



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

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

DISPOSICIÓN Nº **7925**

BUENOS AIRES, **21 JUL 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007653-16-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZARATOR / ATORVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, ATORVASTATINA 10 mg - 20 mg - 40 mg, aprobada por Certificado Nº 46.281.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

UP
3
7



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

DISPOSICIÓN Nº 7 9 2 5

Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la
Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el
Decreto Nº 1490/92 y Decreto Nº 101 de fecha 16 de Diciembre de
2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el
paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZARATOR
/ ATORVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO
RECUBIERTO, ATORVASTATINA 10 mg - 20 mg - 40 mg, aprobada por
Certificado Nº 46.281 y Disposición Nº 2964/97, propiedad de la firma
LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., cuyos textos constan de fojas 77 a
88, para la información para el paciente y de fojas 33 a 74, para los
prospectos.

VP
41



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

DISPOSICIÓN N° 7 9 2 5

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2964/97 los prospectos autorizados por las fojas 77 a 80 y la información para el paciente autorizada por las fojas 33 a 46, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.281 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007653-16-4

DISPOSICIÓN N°

Jfs

7 9 2 5

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



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **7925** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.281 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ZARATOR / ATORVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, ATORVASTATINA 10 mg - 20 mg - 40 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2964/97.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003695-97-8.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 3668/05.	Prospectos de fs. 33 a 74, corresponde desglosar de fs. 33 a 46. Información para el paciente de fs. 77 a 88, corresponde desglosar de fs. 77 a 80.-

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

VP
SA



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., Titular del Certificado de
Autorización N° 46.281 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....,del mes de..... **21 JUL 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-007653-16-4

DISPOSICIÓN N°

Jfs

7 9 2 5


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

PROYECTO DE PROSPECTO
ZARATOR, Atorvastatina, Comprimidos Recubiertos

ZARATOR® 10 mg
ZARATOR® 20 mg
ZARATOR® 40 mg

7925
21 JUL 2016

ATORVASTATINA

Comprimidos recubiertos
Industria Argentina

Venta bajo receta

Fórmula:

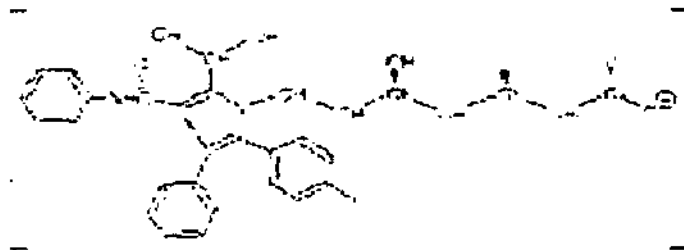
Cada comprimido recubierto de ZARATOR® 10 mg contiene: atorvastatina 10,00 mg (como atorvastatina cálcica. Excipientes: carbonato de calcio; celulosa microcristalina; lactosa; croscarmelosa sodica; polisorbato 80; hidroxipropilcelulosa; estearato de magnesio. Cubierta: opadry YS-1-7040 (composición: hidroxipropilmetilcelulosa; polietilenglicol 8000; dióxido de titanio; talco).

Cada comprimido recubierto de ZARATOR® 20 mg contiene: atorvastatina 20,00 mg (como atorvastatina cálcica). Excipientes: carbonato de calcio; celulosa microcristalina; lactosa; croscarmelosa sodica; polisorbato 80; hidroxipropilcelulosa; estearato de magnesio. Cubierta: opadry YS-1-7040 (composicion: hidroxipropilmetilcelulosa; polietilenglicol 8000; dióxido de titanio; talco).

Cada comprimido recubierto de ZARATOR® 40 mg contiene: atorvastatina 40,00 mg (como atorvastatina cálcica). Excipientes: carbonato de calcio; celulosa microcristalina; lactosa; croscarmelosa sodica; polisorbato 80; hidroxipropilcelulosa; estearato de magnesio. Cubierta: opadry YS-1-7040 (composicion: hidroxipropilmetilcelulosa; polietilenglicol 8000; dióxido de titanio; talco).

Descripción:

Zarator® es un agente sintético que reduce los lipidos. Atorvastatina cálcica es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG - CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG - CoA en mevalonato, un paso temprano y velocidad limitante de la biosíntesis del colesterol. Atorvastatina cálcica es [R-(R*, R*)]-2-(4-fluorofenil)-β, δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamina)carbonil]-1H-pirrol-1-ácido heptanóico, sal cálcica (2:1) trihidrato. La fórmula empírica de Atorvastatina cálcica es (C₃₃ H₃₄ FN₂ O₅)₂ Ca·3H₂O y su peso molecular es 1209,42. Su formula estructural es la siguiente:



Verónica Paula Grimoldi
D.N.I. Nº 22.695.275
APODERADA

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernanda S. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496
Página 1 de 14



Atorvastatina cálcica es un polvo cristalino blanco o de color que es insoluble en soluciones acuosas de un pH 4 y menores. Atorvastatina cálcica es muy ligeramente soluble en agua destilada pH 7,4 bufer fosfato y acetonitrilo, ligeramente soluble en etanol y libremente soluble en metanol.

Indicaciones:

Zarator® está indicado:

1. Como un complemento de la dieta para reducir los niveles elevados de colesterol total (C-Total), colesterol LDL (C-LDL), apo B y los niveles de triglicéridos (TG) y para aumentar el colesterol HDL (C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (Fredrickson Tipo IIa y IIb);
2. Como un complemento de la dieta para el tratamiento de pacientes con niveles séricos elevados de triglicéridos (TG) (Fredrickson Tipo IV);
3. Para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia (Fredrickson Tipo III) que no respondieron adecuadamente a la dieta;
4. Para reducir el C-Total y el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como un complemento de otros tratamientos para reducir los lípidos (por ej. Aferesis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles.

La terapia con agentes que alteran los lípidos debe considerarse como parte de una intervención de factores de riesgo múltiples en individuos con elevado riesgo de contraer enfermedad aterosclerótica vascular debida a la hipercolesterolemia. Una dieta restringida en grasas y colesterol debe complementarse con agentes que alteran los lípidos solo cuando no se alcancen los efectos necesarios con la dieta y otras medidas no farmacológicas (ver National Cholesterol Education Program (NCEP) Guidelines (Pautas del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol), resumido en la siguiente tabla).

Pautas para el Tratamiento del NCEP: Metas de C-LDL y Niveles para el Empleo de los Cambios Terapéuticos del Estilo de Vida y la Terapia con Drogas en Diferentes Categorías de Riesgo.

Categoría de Riesgo	Metas de LDL (mg/dl)	Nivel de LDL en el cual se deben iniciar cambios terapéuticos del Estilo de vida (mg/dl)	Nivel del LDL en el cual se debe considerar la Terapia con drogas (mg/dl)
Riesgo EC ^a o EC Equivalente (riesgo a 10 años > 20%)	< 100	≤ 100	≤ 100 (100-129; droga opcional) ^b
2 o más Factores de Riesgo (riesgo a 10 años ≤ 20 %)	< 130	≤ 130	Riesgo a 10 años 10% - 20%: ≤ 130 Riesgo a 10 años < 10%: ≥ 160
0 - 1 Factor de Riesgo ^c	< 160	≤ 160	≤ 190 (160-189; tratamiento con drogas es opcional para disminuir el LDL)

a. EC, Enfermedad Coronaria.

b. Algunas Autoridades recomendaron el uso de drogas que disminuyen el LDL en esta categoría si no se puede lograr un nivel de LDL < 100 mg/dL por medio de cambios terapéuticos de estilos de vida. Otros prefieren el uso de drogas que principalmente

Verónica Benito Grimaldi
 D.N.I. N° 22.695.275
 APODERADA

Laboratorio Eilea, S.A. C.A. F. y A.
 Farm. Fernando G. Toneguzzo
 Director Técnico
 M.N. 16495



modifican los triglicéridos y el C-HDL, por ej. ácido nicotínico o fibratos. El juicio clínico también puede sugerir una terapia con drogas diferida en esta subcategoría.

c. Casi todas las personas con 0 - 1 factores de riesgo tienen un riesgo a 10 años < 10%; de este modo, la evaluación del riesgo a 10 años en personas con 0 - 1 factores de riesgo no es considerado necesario.

Después de que la meta de C-LDL se ha logrado, si los triglicéridos son aún ≥ 200 mg/dL, el C-no HDL (C- Total menos el C-HDL) se convierte en un objetivo secundario de la terapia.

Las metas de C - no HDL se establecen 30 mg/dL más altas que las metas de C-LDL para cada categoría de riesgo. Cuando un individuo es internado por un evento coronario agudo, si el nivel de colesterol LDL es > 130 mg/dL (NCEP-ATP), se puede considerar el inicio de la administración de medicamentos.

Antes de iniciar un tratamiento con Zarator®, se deben excluir las causas secundarias de hipercolesterolemia (por ej., diabetes mellitus mal controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, otros tratamientos medicamentosos y alcoholismo) y se debe realizar un perfil de lípidos para medir el C-Total, el C-LDL, el C-HDL y los TG. Para los pacientes con TG < 400 mg/dL ($< 4,5$ mmol/L), el C-LDL puede estimarse usando la siguiente ecuación: $C-LDL = C-Total - (0,20 \times [TG] + C-HDL)$. Para los niveles de TG > 400 mg/dL ($> 4,5$ mmol/L), esta ecuación resulta menos precisa y las concentraciones de C-LDL deben determinarse por medio de ultracentrifugación. Zarator® no se ha estudiado en condiciones donde la mayor anomalía de lipoproteínas es la elevación de quilomicrones (Fredrickson Tipos I y V).

Prevención de complicaciones cardiovasculares:

En pacientes adultos sin enfermedad cardíaca coronaria clínicamente evidente (pero con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria tales como: edad mayor de 55 años, tabaquismo, hipertensión, colesterol HDL bajo, o una historia familiar de enfermedad coronaria precoz). Atorvastatina cálcica está indicado para:

- Reducir el riesgo de evento coronario fatal, infarto no fatal
- Reducir el riesgo de los procedimientos de revascularización y de angina de pecho.

Acción Farmacológica:

Mecanismos de acción: Atorvastatina cálcica es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG - CoA reductasa, la enzima que limita la velocidad de conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A en mevalonato, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol. El colesterol y los triglicéridos circulan a través del flujo sanguíneo como parte de complejos de lipoproteínas. Mediante la ultracentrifugación, estos complejos se dividen 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 a la VLDL y son liberados en el plasma para distribuirse en los tejidos periféricos. La LDL se forma de la VLDL y es catabolizada principalmente a través del receptor LDL de alta afinidad. Los estudios clínicos y patológicos muestran que los elevados niveles plasmáticos del colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL) y apolipoproteína B (apo B) promueven la aterosclerosis en humanos y son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades



Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE PROSPECTO
ZARATOR, Atorvastatina, Comprimidos Recubiertos

cardiovasculares, mientras que los niveles de C- HDL se asocian con una disminución de riesgo cardiovascular.

En animales, Zarator® reduce los niveles de colesterol en el plasma y los niveles de lipoproteínas al inhibir la HMG-CoA reductasa y la síntesis del colesterol en el hígado y al aumentar el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular para aumentar la captación y catabolismo de LDL. Zarator® también reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. Zarator® reduce el C-LDL en algunos pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (FH), una población que raramente responde a otro u otros medicamentos para reducir los lípidos.

Varios estudios clínicos han demostrado que los niveles elevados de C-total, C-LDL y apo B (un complejo de membrana para el C-LDL) promueven la aterosclerosis en humanos. Asimismo, los niveles reducidos de C-HDL (y su complejo de transporte, apo A) se asocian con el desarrollo de aterosclerosis. Las investigaciones epidemiológicas han establecido que la mortalidad y la morbilidad cardiovascular varían directamente según el nivel de C-total y C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL.

Zarator® reduce el C-total y C-LDL, y apo B en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota (FH), formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta. Zarator® también reduce el C-VLDL y TG y produce aumentos variables de C -HDL y apolipoproteína A -1. Zarator® reduce el C-total, C-LDL, C-VLDL, apo B, TG y C-no-HDL y aumenta el C-HDL en pacientes con hipertrigliceridemia aislada. Zarator® reduce el C-IDL (colesterol de lipoproteínas de densidad intermedia) en pacientes con disbetalipoproteinemia. Al igual que el LDL, las lipoproteínas ricas en colesterol y triglicéridos, incluyendo las VLDL, la lipoproteína de densidad intermedia (C-IDL) y remanentes, también pueden producir aterosclerosis. Los triglicéridos elevados en el plasma se encuentran a menudo en una triada con bajos niveles de C-HDL y pequeñas partículas LDL, así como también en asociación con los factores de riesgo metabólicos no lipídicos para el desarrollo de enfermedad coronaria.

Los TG totales en el plasma no han demostrado en forma consistente ser un factor de riesgo independiente para EC. Además, no se ha determinado el efecto independiente de aumentar el HDL o reducir los TG sobre el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular y coronaria.

Farmacodinamia:

Atorvastatina cálcica, así como también algunos de sus metabolitos, son farmacológicamente activos en el hombre. El hígado es el primer sitio de acción y el principal lugar de síntesis del colesterol y de depuración del LDL. La dosificación del medicamento se asocia mejor con la reducción del colesterol LDL que la concentración sistémica del medicamento.

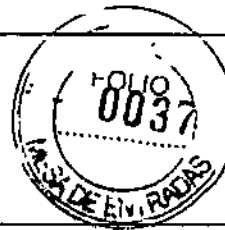
La individualización de la dosis de la droga debe basarse en la respuesta terapéutica (ver Posología / Dosificación – Modo de administración).

Farmacocinética:

Absorción: Atorvastatina cálcica se absorbe rápidamente después de su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas ocurren en el término de una a dos horas. El grado de absorción aumenta en proporción a la dosis de Atorvastatina cálcica. La biodisponibilidad absoluta de Atorvastatina cálcica (droga principal) es aproximadamente

Laboratorio Elea S.A. C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

Verónica María Gimoldi
D.N.I. Nº 22.695.275
Página 4 de 14
RECIBIDA



7925

del 14% y la biodisponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es aproximadamente del 30%. La disponibilidad sistémica baja se atribuye a una depuración presistémica en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo de primer paso hepático. Aunque la comida disminuye el alcance y grado de absorción de la droga en un 25% y 9%, respectivamente, cuando se mide por medio de la Cmax y AUC, la reducción del C-LDL es similar cuando Atorvastatina cálcica se administra con o sin comidas. Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina cálcica son menores (aproximadamente 30% para la Cmax y AUC) después de la administración vespertina comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del C-LDL es la misma independientemente de la hora del día en que se administre el medicamento (ver Posología / Dosificación – Modo de administración).

Distribución: El volumen medio de distribución de atorvastatina cálcica es de aproximadamente 381 litros. Atorvastatina cálcica se une $\geq 98\%$ a las proteínas del plasma. La relación sangre/plasma de aproximadamente 0,25 indica una pobre penetración de la droga en los glóbulos rojos. Sobre la base de las observaciones en ratas, atorvastatina cálcica parece ser secretado en la leche materna. (ver Contraindicaciones, Embarazo y Lactancia y Precauciones, Mujeres en periodo de lactancia).

Metabolismo: Atorvastatina cálcica es extensamente metabolizado a derivados orto- y parahidroxilados y varios productos de beta-oxidación. La inhibición in vitro de HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto- y parahidroxilados es equivalente a la de Atorvastatina cálcica. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria circulante sobre la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos. Los estudios in vitro indican la importancia del citocromo P450 3A4 en el metabolismo de atorvastatina cálcica, de acuerdo con los aumentos de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica en el hombre después de una administración conjunta con eritromicina, un conocido inhibidor de esta isoenzima (ver Precauciones, Interacciones de la droga). En animales, el ortohidroxi-metabolito es posteriormente glucuronizado.

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

Poblaciones especiales:

Geriatría: las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina cálcica son mayores (aproximadamente 40% para la Cmax y 30% para la AUC) en individuos mayores sanos (edad ≥ 65 años) que en adultos jóvenes. Los datos clínicos indican un grado mayor de disminución del LDL con cualquier dosis de la droga en la población de pacientes mayores en comparación con los adultos jóvenes (ver Precauciones; Uso en ancianos).

Pediátrico: no se dispone de estudios farmacocinéticos en población pediátrica.

Sexo: las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica en mujeres difieren en comparación a las observadas en los hombres (aproximadamente 20% mayores para la

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

Verónica Patricia Grimaldi
D.N.I. N° 22.695.275
Página 5 de 31
CODERADA



7925

Cmax y 10% menores para la AUC); sin embargo, no hay diferencias clínicamente significativas en la reducción del C-LDL con Zarator® entre hombres y mujeres.

Insuficiencia Renal: la enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina o la disminución del C-LDL; por lo que no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver Posología/Dosificación - Modo de administración).

Hemodiálisis: aunque no se han realizado estudios en pacientes con enfermedad renal terminal, la hemodiálisis no aumenta significativamente la depuración de Atorvastatina cálcica debido a que la droga se encuentra extensamente unida a las proteínas plasmáticas.

Insuficiencia Hepática: las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina cálcica aumentan notablemente en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica. La Cmax y la AUC son cuatro veces mayores en pacientes con enfermedad Childs-Pugh A. En pacientes con la enfermedad Childs-Pugh B la Cmax aumenta aproximadamente 16 veces y la AUC aumenta 11 veces (ver Contraindicaciones).

Posología / Dosificación - Modo de administración:

El paciente debe realizar una dieta estándar para disminuir el colesterol antes de recibir Zarator® y la deberá continuar durante el tratamiento con Zarator®.

Hipercolesterolemia (Heterocigota Familiar y no Familiar) y Dislipidemia Mixta (Fredrickson Tipo IIa y IIb).

La dosis inicial recomendada de Zarator® es 10 o 20 mg una vez al día. Los pacientes que requieren una reducción más grande en el C-LDL (mas de 45%) pueden comenzar el tratamiento con 40 mg una vez al día. El rango de dosificación de Zarator® es de 10 a 80 mg una vez al día. Zarator puede administrarse como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos. La dosis inicial y la dosis de mantenimiento de Zarator® deben individualizarse de acuerdo con las características del paciente tales como los objetivos de la terapia y las respuestas (ver NCEP National Cholesterol Education Program Guidelines (Pautas para el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol), resumido en la Tabla). Después del inicio y/o titulación de Zarator®, los niveles de lípidos deben analizarse dentro de las 2 a 4 semanas y se debe ajustar la dosis. Dado que la meta del tratamiento es disminuir el C-LDL, el NCEP recomienda que los niveles de C-LDL se usen para iniciar y evaluar la respuesta del tratamiento. Solo si no se encuentran disponibles los niveles de C-LDL, el C-Total debe usarse para monitorear la terapia.

Hipercolesterolemia Homocigota Familiar: La dosis de Zarator® en pacientes con hipercolesterolemia homocigota familiar es de 10 a 80 mg una vez al día. Zarator® puede ser administrado como un complemento a otros tratamientos para reducir el colesterol (por ejemplo: aferesis de LDL) en estos pacientes o si tales tratamientos no estuvieran disponibles.

Terapia Concomitante: Atorvastatina cálcica puede usarse en combinación con una resina captadora de ácidos biliares para obtener un efecto aditivo. La combinación de los inhibidores HMG-CoA reductasa con fibratos, generalmente debe ser evitada (ver Advertencias, Musculoesqueletico y Precauciones, Interacción con otras drogas).

Dosis en Pacientes con Insuficiencia Renal: La enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción de colesterol LDL por Atorvastatina cálcica;

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

Página 6 de 14
D.N.I. Nº 22.695.275
APODERADA

por lo que el ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal no es necesario (Ver 7925
Propiedades farmacológicas, Farmacocinética).

Contraindicaciones:

Zarator® se encuentra contraindicado en pacientes con: Enfermedad hepática activa o niveles persistentemente elevados de transaminasas séricas; Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

Embarazo y Lactancia: la aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de las drogas para reducir los lípidos durante el embarazo no debería provocar demasiado impacto en los resultados de una terapia de hipercolesterolemia a largo plazo. El colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son componentes esenciales para el desarrollo fetal (incluyendo la síntesis de esteroides y de las membranas celulares). Dado que los inhibidores de HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas que derivan del colesterol, estas drogas pueden causar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. Por lo tanto, los inhibidores de HMG-CoA reductasa están contraindicados durante el embarazo y la lactancia.

ATORVASTATINA CÁLCICA DEBE SER ADMINISTRADO A MUJERES EN EDAD FERTIL SOLO CUANDO TALES PACIENTES TENGAN MUY POCAS PROBABILIDADES DE QUEDAR EMBARAZADAS Y HAYAN SIDO INFORMADAS DE LOS RIESGOS POTENCIALES.

Si la paciente queda embarazada mientras está tomando esta droga, la terapia debe interrumpirse y se le debe informar a la paciente sobre los riesgos potenciales que corre el feto.

Advertencias:

Disfunción Hepática: los inhibidores de HMG-CoA reductasa, al igual que algunas otras terapias para reducir el colesterol, se han asociado con las anomalías bioquímicas de la función hepática. **Las elevaciones persistentes de las transaminasas séricas (> 3 veces el límite superior de lo normal [LSN] que ocurrieron en 2 o más ocasiones) aparecieron en el 0,7% de los pacientes que recibieron Atorvastatina cálcica en ensayos clínicos.**

La incidencia de estas anomalías fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3% para 10, 20, 40 y 80 mg respectivamente. En los ensayos clínicos un paciente desarrollo ictericia. Los aumentos en las pruebas de función hepática en otros pacientes no se asociaron con ictericia ni con otros signos ni síntomas clínicos. Cuando se disminuyo la dosis, se interrumpió o discontinuo la droga, los niveles de transaminasas volvieron a los valores del pretratamiento o similares sin secuelas. 18 de 30 pacientes con elevaciones persistentes de las pruebas de función hepática, continuaron el tratamiento con una dosis reducida de Atorvastatina cálcica.

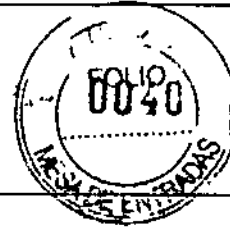
Se recomienda que las pruebas de la función hepática se realicen antes y a las 12 semanas después de la iniciación de la terapia y antes de cualquier incremento de la dosis y periódicamente después de la misma (por ej. cada 6 meses).

Los cambios de las enzimas hepáticas ocurren en los primeros 3 meses del tratamiento con Atorvastatina cálcica. Los pacientes que desarrollan un aumento de los niveles de transaminasas deben ser monitoreados hasta que se resuelvan las anomalías. Si un

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

Página 7 de 14

Verónica Paula Grimaldi
D.N.I. Nº 22.695.275
APODERADA



7925

aumento en ALT o AST > 3 veces LSN persiste, se recomienda una reducción de la dosis o el abandono de Atorvastatina. Atorvastatina cálcica debe usarse con cuidado en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o poseen antecedentes de enfermedades hepáticas. La enfermedad hepática activa o las elevaciones de transaminasas inexplicables son contraindicaciones para el uso de Atorvastatina cálcica (ver Contraindicaciones).

Músculoesquelético: al igual que con otras drogas, se han informado raros casos de rabdomiolisis con falla renal aguda secundaria a mioglobinuria.

Se ha informado mialgia sin complicaciones en pacientes tratados con Atorvastatina cálcica (ver Reacciones adversas). La existencia de miopatía, definida como dolor muscular o debilidad muscular junto con aumentos en los valores de la creatina fosfocinasa (CPK) >10 veces LSN, debe considerarse en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad y/o marcada elevación de CPK. Se le debe advertir a los pacientes que deben informar de inmediato dolores musculares inexplicables, sensibilidad o debilidad, particularmente si son acompañados de malestar o fiebre. La terapia con Atorvastatina cálcica debe interrumpirse si los niveles elevados de CPK persisten o se sospecha o diagnostica miopatía. El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, eritromicina, niacina o antifúngicos azólicos. Los médicos que piensen utilizar un tratamiento combinado con Atorvastatina cálcica y derivados del ácido fibrótico, eritromicina, drogas inmunosupresoras, antifúngicos azólicos o dosis de niacina reductoras de lípidos deben evaluar los posibles beneficios y riesgos y deben monitorear a los pacientes cuidadosamente en búsqueda de signos o síntomas de dolor muscular, sensibilidad o debilidad, particularmente durante los primeros meses de la terapia y durante cualquiera de los periodos de titulación o aumento de dosis. Las determinaciones periódicas de creatina fosfocinasa (CPK) pueden considerarse en tales situaciones, aunque no hay seguridad de que tal monitoreo prevenga la aparición de miopatía severa. **Zarator® debe interrumpirse o suspenderse temporalmente en cualquier paciente con cuadro agudo serio que sugiera miopatía o que tenga un factor predisponente para el desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis (por ej. infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, alteraciones metabólicas endócrinas severas o de electrolitos y crisis convulsivas no controladas).**

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

Precauciones:

General: Antes de comenzar el tratamiento con atorvastatina cálcica, se debe intentar el control de la hipercolesterolemia con una dieta apropiada, ejercicio, reducción de peso en pacientes obesos y tratar otros problemas médicos subyacentes (ver Indicaciones).

Información a pacientes:

Se le debe advertir a los pacientes que deben informar de inmediato dolores musculares inexplicables, sensibilidad o debilidad, particularmente si son acompañados de malestar o fiebre.

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Topéguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

Página 8 de 14
Verónica Paula Grimoltti
D.N.I. Nº 22.695.275
APODERADA



Interacción con otras drogas:

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, niacina (ácido nicotínico), eritromicina o antifúngicos azólicos (ver Advertencias, Musculo esquelético).

Antiácidos: cuando atorvastatina cálcica e hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio en suspensión se administraron en forma conjunta, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica disminuyeron aproximadamente un 35%. Sin embargo, no se alteró la reducción del C-LDL.

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

Colestipol: las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica disminuyen aproximadamente un 25% cuando se administran en forma conjunta colestipol y atorvastatina

cálcica. Sin embargo, la reducción del C-LDL fue mayor cuando se administró en forma conjunta colestipol y atorvastatina cálcica que cuando cualquiera de las drogas se administró sola.

Cimetidina: las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica y la reducción del C-LDL no se alteraron con la administración en forma conjunta de cimetidina.

Digoxina: cuando se administraron en forma conjunta dosis múltiples de atorvastatina cálcica y digoxina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en un estado estable aumentaron aproximadamente un 20%. Los pacientes que toman digoxina deben monitorearse

en forma apropiada.

Eritromicina: en individuos sanos, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica aumentaron aproximadamente un 40% con la administración en forma conjunta de atorvastatina cálcica y eritromicina, un conocido inhibidor del citocromo P450 3A4 (ver Advertencias, Musculo esquelético).

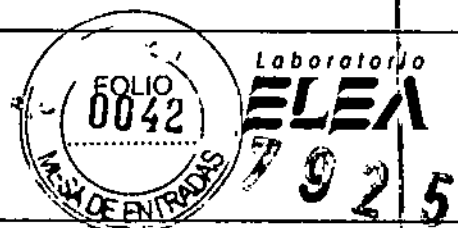
Anticonceptivos orales: la administración en forma conjunta de atorvastatina cálcica y un anticonceptivo oral aumentaron los valores de AUC para noretindrona y etinilestradiol en aproximadamente un 30% y un 20%. Estos incrementos deben ser considerados al seleccionar el anticonceptivo oral para una mujer que esta recibiendo atorvastatina cálcica.

Warfarina: atorvastatina cálcica no tuvo efecto clínicamente significativo sobre el tiempo de protrombina cuando se administro en forma conjunta a pacientes que estaban recibiendo tratamiento crónico con warfarina.

Función Endócrina: Los inhibidores HMG-CoA reductasa interfieren con la síntesis del colesterol y teóricamente pueden atenuar la producción de esteroides adrenales y/o gonadales. Los estudios clínicos han mostrado que atorvastatina cálcica no reduce la concentración plasmática basal de cortisol o la reserva adrenal. No se ha estudiado en un número adecuado de pacientes, los efectos de los inhibidores HMG-CoA reductasa sobre la fertilidad masculina. Se desconocen, si hubiere, los efectos sobre el axis gonadal pituitario en mujeres premenopausicas. Se debe tener cuidado si un inhibidor HMG-CoA reductasa se administra en forma concomitante con drogas que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

Laboratorio Elea S.A. G. F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

Verónica Paula Grimaldi
D.N.I. Nº 22.695.275
Página 9 de 10



Toxicidad SNC (Sistema Nervioso Central): se observó hemorragia cerebral en un perro hembra tratado durante 3 meses con 120 mg/kg diarios. La hemorragia y la vacuolación del nervio óptico se observaron en otro perro hembra que fue sacrificado en condiciones moribundas después de 11 semanas luego de aumentar la dosis hasta 280 mg/kg diarios. La dosis de 120 mg/kg dio como resultado una exposición sistémica de aproximadamente 16 veces la concentración plasmática en el hombre en el área bajo la curva (AUC, 0-24 horas), basado en una dosis humana máxima de 80 mg diarios. Se observó una convulsión tónica en dos perros macho (uno tratado con 10 mg/kg diarios y el otro con 120 mg/kg diarios) en un estudio de dos años. En ratones no se han observado lesiones en el SNC (Sistema Nervioso Central) después de un tratamiento crónico de hasta 2 años con dosis de hasta 400 mg/kg diarios, o en ratas con dosis de hasta 100 mg/kg diarios. Estas dosis fueron de 6 a 11 veces (ratón) y 8 a 16 veces (rata) la AUC (0-24) humana basada en la dosis humana máxima recomendada de 80 mg diarios. Lesiones vasculares del SNC (Sistema Nervioso Central), caracterizadas por hemorragias perivasculares, edema e infiltración celular mononuclear de espacios perivasculares, se han observado en perros tratados con otros agentes de esta clase. Una droga químicamente similar en esta clase produjo degeneración nerviosa óptica (degeneración walleriana de fibras retinogenuculadas) en perros clínicamente normales en un modo dosis dependiente con una dosis que produce niveles plasmáticos de la droga alrededor de 30 veces más altos que el nivel medio de la droga en humanos que tomaron la dosis recomendada más alta.

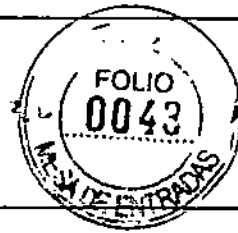
Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad: en un estudio carcinogénico de 2 años en ratas con niveles de dosis de 10, 30 y 100 mg/kg diarios, 2 tumores aislados se encontraron en los músculos de hembras tratadas con altas dosis: en una había un rhabdomioma y en la otra, había un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor plasmático AUC (0-24) de aproximadamente 16 veces la exposición media de la droga en el plasma en el hombre después de una dosis oral de 80 mg.

Un estudio carcinogénico de 2 años en ratones a los que se les administraron 100, 200 ó 400 mg/kg diarios dieron como resultado un aumento significativo en los adenomas del hígado en machos con dosis elevadas y carcinomas en el hígado en hembras con dosis elevadas. Estos descubrimientos aparecieron en valores plasmáticos AUC (0-24) de aproximadamente 6 veces la exposición media de la droga en el plasma en el hombre después de una dosis oral de 80 mg.

In vitro, atorvastatina cálcica no fue ni mutagénico ni clastogénico en los tests siguientes con o sin activación metabólica: el test Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*; el test HGPRT a continuación del test de mutación en células de pulmón de hamsters chinos y el test de aberraciones cromosómicas en células de pulmón de hamsters chinos. Atorvastatina cálcica dio un resultado negativo en el test in vivo de micronúcleos en ratón. Los estudios en ratas realizados con dosis de hasta 175 mg/kg (15 veces la exposición humana) no produjeron cambios en la fertilidad. Hubo aplasia y aspermia en el epidídimo en 2 de 10 ratas tratadas con 100 mg/kg diarios de atorvastatina cálcica durante 3 meses (16 veces la AUC en el hombre con la dosis de 80 mg); los resultados en el testículo fueron significativamente más bajos con 30 y 100 mg/kg y el resultado epididimal fue más bajo con 100 mg/kg. Las ratas macho a las que se les dio 100 mg/kg diarios durante 11 semanas previas al apareamiento, habían disminuido la motilidad del esperma, la

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Tonegazzo
Director Técnico
M.N. 16496

Página 10 de 14 Paula Grimoldi
D.N.J. Nº 22.695.275
APODERADA



7925

concentración espermática y habían aumentado el espermatozoide anormal. Atorvastatina cálcica no causó efectos adversos en los parámetros del semen, o sobre la histopatología de los órganos reproductores en perros que recibieron dosis de 10, 40 o 120 mg/kg durante dos años.

Embarazo. Categoría X de embarazo. (Ver Contraindicaciones).

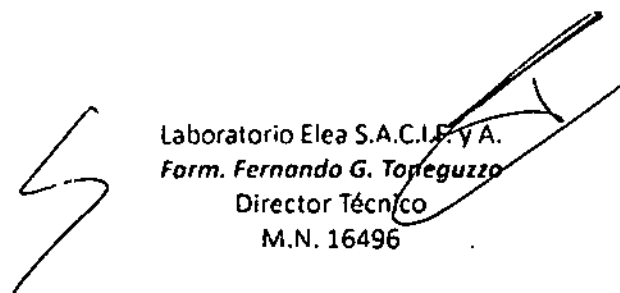
No se ha establecido la seguridad en las mujeres embarazadas. Atorvastatina cálcica cruza la placenta de la rata y alcanza un nivel en el hígado fetal equivalente al del plasma materno. Atorvastatina cálcica no fue teratogénico en ratas con dosis de hasta 300 mg/kg diarios o en conejos con dosis de hasta 100 mg/kg diarios. Estas dosis dieron como resultado dosis múltiples de alrededor de 30 veces (ratas) o 20 veces (conejos) la exposición en el hombre basada en el área de superficie (mg/m²).

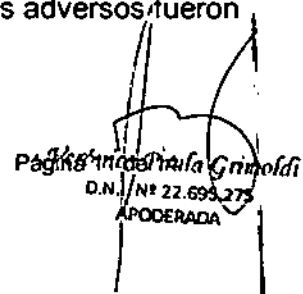
En un estudio en ratas a las que se les dieron 20, 100 o 225 mg/kg diarios, desde el 7° día de gestación hasta el día 21 de lactancia (destete), hubo una disminución de la supervivencia de las crías en el nacimiento, neonatos, destete y madurez en las crías de las madres con dosis de 225 mg/kg diarios. El peso corporal disminuyó los días 4 y 21 en las crías de madres con dosis de 100 mg/kg diarios; el peso corporal de la cría disminuyó en el nacimiento los días 4, 21 y 91 con dosis de 225 mg/kg diarios. El desarrollo de la cría se retrasó (el funcionamiento rotor con 100 mg/kg diarios y el sobresalto acústico con 225 mg/kg diarios, desprendimiento pinal y ojos abiertos con 225 mg/kg diarios). Estas dosis corresponden 6 veces (100 mg/kg) y 22 veces (225 mg/kg) la AUC en el hombre con 80 mg/diarios. Raros informes de anomalías congénitas se han recibido después de la exposición intrauterina a los inhibidores HMG-CoA reductasa. Hubo un informe de deformidad ósea congénita severa, fistula traqueo esofágica y atresia del ano (asociación VATER) en un bebé nacido de una mujer que tomó lovastatin con sulfato de dextroanfetamina durante el primer trimestre del embarazo. Zarator® debe administrarse a mujeres en edad fértil, solo cuando tales pacientes tienen muy pocas posibilidades de concebir y cuando se les ha informado de los peligros que corren. Si la mujer queda embarazada mientras está tomando Zarator®, este se debe interrumpir y nuevamente se le debe advertir a la paciente sobre los posibles peligros para el feto.

Madres en período de lactancia: las crías de ratas en período de lactancia tuvieron niveles de droga en el plasma y en el hígado de 50% y 40%, respectivamente, de la que posee la leche de la madre. A causa de las posibles reacciones adversas en infantes en período de lactancia, las mujeres que toman Zarator® no deben amamantar (ver Contraindicaciones).

Uso Pediátrico: la experiencia del tratamiento en niños se limita a las dosis de Zarator® hasta 80 mg durante 1 año en 8 pacientes pediátricos con hipercolesterolemia homocigota familiar (FH). Anomalías no clínicas o bioquímicas se informaron en estos pacientes. Ninguno de estos pacientes tenía menos de 9 años de edad.

Uso en Ancianos: la seguridad y eficacia de atorvastatina cálcica (10 - 80 mg) en pacientes gerontes (≥ 65 años de edad) se evaluó en el estudio ACCESS. En la semana 54 de este estudio abierto, 1958 pacientes iniciaron la terapia con 10 mg de atorvastatina cálcica. De estos, 835 eran ancianos (≥ 65 años de edad) y 1123 no eran ancianos. El cambio medio en el C-LDL basal después de 6 semanas de tratamiento con atorvastatina cálcica 10 mg fue -38,2% en los pacientes ancianos contra -34,6% en el grupo de pacientes no ancianos. Los porcentajes de interrupción debido a eventos adversos fueron


Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496


Pablo Andrés Paula Grimoldi
D.N. Nº 22.699.275
APODERADA



similares entre los dos grupos de etarios. No hubo diferencias en la presencia de anomalías de laboratorio clínicamente relevantes entre los dos grupos etarios.

7925

Reacciones adversas:

Zarator® generalmente es bien tolerado. Las reacciones adversas han sido usualmente leves a moderadas y pasajeras. En estudios clínicos controlados de 2502 pacientes, < 2% de pacientes debieron interrumpir el tratamiento debido a experiencias adversas atribuidas a Atorvastatina cálcica. Los fenómenos adversos más frecuentes que se consideran relacionados con atorvastatina cálcica fueron constipación, flatulencias, dispepsia y dolor abdominal. En el estudio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) que incluyó 10.305 participantes tratados con atorvastatina cálcica 10 mg por día (n=5.168) o placebo (n=5.137), la seguridad y el perfil de tolerancia del grupo tratado con Atorvastatina cálcica fué comparable con la del grupo tratado con placebo durante un seguimiento promedio de 3.3 años.

Reacciones clínicas adversas: las experiencias adversas informadas en ≥ 2% de los pacientes en estudios clínicos de atorvastatina cálcica controlados contra placebo, sin reparar en la evaluación causal, se muestran en la siguiente tabla.

Fenómenos adversos en estudios con placebo controlado (% de pacientes)

Sistema del Cuerpo/Evento Adverso	Placebo N = 270	Atorvastatin 10 mg N = 863	Atorvastatin 20 mg N = 36	Atorvastatin 40 mg N = 79	Atorvastatin 80 mg N = 94
Cuerpo en General					
• Infección	10,0	10,3	2,8	10,1	7,4
• Dolor de cabeza	7,0	5,4	16,7	2,5	6,4
• Lesión accidental	3,7	4,2	0,0	1,3	3,2
• Gripe	1,9	2,2	0,0	2,5	3,2
• Dolor Abdominal	0,7	2,8	0,0	3,8	2,1
• Dolor de espalda	3,0	2,8	0,0	3,8	1,1
• Reacción Alérgica	2,6	0,9	2,8	1,3	0,0
• Astenia	1,9	2,2	0,0	3,8	0,0
Sistema Digestivo					
• Constipación	1,8	2,1	0,0	2,5	1,1
• Diarrea	1,5	2,7	0,0	3,8	5,3
• Dispepsia	4,1	2,3	2,8	1,3	2,1
• Flatulencias	3,3	2,1	2,8	1,3	1,1
Sistema Respiratorio					
• Sinusitis	2,6	2,8	0,0	2,5	6,4
• Faringitis	1,5	2,5	0,0	1,3	2,1
Piel y Apéndices					
• Rash	0,7	3,9	2,8	3,8	1,1
Sistema Musculo-					
Esquelético					
• Artralgia	1,5	2,0	0,0	5,1	0,0
• Mialgia	1,1	3,2	5,6	1,3	0,0

Los siguientes fenómenos adversos fueron informados, independientemente de las evaluaciones de causalidad en pacientes tratados con atorvastatina cálcica en ensayos clínicos.

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzo
Director Técnico
M.N. 16496

Verónica Paula Grimolizzi
Página 12 de 14
APODERADA



Los eventos escritos en letra cursiva aparecieron en $\geq 2\%$ de los pacientes y los eventos escritos con letra simple ocurrieron en $< 2\%$ de los pacientes.

Cuerpo en general: dolor de pecho, edema facial, fiebre, rigidez del cuello, malestar, reacción de fotosensibilidad, edema en general.

Sistema digestivo: náuseas, gastroenteritis, pruebas anormales de las funciones del hígado, colitis, vómito, gastritis, sequedad bucal, hemorragia rectal, esofagitis, eructos, glositis, úlceras en la boca, anorexia, aumento de apetito, estomatitis, cólico biliar, queilitis, úlcera duodenal, disfagia, enteritis, melena, hemorragia intestinal, úlcera estomacal, tenesmo, estomatitis ulcerosa, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática.

Sistema respiratorio: bronquitis, rinitis, neumonía, disnea, asma, epistaxis.

Sistema nervioso: insomnio, mareos, parestesia, somnolencia, amnesia, sueño anormal, libido disminuida, labilidad, falta de coordinación, neuropatía periférica, torticollis, parálisis facial, hipercinesia, depresión, hipoestesia, hipertonia.

Sistema musculoesquelético: artritis, calambres en las piernas, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contractura tendinosa, miositis. Con frecuencia desconocida, miopatía necrotizante inmunomediada

Piel y apéndices: prurito, dermatitis, alopecia, piel seca, sudor, acné, urticaria, eczema, seborrea, úlceras de piel.

Sistema urogenital: infección del tracto urinario, alteración de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, cálculos renales, nocturia, epididimitis, enfermedad fibroquística, hemorragia vaginal, albuminuria, agrandamiento del pecho, metrorragia, nefritis, incontinencia urinaria, retención urinaria, urgencia urinaria, eyaculación anormal, hemorragia uterina.

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

Sistema cardiovascular: palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, hipotensión postural, flebitis, arritmias, angina de pecho, hipertensión.

Alteraciones nutricionales y metabólicas: edema periférico, hiperglucemia, creatina fosfoquinasa elevada, gota, aumento de peso, hipoglucemia.

Sistema hémico linfático: equimosis, anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, petequias.

Experiencia posterior a la comercialización: los eventos adversos asociados con el tratamiento con Atorvastatina cálcica que han sido informados a partir de la introducción en el mercado y que no están enumerados anteriormente, sin reparar en las evaluaciones de causalidad incluyen los siguientes: anafilaxia, edema angioneurótico, rashes bullosos (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica y rhabdomiclisis).

Notificación de sospecha de reacciones adversas: es importante notificar sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación riesgo / beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar sospecha de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevos/indexhtml

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

Página 22 de 24 Paula Cristofari
D.N. Nº 22.695.275
APODERADA

PROYECTO DE PROSPECTO
ZARATOR, Atorvastatina, Comprimidos Recubiertos



Laboratorio
ELEA

7925

Sobredosificación:

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de Atorvastatina cálcica. En caso de una sobredosis, el paciente debe ser tratado en forma sintomática y deberán instituirse las medidas de soporte que se requieran. Debido a la extensa unión a las proteínas plasmáticas, no se sugiere utilizar hemodiálisis para facilitar significativamente la depuración de Atorvastatina cálcica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532

Presentaciones:

- Zarator® 10 mg: Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.
- Zarator® 20 mg: Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.
- Zarator® 40 mg: Envases con 30 comprimidos recubiertos.

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar a temperatura controlada no superior a 25o C en su envase original.

**Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 46.281.

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A., Sanabria 2353, CABA.
Dir. Tec.: Fernando G. Toneguzzo, Farmacéutico.

Ultima revisión:..... Disp. N°

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

Verónica Paula Grimaldi
D.N.I. N° 22.695.275
APODERADA



9 2 5

ZARATOR®

ATORVASTATINA

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento. Conservar este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico de cabecera.

Este medicamento ha sido prescrito para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.

Si alguno de los efectos adversos se hace importante o si Ud. nota cualquier efecto colateral que no esté documentado en este prospecto, por favor hacerlo saber a su médico.

Contenido del prospecto

1. Qué es ZARATOR y para qué se utiliza
2. Antes de usar ZARATOR
3. Cómo tomar ZARATOR
4. Cuáles son los posibles efectos adversos de ZARATOR
5. Conservación de ZARATOR
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ZARATOR y para qué se utiliza

ZARATOR es un medicamento de venta bajo receta que pertenece a un grupo de fármacos que reducen el colesterol denominados estatinas. Junto con el plan de alimentación y actividad física, ZARATOR, disminuye el colesterol total y el colesterol-LDL (el colesterol "malo") y aumenta el colesterol-HDL (el colesterol "bueno").

La mayor parte de su colesterol se forma en el hígado. ZARATOR actúa bloqueando una enzima del hígado para que se fabrique menos colesterol y aumenta, por otro lado, la captación y degradación del colesterol que ya está presente en la sangre.

Se utiliza, entonces, para el tratamiento de:

- El aumento del colesterol en sangre (hipercolesterolemia) de tipo primaria, familiar y secundaria a otras enfermedades (como diabetes, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, enfermedades hepáticas, entre otras).
- El aumento de los triglicéridos (otro tipo de grasa) en sangre (hipertrigliceridemia).
- Para reducir el riesgo de infarto de corazón y de cerebro en personas que tienen un riesgo incrementado de padecer estos inconvenientes.

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Tonaguzo
Director Técnico
M.N. 16496

Verónica Paula Grimoldi
D.N.I. Nº 22.695.279
APODERADA

Página 1 de 4



¿Qué debe conocer sobre el colesterol?

El colesterol es una sustancia grasa que normalmente se encuentra presente en la circulación sanguínea. Como participa en la formación de vitaminas, hormonas, sales biliares y otras sustancias, su organismo necesita una cierta cantidad de colesterol para funcionar correctamente. Pero un nivel alto de colesterol puede provocar problemas de salud. El colesterol-LDL es llamado colesterol "malo" debido a que si usted tiene demasiado en la circulación sanguínea puede convertirse en un problema para su salud y provocar enfermedades potencialmente graves. Existen ciertos factores comunes de riesgo para la salud cardiovascular, tales como la diabetes, la presión arterial alta, el hábito de fumar, la obesidad, los antecedentes familiares de enfermedades cardíacas precoces y la edad, que pueden hacer que el control de su colesterol sea aun más importante.

Sobre la aterosclerosis

La aterosclerosis es una condición que se genera con el transcurso del tiempo y por la multiplicidad de factores de riesgo en la cual se va formando progresivamente una placa en las arterias que las obstruye dificultando el paso de la sangre. Una de las causas principales son los niveles altos de colesterol-LDL.

2. Antes de usar ZARATOR.

No debe tomar ZARATOR

- Si es alérgico a la Atorvastatina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- En caso de embarazo ya que Atorvastatina podría dañar al bebé. Si Ud. toma ZARATOR y queda embarazada, suspenda inmediatamente este medicamento y consulte con su médico.
- Si está amamantando. Atorvastatina podría pasar a la leche materna.
- Si tiene un problema severo en el funcionamiento del riñón.
- Si presenta una enfermedad aguda en el hígado o tiene elevaciones sostenidas de las transaminasas hepáticas (enzimas del hígado).

Tenga especial cuidado con ZARATOR

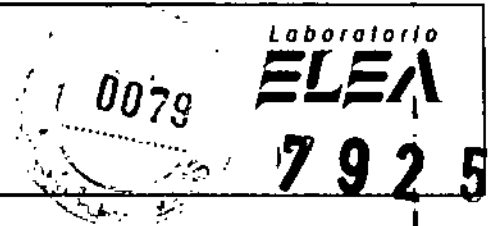
Consulte a su médico antes de empezar a tomar ZARATOR.

A continuación se citan razones por las que ZARATOR puede no ser adecuado para usted. Si usted se encuentra en alguno de estos casos, informe a su médico antes de tomar este medicamento:

- Si padece alguna enfermedad en los músculos con dolor o debilidad.
- Si piensa que puede estar embarazada o planea estarlo en el corto / mediano plazo.
- Si padece de problemas hepáticos y/o renales.

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Tonéguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

Verónica Paula Grimoldi
D.N.I. Nº 22.653.275
Página 2 de 4
POSERADA



- Si toma algún medicamento, incluidos los medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos dietarios. El riesgo de problemas musculares aumenta con la administración concurrente de ciclosporina (utilizado para el sistema inmune), fibratos (utilizados para la elevación de triglicéridos, niacina (se usa también para el colesterol elevado), eritromicina (es un antibiótico) y medicamentos para el tratamiento de los hongos.

Cuando se toma Atorvastatina junto con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio) las concentraciones de la Atorvastatina pueden disminuir.

3. Como tomar ZARATOR

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

ZARATOR puede tomarse en cualquier momento del día, con o sin alimentos. Debe continuar con el plan de alimentación sugerido por su médico durante el tratamiento con ZARATOR.

La dosis inicial suele estar entre 10 a 20 miligramos por día y se individualiza de acuerdo a las características de cada paciente, objetivos del tratamiento y los controles periódicos. Si se requieren reducciones más importantes de colesterol-LDL se puede comenzar con una dosis de 40 miligramos por día.

Si toma más ZARATOR del que debe

Si usted toma más dosis de ZARATOR que las indicadas, contacte inmediatamente con su médico, vaya a un centro de atención médica inmediata o consulte con un centro de atención toxicológica (ver cuerpo principal del prospecto).

4. Cuáles son los posibles efectos adversos de ZARATOR

Al igual que todos los medicamentos, ZARATOR puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos efectos son generalmente de intensidad leve a moderada y pasajeras.

Los más comunes son: constipación, dispepsia, dolor abdominal y flatulencias.

Si usted experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos, deje de utilizar el medicamento y consulte con su médico:

Dolor, aumento de la sensibilidad en los músculos o debilidad muscular que no se puede explicar por otras causas (por ejemplo traumatismos, actividad física, etc.). Si lo anterior, cursa con fiebre consulte con su médico rápidamente puesto que pueden ser los primeros signos de un problema muscular raro que puede afectar a su riñón.

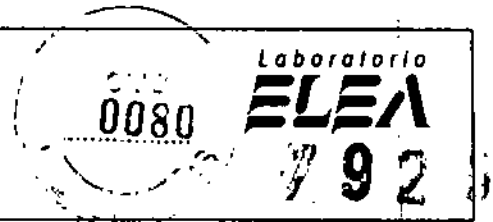
Dolor en los hombros y/o en la región glútea con elevación de enzimas musculares en el laboratorio (llamada CPK). Esto puede deberse a un trastorno raro denominado miositis necrotizante inmunomediada.

Handwritten number 27

Laboratorio Elea S.A.C. S.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

Verónica Paula Grimoldi
Página 3 de 4
C.N.I. Nº 21.695.275
APODERADA

PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
ZARATOR , Atorvastatina, Comprimidos Recubiertos



Síntomas de problemas hepáticos como sentirse extremadamente cansado, con pérdida de apetito, dolor en la parte superior del abdomen (por encima de la región del ombligo), orina de color oscuro y coloración amarillenta de la piel y de los ojos.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de ZARATOR

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 25°C.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ZARATOR: El principio activo es Atorvastatina.

Presentaciones de ZARATOR

ZARATOR 10 miligramos envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

ZARATOR 20 miligramos envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

ZARATOR 40 miligramos envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT:

**<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT
Responde 0800-333-1234.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46.281.

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A., Sanabria 2353, CABA.

Dir. Tec.: Fernando G. Toneguzzo, Farmacéutico.

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

Verónica Paula Grimoldi
D.N.I. N° 22.695.275
Páginas 01/01