTE 15 – 30° C.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA.

[Handwritten signature]
A



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

- LUGAR DE ELABORACIÓN: MONTE VERDE S.A.: RUTA NACIONAL N° 40
KM. 155 ENTRE CALLES 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN
- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal n° 3743/98.
- Expediente trámite de autorización n° 13814/97-0.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MONTE VERDE S.A. , Certificado de Autorización n° 47.174 , en la Ciudad de Buenos Aires, **05 FEB 2014**

Expediente n° 1-47-23792/12-5

DISPOSICIÓN N°

a.z.

0985


DR. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE ROTULO



LIPIFEN
ATORVASTATINA 40 mg
Comprimidos recubiertos

0985

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO: Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

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

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CERTIFICADO N°: 47.174

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 Km 155 entre 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Prov. San Juan (MONTE VERDE S.A.).

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 Km 155 entre 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Prov. San Juan (MONTE VERDE S.A.).

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 30 y 90 comprimidos recubiertos.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

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

PROYECTO DE ROTULO

LIPIFEN
ATORVASTATINA 40 mg
Comprimidos recubiertos



0985

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO: Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

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

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CERTIFICADO N°: 47.174

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 Km 155 entre 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Prov. San Juan (MONTE VERDE S.A.).

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 Km 155 entre 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Prov. San Juan (MONTE VERDE S.A.).

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 30 y 90 comprimidos recubiertos.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
A PODERADA

PROYECTO DE ROTULO



LIPIFEN
ATORVASTATINA 40 mg 0 9 8 5
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO: Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

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

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CERTIFICADO N°: 47.174

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 Km 155 entre 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Prov. San Juan (MONTE VERDE S.A.).

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 Km 155 entre 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Prov. San Juan (MONTE VERDE S.A.).

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 30 y 90 comprimidos recubiertos.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

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

PROYECTO DE PROSPECTO



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

0985

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

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

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

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

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Código ATC: C10A A05


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

09851



Atorvastatina inhibe en forma selectiva la HMG-CoA reductasa, la enzima que convierte 30 hidroxil-3-metil-glutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de esteroides, incluyendo el colesterol. El colesterol y los triglicéridos circulan en el flujo sanguíneo como parte de conjuntos de lipoproteínas. Por ultracentrifugado, estos conjuntos se separan en fracciones de HDL (lipoproteínas de alta densidad), IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), LDL (lipoproteínas de baja densidad) y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Los triglicéridos (TG) y el colesterol en el hígado son incorporados en las VLDL y liberados en el plasma para su transferencia a los tejidos periféricos. La LDL se forma de la VLDL y es catabolizada primariamente a través del receptor LDL de alta afinidad. Estudios clínicos y patológicos demuestran que elevados niveles plasmáticos del colesterol total (C-total), LDL-colesterol (LDL-C), y apolipoproteína B (apo B) promueven la aterosclerosis humana y son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, mientras que los niveles de HDL-C incrementados están asociados con una disminución del riesgo cardiovascular.

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

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

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

FARMACOCINÉTICA:

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


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


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

Absorción:

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

Distribución:

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

Metabolismo:

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

Excreción:

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

Poblaciones especiales:

Geriatrica: las concentraciones de atorvastatina en plasma son mayores en gerontes sanos (edad mayor o igual a 65 años) que en los adultos jóvenes (aprox. un 40% para C_{max} y un 30% para AUC). La reducción LDL-C es

comparable con la observada en poblaciones de pacientes jóvenes a quienes se administró igual dosis de atorvastatina.

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

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

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

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

INDICACIONES:

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

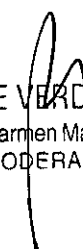
- LIPIFEN (Atorvastatina) está también indicado para reducir el Colesterol total y LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como adyuvante a otros tratamientos de reducción de lípidos (ej., plasmaferesis LDL) o si tales tratamientos no se encuentran disponibles.

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

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



MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. nac. 14143
DNI 22.539.728



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

POSOLOGÍA. DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

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

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

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

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

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

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

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

- Hipercolesterolemia familiar homocigota:

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


- Hipercolesterolemia familiar heterocigota:

La dosis inicial es de 10 mg de atorvastatina al día. Las dosis deben determinarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con una resina ligadora de ácidos biliares.

- Prevención de la enfermedad cardiovascular:

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


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


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

- Tratamiento concomitante:

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

0985

- Dosis en pacientes con insuficiencia renal:

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

- Pacientes con insuficiencia hepática:

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

Ancianos:

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

Niños y adolescentes:

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

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

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

CONTRAINDICACIONES:

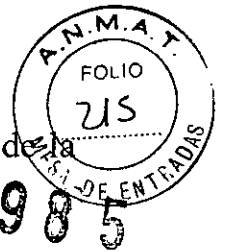
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad.
- Miopatía.
- Embarazo, lactancia y en mujeres en edad fértil que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

ADVERTENCIAS:

Efectos hepáticos

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

tres veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o interrupción del tratamiento con atorvastatina.



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

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

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

Efectos en el músculo esquelético

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatinfosfokinasa (CPK) (más de diez veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemias y mioglobinuria que pueden causar insuficiencia renal.

Previamente al tratamiento

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

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

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

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABISAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14 43
DNI: ---/28

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



Determinación de la creatinfosfokinasa (CPK)

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

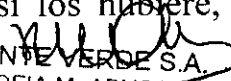
Durante el tratamiento

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

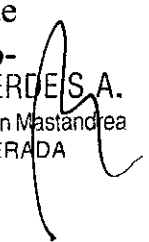
El riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando atorvastatina se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos que pueden incrementar la concentración plasmática de atorvastatina como: ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, niacina, gemfibrozil, otros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

Función endocrina:

Los inhibidores del HMG-CoA reductasa interfieren con la síntesis de colesterol y, teóricamente, pueden atenuar la producción de esteroides adrenales y/o gonadales. Estudios clínicos han demostrado que atorvastatina no reduce la concentración de cortisol en plasma basal o deteriora la reserva adrenal. Los efectos de los inhibidores de la reductasas HMG-CoA sobre la fertilidad masculina no han sido estudiados en un número adecuado de pacientes. Se desconocen los efectos, si los hubiere, sobre el eje pituitario-


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

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



gonadal en mujeres durante la premenopausia. Se debe prestar atención si se administra en forma concomitante un inhibidor de la reductasa HMG-CoA con drogas que pueden disminuir los niveles o actividad de las hormonas esteroideas endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

0985

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

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

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

PRECAUCIONES:

Generales:

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

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

INTERACCIONES:

Durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa el riesgo de miopatía aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, fibratos, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa de VIH o niacina y en raras ocasiones se ha producido rhabdomiolisis con insuficiencia renal secundaria a mioglobinuria. Por tanto, se deben valorar cuidadosamente los posibles beneficios y el riesgo que conlleva el tratamiento conjunto. Cuando la administración concomitante de estas sustancias y atorvastatina sea necesaria, se debe considerar cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento. Se recomienda una dosis inicial de atorvastatina más baja para los pacientes que están en tratamiento concomitante con productos que aumenten la concentración plasmática de atorvastatina. Durante la administración de ciclosporina, claritromicina e itraconazol, se recomienda utilizar la dosis más baja disponible estos pacientes deben llevar un seguimiento clínico cuando sea apropiado.

Inhibidores del citocromo P450 3A4

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


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

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



medicamentos porque puede llevar a elevaciones de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Inhibidores de los transportadores

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

Eritromicina, claritromicina

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

Itraconazol

La administración concomitante de 20 a 40 mg de atorvastatina y 200 mg de itraconazol diarios produjo un aumento de 1,5-2,3 veces en la exposición a atorvastatina. En los casos en los que la administración conjunta de itraconazol y atorvastatina sea necesaria, se recomiendan las dosis de mantenimiento de atorvastatina más bajas. En dosis que excedan los 40 mg, se recomienda un adecuado seguimiento del paciente. Los pacientes que normalmente necesiten 80 mg de atorvastatina deberían reducir su dosis durante el tratamiento concomitante de itraconazol, o alternativamente (para tratamientos de corta duración con este medicamento antifúngico), se puede considerar una suspensión temporal del tratamiento con atorvastatina.

Inhibidores de la proteasa


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

Clorhidrato de diltiazem

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

Ezetimibe

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


MONTE VERDE S.A.
SOCIETÀ A RESPONSABILITÀ LIMITATA
Co-Direttore Unica
Mat. Nec. 143
DNI 27.728


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

0985



Jugo de pomelo

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

Inductores del citocromo P450 3A4

La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo efavirenz, rifampicina, fenitoína o hierba de San Juan) puede reducir las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), no se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Verapamilo y amiodarona

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

Otros tratamientos concomitantes.

Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco

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

Digoxina

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

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastardrea
APODERADA

estradiol. Al seleccionar la dosis de un anticonceptivo oral, debe considerarse este aumento de las concentraciones.

0985

Colestipol

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (aproximadamente un 25%) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los medicamentos se administraron por separado.

Antiácidos

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

Warfarina

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

Fenazona

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

Cimetidina

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

Amlodipina

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

Otras interacciones

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

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:

En un estudio sobre carcinogenicidad realizado por un lapso de 2 años en ratas a dosis de 10, 30 y 100 mg/kg/día, se encontraron dos tumores raros en el músculo en hembras tratadas con altas dosis: en una, un rhabdomyosarcoma y, en la otra, un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor AUC (0-24) en plasma de aproximadamente 16 veces la exposición media de la droga en plasma de humanos después de una dosis oral de 80 mg.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
ΔPODERADA

Un estudio sobre carcinogenicidad realizado durante 2 años en ratones a quienes se les administró 100, 200 ó 400 mg/kg/día se observó un aumento significativo en adenomas hepáticos en machos tratados con altas dosis y carcinomas hepáticos en hembras tratadas con altas dosis. Estos descubrimientos ocurrieron en los valores AUC (0-24) en plasma de aproximadamente 6 veces la exposición media de la droga en plasma en humanos después de una dosis oral de 80 mg. 985

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

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

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

Embarazo y Lactancia:

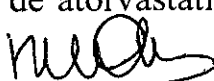
Debido a la cronicidad de la aterosclerosis, la discontinuación de las drogas reductoras de lípidos durante el embarazo tiene un escaso efecto a largo plazo. Por otra parte, el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son componentes esenciales para el desarrollo del feto (incluyendo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

ATORVASTATINA DEBE ADMINISTRARSE A MUJERES EN EDAD FERTIL SOLO CUANDO DICHAS PACIENTES TIENEN POCAS POSIBILIDADES DE CONCEBIR Y HAN SIDO INFORMADAS SOBRE LOS POTENCIALES RIESGOS. Si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento con esta droga, se debe discontinuar la misma y advertirle sobre el riesgo potencial para el feto.

Embarazo: Categoría X de la FDA.

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

En los estudios en animales se ha evidenciado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden influir en el desarrollo de los embriones o fetos. Durante la exposición de las madres a dosis de atorvastatina superiores a 20mg/kg/día


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.72


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
ABONERADA



(exposición clínica sistémica) se retrasó el desarrollo de las camadas y redujo la supervivencia post-natal en ratas.

0985

Lactancia:

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

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

Uso Pediátrico:

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

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

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

Uso Geriátrico:

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

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

REACCIONES ADVERSAS:

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


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


La frecuencia estimada para los acontecimientos es según el siguiente criterio: frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$).


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


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

Reacciones adversas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		trombocitopenia		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	dolor de cabeza, mareos, parestesias, hipoestesia.	neuropatía periférica		alteración del gusto
<i>Trastornos oculares</i>				alteración visual
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>		tinnitus.		pérdida de audición
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea.	anorexia, vómitos.		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	erupción cutánea, prurito.	urticaria.		edema angioneurótico, erupción ampollosa (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica).
<i>Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	mialgias, artralgias, dolor de espalda.	miopatía,	miositis, rabdomiolisis, calambres musculares.	ruptura tendinosa
<i>Trastornos endocrinos</i>		alopecia, hiperglucemia, hipoglucemia, pancreatitis		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga.	malestar, aumento de peso.		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	reacciones alérgicas			anafilaxia
<i>Trastornos hepato-biliares</i>			hepatitis, ictericia colestática.	insuficiencia hepática
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		impotencia		ginecomastia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	insomnio.	amnesia.		


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

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



Exploraciones complementarias

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

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

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

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666
(011) 4962-2247**

**HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648
(011) 4658-7777**

CONSERVACIÓN:

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

PRESENTACIÓN:

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CERTIFICADO N°: 47.174

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

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



LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 Km 155 entre 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Prov. San Juan (MONTE VERDE S.A.).

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

0985

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 Km 155 entre 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Prov. San Juan (MONTE VERDE S.A.).

Fecha de última revisión:

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
ABONERADA



PROYECTO DE PROSPECTO

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

0985

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

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

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

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

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Código ATC: C10A A05


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


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



CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Atorvastatina inhibe en forma selectiva la HMG-CoA reductasa, la enzima que convierte 30 hidroxil-3-metil-glutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de esteroides, incluyendo el colesterol. El colesterol y los triglicéridos circulan en el flujo sanguíneo como parte de conjuntos de lipoproteínas. Por ultracentrifugado, estos conjuntos se separan en fracciones de HDL (lipoproteínas de alta densidad), IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), LDL (lipoproteínas de baja densidad) y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Los triglicéridos (TG) y el colesterol en el hígado son incorporados en las VLDL y liberados en el plasma para su transferencia a los tejidos periféricos. La LDL se forma de la VLDL y es catabolizada primariamente a través del receptor LDL de alta afinidad. Estudios clínicos y patológicos demuestran que elevados niveles plasmáticos del colesterol total (C-total), LDL-colesterol (LDL-C), y apolipoproteína B (apo B) promueven la aterosclerosis humana y son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, mientras que los niveles de HDL-C incrementados están asociados con una disminución del riesgo cardiovascular.

0985

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

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

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

FARMACOCINÉTICA:

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

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABU...
Co-Directora
Mat. Nac. 1...
DNI 22.5...

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
ABUNDADA

Absorción:

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

0985

Distribución:

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

Metabolismo:

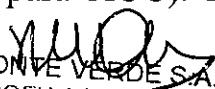
Atorvastatina es metabolizada en forma extensiva en derivados orto y parahidroxilados y en varios productos de la beta-oxidación. *In vitro* la inhibición de la HMG-CoA reductasa por metabolitos orto y parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente un 70% de la actividad inhibitoria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

Excreción:

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

Poblaciones especiales:

Geriatrica: las concentraciones de atorvastatina en plasma son mayores en gerontes sanos (edad mayor o igual a 65 años) que en los adultos jóvenes (aprox. un 40% para C_{max} y un 30% para AUC). La reducción LDL-C es


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
UNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mustandrea
ROPERADA

comparable con la observada en poblaciones de pacientes jóvenes a quienes se administró igual dosis de atorvastatina.

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

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

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

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

INDICACIONES:

- LIPIFEN (Atorvastatina) está indicado como un accesorio de una dieta restringida en grasas saturadas y en colesterol para reducir los elevados niveles de Colesterol total, apoB y TG en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigotas familiar y no familiar) e hiperlipidemia mixta (Fredrickson Tipos IIa y IIb).
- LIPIFEN (Atorvastatina) está también indicado para reducir el Colesterol total y LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como adyuvante a otros tratamientos de reducción de lípidos (ej., plasmaferesis LDL) o si tales tratamientos no se encuentran disponibles.
- LIPIFEN (Atorvastatina) también se utiliza en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

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


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APONEJADA

POSOLOGÍA. DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

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

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

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

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

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

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

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

- Hipercolesterolemia familiar homocigota:


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

- Hipercolesterolemia familiar heterocigota:

La dosis inicial es de 10 mg de atorvastatina al día. Las dosis deben determinarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con una resina ligadora de ácidos biliares.

- Prevención de la enfermedad cardiovascular:

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


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
ABONERADA



- Tratamiento concomitante:

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

0985

- Dosis en pacientes con insuficiencia renal:

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

- Pacientes con insuficiencia hepática:

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

Ancianos:

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

Niños y adolescentes:

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

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

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

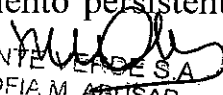
CONTRAINDICACIONES:


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

ADVERTENCIAS:

Efectos hepáticos

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


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastar Grea
APODERADA


tres veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o interrupción del tratamiento con atorvastatina.

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

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

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

Efectos en el músculo esquelético

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatinfosfokinasa (CPK) (más de diez veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemias y mioglobinuria que pueden causar insuficiencia renal.

Previamente al tratamiento

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

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

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


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
ABUSAP

Determinación de la creatinfosfokinasa (CPK)

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

Durante el tratamiento

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

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

Función endocrina:

Los inhibidores del HMG-CoA reductasa interfieren con la síntesis de colesterol y, teóricamente, pueden atenuar la producción de esteroides adrenales y/o gonadales. Estudios clínicos han demostrado que atorvastatina no reduce la concentración de cortisol en plasma basal o deteriora la reserva adrenal. Los efectos de los inhibidores de la reductasas HMG-CoA sobre la fertilidad masculina no han sido estudiados en un número adecuado de pacientes. Se desconocen los efectos, si los hubiere, sobre el eje pituitario-



gonadal en mujeres durante la premenopausia. Se debe prestar atención si se administra en forma concomitante un inhibidor de la reductasa HMG-CoA con drogas que pueden disminuir los niveles o actividad de las hormonas esteroideas endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

0.985

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

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

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

PRECAUCIONES:

Generales:

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

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

INTERACCIONES:

Durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa el riesgo de miopatía aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, fibratos, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa de VIH o niacina y en raras ocasiones se ha producido rhabdomiolisis con insuficiencia renal secundaria a mioglobinuria. Por tanto, se deben valorar cuidadosamente los posibles beneficios y el riesgo que conlleva el tratamiento conjunto. Cuando la administración concomitante de estas sustancias y atorvastatina sea necesaria, se debe considerar cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento. Se recomienda una dosis inicial de atorvastatina más baja para los pacientes que están en tratamiento concomitante con productos que aumenten la concentración plasmática de atorvastatina. Durante la administración de ciclosporina, claritromicina e itraconazol, se recomienda utilizar la dosis más baja disponible estos pacientes deben llevar un seguimiento clínico cuando sea apropiado.

Inhibidores del citocromo P450 3A4

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

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

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.522.37

medicamentos porque puede llevar a elevaciones de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Inhibidores de los transportadores

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

Eritromicina, claritromicina

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

Itraconazol

La administración concomitante de 20 a 40 mg de atorvastatina y 200 mg de itraconazol diarios produjo un aumento de 1,5-2,3 veces en la exposición a atorvastatina. En los casos en los que la administración conjunta de itraconazol y atorvastatina sea necesaria, se recomiendan las dosis de mantenimiento de atorvastatina más bajas. En dosis que excedan los 40 mg, se recomienda un adecuado seguimiento del paciente. Los pacientes que normalmente necesiten 80 mg de atorvastatina deberían reducir su dosis durante el tratamiento concomitante de itraconazol, o alternativamente (para tratamientos de corta duración con este medicamento antifúngico), se puede considerar una suspensión temporal del tratamiento con atorvastatina.

Inhibidores de la proteasa

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

Clorhidrato de diltiazem

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

Ezetimibe

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



MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



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

Jugo de pomelo

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

Inductores del citocromo P450 3A4

La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo efavirenz, rifampicina, fenitoína o hierba de San Juan) puede reducir las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), no se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Verapamilo y amiodarona

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

Otros tratamientos concomitantes.

Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco

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

Digoxina

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

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil



MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
4 PODERADA



estradiol. Al seleccionar la dosis de un anticonceptivo oral, debe considerarse este aumento de las concentraciones.

0985

Colestipol

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (aproximadamente un 25%) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los medicamentos se administraron por separado.

Antiácidos

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

Warfarina

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

Fenazona

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

Cimetidina

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

Amlodipina


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

Otras interacciones

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

CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:

En un estudio sobre carcinogenicidad realizado por un lapso de 2 años en ratas a dosis de 10, 30 y 100 mg/kg/día, se encontraron dos tumores raros en el músculo en hembras tratadas con altas dosis: en una, un rhabdomyosarcoma y, en la otra, un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor AUC (0-24) en plasma de aproximadamente 16 veces la exposición media de la droga en plasma de humanos después de una dosis oral de 80 mg.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


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

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

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

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

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

Embarazo y Lactancia:

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

ATORVASTATINA DEBE ADMINISTRARSE A MUJERES EN EDAD FERTIL SOLO CUANDO DICHAS PACIENTES TIENEN POCAS POSIBILIDADES DE CONCEBIR Y HAN SIDO INFORMADAS SOBRE LOS POTENCIALES RIESGOS. Si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento con esta droga, se debe discontinuar la misma y advertirle sobre el riesgo potencial para el feto.

Embarazo: Categoría X de la FDA.

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

En los estudios en animales se ha evidenciado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden influir en el desarrollo de los embriones o fetos. Durante la exposición de las madres a dosis de atorvastatina superiores a 20mg/kg/día


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen M. Andrea
APODERADA

(exposición clínica sistémica) se retrasó el desarrollo de las camadas redujo la supervivencia post-natal en ratas.

Lactancia:

0988

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

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

Uso Pediátrico:

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

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

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

Uso Geriátrico:

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

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

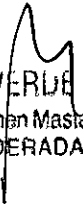
REACCIONES ADVERSAS:

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

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

La frecuencia estimada para los acontecimientos es según el siguiente criterio: frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$).


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


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

Reacciones adversas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		trombocitopenia		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	dolor de cabeza, mareos, parestesias, hipoestesia.	neuropatía periférica		alteración del gusto
<i>Trastornos oculares</i>				alteración visual
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>		tinnitus.		pérdida de audición
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea.	anorexia, vómitos.		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	erupción cutánea, prurito.	urticaria.		edema angioneurótico, erupción ampollosa (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica).
<i>Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	mialgias, artralgias, dolor de espalda.	miopatía,	miositis, rabdomiolisis, calambres musculares.	ruptura tendinosa
<i>Trastornos endocrinos</i>		alopecia, hiperglucemia, hipoglucemia, pancreatitis		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga.	malestar, aumento de peso.		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	reacciones alérgicas			anafilaxia
<i>Trastornos hepato-biliares</i>			hepatitis, ictericia colestática.	insuficiencia hepática
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		impotencia		ginecomastia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	insomnio.	amnesia.		

Exploraciones complementarias

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

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

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

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666
(011) 4962-2247**

**HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648
(011) 4658-7777**

CONSERVACIÓN:

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

PRESENTACIÓN:

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CERTIFICADO N°: 47.174


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


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



LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 Km 155 entre 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Prov. San Juan (MONTE VERDE S.A.).

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

0985

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 Km 155 entre 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Prov. San Juan (MONTE VERDE S.A.).

Fecha de última revisión:

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

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



PROYECTO DE PROSPECTO

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

0985

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

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

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

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

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Código ATC: C10A A05

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 1 3
DNI 22 3

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APOBERABA

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

0985

Atorvastatina inhibe en forma selectiva la HMG-CoA reductasa, la enzima que convierte 30 hidroxil-3-metil-glutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de esteroides, incluyendo el colesterol. El colesterol y los triglicéridos circulan en el flujo sanguíneo como parte de conjuntos de lipoproteínas. Por ultracentrifugado, estos conjuntos se separan en fracciones de HDL (lipoproteínas de alta densidad), IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), LDL (lipoproteínas de baja densidad) y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Los triglicéridos (TG) y el colesterol en el hígado son incorporados en las VLDL y liberados en el plasma para su transferencia a los tejidos periféricos. La LDL se forma de la VLDL y es catabolizada primariamente a través del receptor LDL de alta afinidad. Estudios clínicos y patológicos demuestran que elevados niveles plasmáticos del colesterol total (C-total), LDL-colesterol (LDL-C), y apolipoproteína B (apo B) promueven la aterosclerosis humana y son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, mientras que los niveles de HDL-C incrementados están asociados con una disminución del riesgo cardiovascular.

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

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

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

FARMACOCINÉTICA:

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


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


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

Absorción:

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

Distribución:

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

Metabolismo:

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

Excreción:

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

Poblaciones especiales:

Geriatrica: las concentraciones de atorvastatina en plasma son mayores en gerontes sanos (edad mayor o igual a 65 años) que en los adultos jóvenes (aprox. un 40% para C_{max} y un 30% para AUC). La reducción LDL-C es

comparable con la observada en poblaciones de pacientes jóvenes a quienes se administró igual dosis de atorvastatina.

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

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

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

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

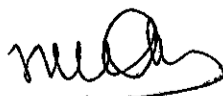
INDICACIONES:

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

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

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

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



MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APOBÉRABA

POSOLOGÍA. DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Antes de recibir atorvastatina, el paciente debe iniciar una dieta standard de disminución del colesterol y debe continuarla durante el tratamiento con atorvastatina. 0985

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

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

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

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

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

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

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

- Hipercolesterolemia familiar homocigota:

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

- Hipercolesterolemia familiar heterocigota:

La dosis inicial es de 10 mg de atorvastatina al día. Las dosis deben determinarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con una resina ligadora de ácidos biliares.

- Prevención de la enfermedad cardiovascular:

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


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI - 728


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mustandrea
APODERADA

- Tratamiento concomitante:

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

985

- Dosis en pacientes con insuficiencia renal:

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

- Pacientes con insuficiencia hepática:

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

Ancianos:

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

Niños y adolescentes:

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

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

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

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS:

Efectos hepáticos

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

tres veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o interrupción del tratamiento con atorvastatina.

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

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

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

Efectos en el músculo esquelético

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rhabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatinfosfokinasa (CPK) (más de diez veces el valor máximo de normalidad), mioglobulinemia y mioglobulinuria que pueden causar insuficiencia renal.

Previamente al tratamiento

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

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

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


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


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

Determinación de la creatinfosfokinasa (CPK)

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

Durante el tratamiento

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

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

Función endocrina:

Los inhibidores del HMG-CoA reductasa interfieren con la síntesis de colesterol y, teóricamente, pueden atenuar la producción de esteroides adrenales y/o gonadales. Estudios clínicos han demostrado que atorvastatina no reduce la concentración de cortisol en plasma basal o deteriora la reserva adrenal. Los efectos de los inhibidores de la reductasas HMG-CoA sobre la fertilidad masculina no han sido estudiados en un número adecuado de pacientes. Se desconocen los efectos, si los hubiera, sobre el eje pituitario-



gonadal en mujeres durante la premenopausia. Se debe prestar atención si se administra en forma concomitante un inhibidor de la reductasa HMG-CoA con drogas que pueden disminuir los niveles o actividad de las hormonas esteroideas endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

0985

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

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

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

PRECAUCIONES:

Generales:

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


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

INTERACCIONES:

Durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa el riesgo de miopatía aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, fibratos, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa de VIH o niacina y en raras ocasiones se ha producido rhabdomiolisis con insuficiencia renal secundaria a mioglobinuria. Por tanto, se deben valorar cuidadosamente los posibles beneficios y el riesgo que conlleva el tratamiento conjunto. Cuando la administración concomitante de estas sustancias y atorvastatina sea necesaria, se debe considerar cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento. Se recomienda una dosis inicial de atorvastatina más baja para los pacientes que están en tratamiento concomitante con productos que aumenten la concentración plasmática de atorvastatina. Durante la administración de ciclosporina, claritromicina e itraconazol, se recomienda utilizar la dosis más baja disponible estos pacientes deben llevar un seguimiento clínico cuando sea apropiado.

Inhibidores del citocromo P450 3A4

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


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


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

medicamentos porque puede llevar a elevaciones de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Inhibidores de los transportadores

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

Eritromicina, claritromicina

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

Itraconazol

La administración concomitante de 20 a 40 mg de atorvastatina y 200 mg de itraconazol diarios produjo un aumento de 1,5-2,3 veces en la exposición a atorvastatina. En los casos en los que la administración conjunta de itraconazol y atorvastatina sea necesaria, se recomiendan las dosis de mantenimiento de atorvastatina más bajas. En dosis que excedan los 40 mg, se recomienda un adecuado seguimiento del paciente. Los pacientes que normalmente necesiten 80 mg de atorvastatina deberían reducir su dosis durante el tratamiento concomitante de itraconazol, o alternativamente (para tratamientos de corta duración con este medicamento antifúngico), se puede considerar una suspensión temporal del tratamiento con atorvastatina.

Inhibidores de la proteasa

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

Clorhidrato de diltiazem

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

Ezetimibe

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



MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APUDÉRADA



Jugo de pomelo

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

Inductores del citocromo P450 3A4

La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo efavirenz, rifampicina, fenitoína o hierba de San Juan) puede reducir las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), no se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Verapamilo y amiodarona

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

Otros tratamientos concomitantes.

Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco

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

Digoxina

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

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil



MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



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

estradiol. Al seleccionar la dosis de un anticonceptivo oral, debe considerarse este aumento de las concentraciones.

0985

Colestipol

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (aproximadamente un 25%) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los medicamentos se administraron por separado.

Antiácidos

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

Warfarina

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

Fenazona

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

Cimetidina

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

Amlodipina

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

Otras interacciones

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

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:

En un estudio sobre carcinogenicidad realizado por un lapso de 2 años en ratas a dosis de 10, 30 y 100 mg/kg/día, se encontraron dos tumores raros en el músculo en hembras tratadas con altas dosis: en una, un rhabdomyosarcoma y, en la otra, un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor AUC (0-24) en plasma de aproximadamente 16 veces la exposición media de la droga en plasma de humanos después de una dosis oral de 80 mg.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

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

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

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

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

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

Embarazo y Lactancia:

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

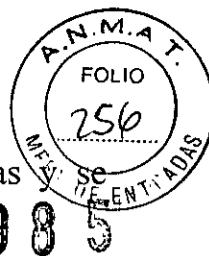
ATORVASTATINA DEBE ADMINISTRARSE A MUJERES EN EDAD FERTIL SOLO CUANDO DICHAS PACIENTES TIENEN POCAS POSIBILIDADES DE CONCEBIR Y HAN SIDO INFORMADAS SOBRE LOS POTENCIALES RIESGOS. Si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento con esta droga, se debe discontinuar la misma y advertirle sobre el riesgo potencial para el feto.

Embarazo: Categoría X de la FDA.

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

En los estudios en animales se ha evidenciado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden influir en el desarrollo de los embriones o fetos. Durante la exposición de las madres a dosis de atorvastatina superiores a 20mg/kg/día

(exposición clínica sistémica) se retrasó el desarrollo de las camadas y redujo la supervivencia post-natal en ratas.



Lactancia:

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

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

Uso Pediátrico:

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

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

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

Uso Geriátrico:

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

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

REACCIONES ADVERSAS:

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

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

La frecuencia estimada para los acontecimientos es según el siguiente criterio: frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$).


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


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

Reacciones adversas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		trombocitopenia		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	dolor de cabeza, mareos, parestesias, hipoestesia.	neuropatía periférica		alteración del gusto
<i>Trastornos oculares</i>				alteración visual
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>		tinnitus.		pérdida de audición
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea.	anorexia, vómitos.		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	erupción cutánea, prurito.	urticaria.		edema angioneurótico, erupción ampollosa (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica).
<i>Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	mialgias, artralgias, dolor de espalda.	miopatía,	miositis, rabdomiolisis, calambres musculares.	ruptura tendinosa
<i>Trastornos endocrinos</i>		alopecia, hiperglucemia, hipoglucemia, pancreatitis		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga.	malestar, aumento de peso.		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	reacciones alérgicas			anafilaxia
<i>Trastornos hepato-biliares</i>			hepatitis, ictericia colestática.	insuficiencia hepática
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		impotencia		ginecomastia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	insomnio.	amnesia.		


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728

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





Exploraciones complementarias

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

0985

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

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

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

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666
(011) 4962-2247**

**HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648
(011) 4658-7777**

CONSERVACIÓN:

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

PRESENTACIÓN:

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CERTIFICADO N°: 47.174

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
4° PODERADA



LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 Km 155 entre 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Prov. San Juan (MONTE VERDE S.A.).

0985

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 Km 155 entre 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Prov. San Juan (MONTE VERDE S.A.).

Fecha de última revisión:

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

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