



"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 N° 5948

BUENOS AIRES, 02 JUN. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005478-16-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRIMSTAT / ATORVASTATINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10,00 mg - 20,00 mg, aprobada por Certificado N° 50.773.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

ESV  
UP  
✓



"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 N° 5948

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 69 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TRIMSTAT / ATORVASTATINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10,00 mg – 20,00 mg; aprobada por Certificado N° 50.773 y Disposición N° 1871/03, propiedad de la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., cuyos textos constan de fojas 12 a 18, 26 a 32 y 40 a 46, para los prospectos y de fojas 19 a 25, 33 a 39 y 47 a 53, para la información para el paciente.



"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 N° 5948

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1871/03 los prospectos autorizados por las fojas 12 a 18 y la información para el paciente autorizada por las fojas 19 a 25, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.773 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos 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° 1-0047-0000-005478-16-8

DISPOSICIÓN N° 5948

Jfs

**Dr. ROBERTO LEIDE**  
Subadministrador Nacional  
ANMAT

40

ESN



"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.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**5948**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.773 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TRIMSTAT / ATORVASTATINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10,00 mg - 20,00 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1871/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008722-02-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 1871/03 (prospectos).	Prospectos de fs. 12 a 18, 26 a 32 y 40 a 46, corresponde desglosar de fs. 12 a 18. Información para el paciente de fs. 19 a 25, 33 a 39 y 47 a 53, corresponde desglosar de fs. 19 a 25.-

UP

~

ESV



"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.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.773 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..02. JUN. 2016

Expediente Nº 1-0047-0000-005478-16-8

DISPOSICIÓN Nº

5948

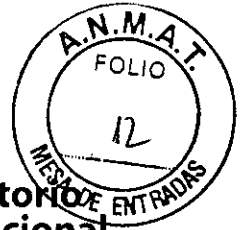
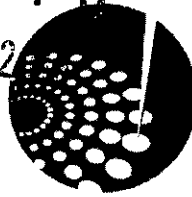
Jfs

**DR. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

VP

ESV

5948  
02 JUN. 20



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

**Proyecto de Prospecto**

Industria Argentina

Venta bajo receta

**TRIMSTAT  
ATORVASTATINA**

Comprimidos Recubiertos  
Código ATC: C10A A05

**FÓRMULA:**

Cada comprimido recubierto contiene:

	<b>"10 mg"</b>	<b>"20 mg"</b>
Atorvastatina	10,00mg	20,00 mg
Celulosa Microcristalina PH 200	83,15 mg	154,61 mg
Almidón Glicolato Sódico	3,00 mg	12,00 mg
Talco	2,00 mg	8,00 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg	4,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	1,50 mg	3,00 mg
Polietilenglicol 6000	0,25 mg	0,50 mg
Dióxido de Titanio	0,75 mg	1,50 mg
Talco	0,50 mg	1,00 mg

**ACCION TERAPEUTICA:**

Hipocolesterolémiante.

**INDICACIONES:**

Atorvastatina está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para disminuir los niveles elevados del colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B, y triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no-familiar) y en la dislipemia mixta (tipos Fredrickson IIa y IIb).

Atorvastatina también está indicado en la reducción del colesterol total y del LDL-colesterol en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como adyuvante a otros tratamientos hipocolesterolémiantes (ej.: aféresis de LDL) o en caso de no disponer de estos tratamientos.

**ACCION FARMACOLÓGICA:**

Atorvastatina es un agente sintético que reduce los lípidos.

Es un inhibidor competitivo y selectivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un paso temprano y velocidad-limitante de la biosíntesis del colesterol.

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

La individualización de la dosis se debe basar en la respuesta terapéutica.

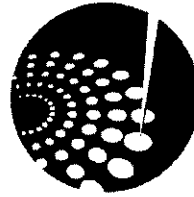
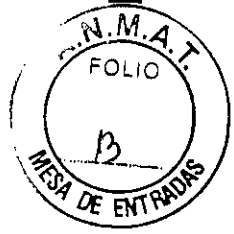
**FARMACOCINÉTICA:**

*Absorción:* Atorvastatina se absorbe rápidamente después de su administración oral; la concentración plasmática máxima ocurre entre 1 a 2 horas. El grado de absorción es dosis dependiente. La biodisponibilidad absoluta es de 12 % y la actividad inhibitoria sistémica de la HMG-CoA reductasa es aproximadamente del 30%. La disponibilidad sistémica baja es atribuida a un clearance en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo de primer paso hepático. Aunque la comida disminuye la velocidad y el grado de absorción en un 25% y 9%, respectivamente, cuando se mide la reducción del LDL-colesterol por medio de la  $C_{m\acute{a}x}$  y el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC), ésta es similar cuando se administra con o sin comida. Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina son menores (aproximadamente 30% para la  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC) después de la administra-

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

ESV

5949



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

ción vespertina comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del LDL –colesterol es la misma sin ser afectada por el momento del día en que se administre la droga.

**Distribución:** el volumen medio de distribución de Atorvastatina es de aproximadamente 565 litros. Se une  $\geq$  98% a las proteínas del plasma. La relación sangre/plasma es de aproximadamente 0.25, lo que indica una pobre penetración de la droga en los eritrocitos. Basados en observaciones en ratas Atorvastatina parece ser secretado en la leche materna.

**Metabolismo:** Atorvastatina es extensamente metabolizado a derivados orto y parahidroxilados y a varios productos de beta-oxidación. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es atribuida a los metabolitos activos. Los estudios in vitro sugieren la importancia del citocromo P-450 3A4 en el metabolismo de Atorvastatina, consistente con el aumento de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina en humanos después de la administración conjunta de eritromicina. En animales el ortohidroximetabolito es posteriormente glucuronizado.

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

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

#### **POSOLOGIA y ADMINISTRACION:**

Los pacientes deben comenzar una dieta estándar para disminuir el colesterol antes de recibir tratamiento con Atorvastatina y deberían continuarla durante el mismo.

**Hipercolesterolemia (heterocigota familiar y no-familiar) y dislipemia mixta (Fredrickson tipos Ila y IIb):** la dosis de comienzo recomendada de Atorvastatina es 10 mg una vez al día. El rango de dosis es 10 a 80 mg una vez al día. Atorvastatina debe ser administrado en una sola toma diaria en cualquier momento del día, antes o después de las comidas. El tratamiento debe ser individualizado de acuerdo al objetivo terapéutico y a la respuesta. Luego de la iniciación y/o durante la titulación de Atorvastatina deben controlarse los niveles plasmáticos de lípidos cada 2 a 4 semanas y realizar el ajuste de dosis correspondiente. Puesto que el objetivo terapéutico es disminuir el LDL –colesterol se recomienda utilizar la concentración de LDL como dato base previo al inicio del tratamiento y como valor de control de respuesta terapéutica. Sólo en caso de no poder determinar los valores de LDL se puede tomar la concentración del colesterol total como valor de monitoreo de tratamiento.

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

**Tratamiento concomitante:** Atorvastatina puede utilizarse en combinación con una resina captadora de ácidos biliares para lograr un efecto aditivo. La combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y con fibratos deberá ser evitada.

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

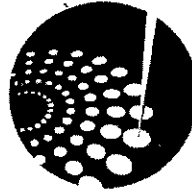
#### **CONTRAINDICACIONES:**

Atorvastatina está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquier componente de la fórmula, en aquellos con enfermedad hepática activa y niveles persistentes elevados de transaminasas – hasta tres veces el límite normal – sin causa aparente. Embarazo; lactancia; mujeres en edad fértil que no utilicen un método anti-conceptivo adecuado. Atorvastatina podría ser administrado en mujeres de edad fértil sólo cuando tales pacientes tengan muy pocas posibilidades de quedar embarazadas y hayan sido informadas de los riesgos potenciales sobre el feto.

#### **ADVERTENCIAS:**

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR GENERAL  
FARMACÉUTICO S.A. N.º 2111  
ALCEGA 1000 - ROSARIO ARGENTINA S.A.

5948



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

*Efectos hepáticos:* al igual que otros agentes de la misma clase, se informaron elevaciones moderadas ( $\geq 3$  veces el límite superior normal [ULN]) de transaminasas séricas después del tratamiento con Atorvastatina.

Los niveles altos persistentes de las transaminasas  $>3$  x ULN se observaron en  $< 1\%$  de los pacientes que recibieron Atorvastatina en los estudios clínicos. Los incrementos, en general, no se asociaron con ictericia ni otros signos o síntomas. Cuando se disminuía la dosis de Atorvastatina, o se interrumpía o discontinuaba el tratamiento, los niveles de transaminasas volvían a los valores de pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de Atorvastatina sin secuelas. Los tests de función hepática deben ser realizados antes del inicio del tratamiento y en forma periódica una vez comenzado el mismo. Los pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma que sugiere un daño hepático deben realizar tests de función hepática. Los pacientes que desarrollen niveles aumentados de transaminasas deben ser monitoreados hasta que se vuelva a los valores normales. Se recomienda que cuando se observe un incremento persistente de tres veces el valor límite normal de GOAT o GPT se reduzca la dosis o se interrumpa el tratamiento con Atorvastatina.

Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que ingieran grandes cantidades de alcohol y/o tengan antecedentes de enfermedad hepática. Enfermedad hepática activa o niveles persistentemente elevados de transaminasas son contraindicaciones para el uso de Atorvastatina (ver Contraindicaciones).

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

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

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

### **PRECAUCIONES:**

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

Atorvastatina puede causar la elevación de la fosfocreatinquinasa y de los niveles de transaminasas (ver Advertencias y Reacciones Adversas).

*Gerontes:* las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina son mayores (aproximadamente 40% para la  $C_{máx}$  y 30% para la AUC) en sujetos añosos sanos (edad  $\geq 65$  años) que en adultos jóvenes. Los efectos lipídicos fueron comparables a aquellos observados en poblaciones de pacientes más jóvenes, con dosis iguales de Atorvastatina.

*Niños:* no se han realizado estudios farmacocinéticos en niños.

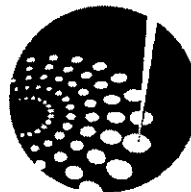
*Sexo:* las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina en mujeres difieren (aproximadamente 20% mayores para la  $C_{máx}$  y 10% menores para AUC) en comparación a las observadas en los hombres. Sin embargo, no hay diferencias clínicas significativas en los efectos sobre los lípidos en hombres y mujeres.

*Insuficiencia renal:* la insuficiencia renal no tiene influencia sobre las concentraciones plasmáticas de los efectos sobre los lípidos de Atorvastatina. De esta forma, el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal no es necesaria.

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO S.R.L. 8111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.



5948



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

*Hemodiálisis:* aunque no se han realizado estudios en pacientes con enfermedad renal en estadios finales, la hemodiálisis no incrementa el clearance de Atorvastatina ya que la droga se une extensamente a proteínas plasmáticas.

*Insuficiencia hepática:* las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina aumentan marcadamente (aproximadamente 16 veces para el  $C_{m\acute{a}x}$  y 11 veces para la AUC) en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica (Childs Plugh B) (ver Contraindicaciones).

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

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase es mayor con la administración concomitante de ciclosporina, derivados del ácido fibríco, eritromicina, antifúngicos azólicos o niacina.

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

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

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

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

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

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

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

*Otros tratamientos concomitantes:* en los estudios clínicos, Atorvastatina fue utilizado conjuntamente con agentes antihipertensivos y tratamiento de reemplazo estrogénico sin evidencias clínicas de interacciones adversas significativas. No se han llevado a cabo estudios de interacción con agentes específicos.

### **Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad:**

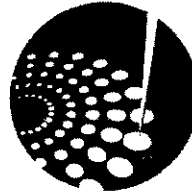
Atorvastatina no fue carcinogénico en ratas, la dosis máxima utilizada fue 63 veces mayor que la dosis más alta para humanos (80 mg/día) en base a la relación mg/kg de peso corporal y 8 a 16 veces mayor que los valores de AUC (80-24). En un estudio de dos años en ratones, la incidencia de adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras fue mayor cuando se usó la dosis máxima, que fue 250 veces más alta que la dosis más alta recomendada en hombres en una base de mg/kg de peso corporal. La exposición sistémica fue 6 a 11 veces más alta basado en la AUC (0-24). Todas las demás drogas químicamente similares de esta clase indujeron tumores tanto en ratones como en ratas en dosis 12 a 125 veces mayores que la más alta dosis clínicamente recomendada, en una base de mg/kg de peso corporal.

Atorvastatina no demostró potencial mutagénico o clastogénico en cuatro tests in vitro con y sin activación metabólica ni en un ensayo in vivo. El resultado fue negativo para el test de Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, y en el test HGPRT in vitro a continuación del test de mutación en células de pulmón de hámsters chinos. Atorvastatina no produjo incrementos significativos en aberraciones cromosómicas en el ensayo in vitro con células de pulmón de hámsters chinos y dio negativo en el test in vivo de micronúcleos en ratones.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad ni la reproducción en ratas macho a las que se les administraron dosis de Atorvastatina de hasta 175 mg/kg/día o en ratas hembra que recibieron dosis de hasta 225 mg/kg/día. Estas dosis son 100 a 140 veces la dosis máxima recomendada sobre la base de mg/kg de peso

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO N.º 8111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

5948



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

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

**Uso en embarazo y lactancia:**

Atorvastatina está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados. Atorvastatina podría ser administrado en mujeres en edad fértil solo cuando tales pacientes tengan muy pocas posibilidades de quedar embarazadas y hayan sido informadas de los riesgos potenciales para el feto. No se conoce si esta droga se excreta en la leche materna en humanos. A causa del potencial de reacciones adversas en niños en período de alimentación con leche materna, las mujeres que reciban Atorvastatina no deben amamantar.

**Uso en pediatría:**

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

**REACCIONES ADVERSAS:**

Atorvastatina es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas han sido leves y transitorias.

En los ensayos clínicos controlados, menos del 2% de los pacientes discontinuaron debido a efectos adversos atribuibles a Atorvastatina.

Los más frecuentes ( $\geq 1\%$ ) informados sobre pacientes que participaron en los estudios clínicos controlados fueron: constipación, flatulencia, dispepsia, dolor abdominal.

En la tabla siguiente se muestran los efectos adversos reportados en  $\geq 2\%$  de los pacientes entre 2502 pacientes de estudios clínicos controlados con placebo, sin evaluación de la causa. (ver Efectos adversos en estudios controlados con placebo - % de pacientes-).

Los siguientes efectos adversos se informaron, sin evaluación de la causa, en  $< 2\%$  de los pacientes durante los estudios clínicos con Atorvastatina:

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

*Aparato digestivo:* gastroenteritis, tests anormales de funcionamiento hepático, colitis, vómitos, gastritis, boca seca, hemorragia rectal, esofagitis, eructos, glositis, ulceración de la boca, disfagia, enteritis, melena, hemorragia gingival, úlcera gástrica, tenesmo, estomatitis ulcerativa, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática.

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

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

*Aparato musculoesquelético:* calambres musculares, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contracturas tendinosas, miositis. Miopatía necrotizante inmunomediada (frecuencia desconocida).

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

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

*Sentidos especiales:* ambliopía, tinnitus, sequedad de conjuntiva, alteraciones de la refracción, ojo rojo, sordera, parosmia, pérdida del gusto, disgeusia.

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

*Alteraciones metabólicas y funcionales:* hiperglicemia, aumento de la fosfocreatinquinasa, gota, aumento del peso corporal, hipoglicemia.

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

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

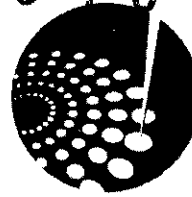
Localización Efecto Adversos	Placebo N = 270	Atorvastatina 10 mg N = 863	Atorvastatina 20 mg N = 36	Atorvastatina 40 mg N = 79	Atorvastatina 80 mg N = 94
En General					
Infección	10.0	10.3	2.8	10.0	7.4

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.C. 8111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

5

ESV

5948



Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA



Cefalea	7.0	5.4	16.7	2.5	6.4
Lesión accidental	3.7	4.2	0.0	1.3	3.2
Síndrome gripal	1.9	2.2	0.0	2.5	3.2
Dolor abdominal	0.7	2.8	0.0	3.8	2.1
Dolor lumbar	3.0	2.8	0.0	3.8	1.1
Reacción alérgica	2.6	0.9	2.8	1.3	0.0
Astenia	1.9	2.2	0.0	3.8	0.0
<i>Aparato digestivo</i>					
Constipación	1.8	2.1	0.0	2.5	1.1
Diarrea	1.5	2.7	0.0	3.8	5.3
Dispepsia	4.1	2.3	2.8	1.3	2.1
Flatulencia	3.3	2.1	2.8	1.3	1.1
<i>Aparato respiratorio</i>					
Sinusitis	2.6	2.8	0.0	2.5	6.4
Faringitis	1.5	2.5	0.0	1.3	2.1
<i>Piel y anexos</i>					
Eritema	0.7	3.9	2.8	3.8	1.1
<i>S. musculoesquelético</i>					
Artralgias	1.5	2.0	0.0	5.1	0.0
Mialgias	1.1	3.2	5.6	1.3	0.0

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

#### **SOBREDOSIFICACION:**

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

Ante una eventual sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

#### **Centros de Intoxicación**

Hospital Posadas "Toxicología" ☎ (011) - 4658-7777  
(011) - 4654-6648  
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez ☎ (011) - 4962-6666  
(011) - 4962-2247

#### **CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente entre 10°C a 25° C. Proteger de la humedad.  
No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

#### **PRESENTACIONES:**

TRIMSTAT, se presenta en forma de comprimidos recubiertos de 10 mg y 20 mg. en envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 y 120 comprimidos recubiertos. (para todas sus concentraciones)  
TRIMSTAT para uso hospitalario: envases conteniendo 200, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos. (para todas sus concentraciones)

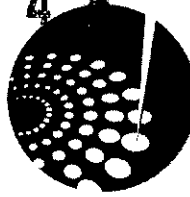
**Elaborado en:** Av. 12 de octubre – Quilmes – Buenos Aires

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado N° 50.773  
Fecha de Vencimiento:  
Fecha de última revisión:

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

5940



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**



Director Técnico: Dr. Jorge A. Moglia - Farmacéutico.

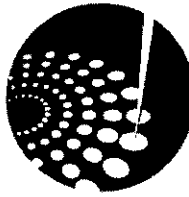
ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA  
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.  
Tabaré 1641 - C.A.B.A.  
Buenos Aires.  
Argentina.

7  
JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

ESV

5948



Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### TRIMSTAT ATORVASTATINA

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina  
Venta bajo receta

**Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerla
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico oftalmólogo
- Este medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en esta Información para el paciente.

#### 1 – QUÉ ES ATORVASTATINA NORTHIA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

ATORVASTATINA NORTHIA es un medicamento hipolipemiante (para bajar el nivel de las grasas en sangre), ATORVASTATINA NORTHIA se indica:

Atorvastatina está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para disminuir los niveles elevados del colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B, y triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no-familiar) y en la dislipemia mixta (tipos Fredrickson IIa y IIb).

Atorvastatina también está indicado en la reducción del colesterol total y del LDL-colesterol en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como adyuvante a otros tratamientos hipocolesterolemiantes (ej.: aféresis de LDL) o en caso de no disponer de estos tratamientos.

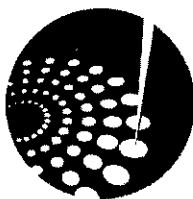
#### 2 – QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON TRIMSTAT

##### No debe recibir TRIMSTAT:

Atorvastatina está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquier componente de la fórmula, en aquellos con enfermedad hepática activa y niveles persistentes elevados de transaminasas – hasta tres veces el límite normal – sin causa aparente. Embarazo; lactancia; mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo adecuado. Atorvastatina podría ser administrado en

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 3111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

5948

**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

mujeres de edad fértil sólo cuando tales pacientes tengan muy pocas posibilidades de quedar embarazadas y hayan sido informadas de los riesgos potenciales sobre el feto.

### **Precauciones y Advertencias**

#### **ADVERTENCIAS:**

*Efectos hepáticos:* al igual que otros agentes de la misma clase, se informaron elevaciones moderadas ( $\geq 3$  veces el límite superior normal) de transaminasas séricas después del tratamiento con Atorvastatina. Los incrementos, en general, no se asociaron con ictericia ni otros signos o síntomas. Cuando se disminuía la dosis de Atorvastatina, o se interrumpía o discontinuaba el tratamiento, los niveles de transaminasas volvían a los valores de pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de Atorvastatina sin secuelas. Los estudios de función hepática deben ser realizados antes del inicio del tratamiento y en forma periódica una vez comenzado el mismo. Los pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma que sugiere un daño hepático deben realizar estudios de función hepática. Los pacientes que desarrollen niveles aumentados de transaminasas deben ser monitoreados hasta que se vuelva a los valores normales. Se recomienda que cuando se observe un incremento persistente de tres veces el valor límite normal de GOAT o GPT se reduzca la dosis o se interrumpa el tratamiento con Atorvastatina.

Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que ingieran grandes cantidades de alcohol y/o tengan antecedentes de enfermedad hepática. Enfermedad hepática activa o niveles persistentemente elevados de transaminasas son contraindicaciones para el uso de Atorvastatina.

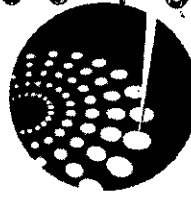
*Efectos musculoesqueléticos:* Se informó sobre la aparición de dolores musculares en pacientes que recibieron Atorvastatina. Debe pensarse en miopatía (definida como dolor muscular o debilidad muscular junto con aumentos en la fosfocreatinaquinasa (CPK) mayor a 10 el límite normal en pacientes con dolores musculares difusos, debilidad muscular y/o elevaciones marcadas de CPK. Los pacientes deben ser advertidos de informar cualquier dolor muscular sin causa aparente, debilidad muscular, particularmente si se acompañan de malestar general o fiebre. El tratamiento con Atorvastatina debe ser discontinuado si los niveles de CPK elevados persisten o si se sospecha o diagnostica miopatía.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase aumentan con la administración concomitante de ciclosporina, derivados de ácido fibrílico, eritromicina, niacina o antifúngicos azólicos. Los médicos que piensen utilizar un tratamiento combinado con Atorvastatina y derivados del ácido fibrílico, eritromicina, drogas inmunosupresoras, antifúngicos azólicos, o dosis reductoras de lípidos de niacina, deben evaluar los riesgos – beneficios y deben monitorear cuidadosamente a los pacientes en búsqueda de signos o síntomas de miopatías. Debe considerarse realizar determinaciones de CPK en forma periódica en tales situaciones, aunque no existe seguridad de que tal

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

E3V

5948



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**



monitoreo prevenga la aparición de miopatía severa. Atorvastatina debe interrumpirse o suspenderse temporariamente en cualquier paciente con un cuadro agudo que sugiera miopatía o que tenga un factor predisponente para el desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rhabdomiolisis (destrucción muscular) (ej.: infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, alteraciones severas metabólicas, endócrinas o de electrolitos y crisis convulsivas no controladas).

**PRECAUCIONES:**

*Generales:* Antes de comenzar el tratamiento con Atorvastatina, debe realizarse el intento de controlar la hipercolesterolemia con una dieta apropiada, ejercicio, reducción de peso, en pacientes obesos y tratar otros problemas médicos subyacentes.

*Gerontes:* Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina son mayores en sujetos añosos sanos (edad  $\geq$  65 años) que en adultos jóvenes. Los efectos lipídicos fueron comparables a aquellos observados en poblaciones de pacientes más jóvenes, con dosis iguales de Atorvastatina.

*Niños:* No se han realizado estudios farmacocinéticos en niños.

*Sexo:* Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina en mujeres difieren en comparación a las observadas en los hombres. Sin embargo, no hay diferencias clínicas significativas en los efectos sobre los lípidos en hombres y mujeres.

*Insuficiencia renal:* La insuficiencia renal no tiene influencia sobre las concentraciones plasmáticas de los efectos sobre los lípidos de Atorvastatina. De esta forma, el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal no es necesaria.

*Hemodiálisis:* aunque no se han realizado estudios en pacientes con enfermedad renal en estadios finales, la hemodiálisis no incrementa la eliminación de Atorvastatina.

*Insuficiencia hepática:* Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina aumentan marcadamente en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica.

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

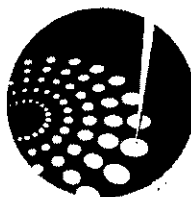
**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase es mayor con la administración concomitante de ciclosporina, derivados del ácido fibríco, eritromicina, antifúngicos azólicos o niacina.

*Antiácidos:* La administración conjunta de Atorvastatina con suspensiones orales de antiácidos que contienen hidróxidos de magnesio y aluminio, disminuye las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina aproximadamente 35 %, sin embargo, la reducción del LDL-colesterol no se vio alterada.

*Antipirina:* Atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, por lo tanto, no son esperables las interacciones con otras drogas que se metabolizan a través de la misma vía.

5948



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

*Colestiramina:* Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina son más bajas cuando se administra conjuntamente con colestiramina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos son mayores que cuando se administra cada droga por separado.

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

*Eritromicina:* En individuos sanos la administración concomitante de eritromicina (500 mg cada 6 horas) se asoció con concentraciones plasmáticas de Atorvastatina más elevadas.

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

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

*Otros tratamientos concomitantes:* en los estudios clínicos, Atorvastatina fue utilizado conjuntamente con agentes antihipertensivos y tratamiento de reemplazo estrogénico sin evidencias clínicas de interacciones adversas significativas. No se han llevado a cabo estudios de interacción con agentes específicos.

*Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad:* Atorvastatina no fue causó cáncer en ratas.

Atorvastatina no demostró potencial mutagénico en cuatro estudios in vitro con y sin activación metabólica ni en un ensayo in vivo. Atorvastatina no produjo incrementos significativos en aberraciones cromosómicas en el ensayo in vitro.

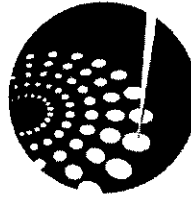
No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad ni la reproducción en ratas macho a las que se les administraron dosis de Atorvastatina de hasta 175 mg/kg/día o en ratas hembra que recibieron dosis de hasta 225 mg/kg/día. Estas dosis son 100 a 140 veces la dosis máxima recomendada sobre la base de mg/kg de peso corporal. Atorvastatina no causó efectos adversos sobre el esperma o parámetros espermáticos, o sobre la histopatología de órganos reproductores en perros que recibieron dosis de 10, 40 o 120 mg/kg durante dos años.

**Uso en embarazo y lactancia:** Atorvastatina está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados. Atorvastatina podría ser administrado en mujeres en edad fértil solo cuando tales pacientes tengan muy pocas posibilidades de quedar embarazadas y hayan sido informadas de los riesgos potenciales para el feto. No se conoce si esta droga se excreta en la leche materna en humanos. A causa del potencial de reacciones adversas en niños en período de alimentación con leche materna, las mujeres que reciban Atorvastatina no deben amamantar.

ESV



5 9 4 8



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

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

### 3 – CÓMO SE ADMINISTRA TRIMSTAT

Los pacientes deben comenzar una dieta estándar para disminuir el colesterol antes de recibir tratamiento con Atorvastatina y deberían continuarla durante el mismo.

*Hipercolesterolemia (heterocigota familiar y no-familiar) y dislipemia mixta (Fredrickson tipos IIa y IIb):* la dosis de comienzo recomendada de Atorvastatina es 10 mg una vez al día. El rango de dosis es 10 a 80 mg una vez al día. Atorvastatina debe ser administrado en una sola toma diaria en cualquier momento del día, antes o después de las comidas. El tratamiento debe ser individualizado de acuerdo al objetivo terapéutico y a la respuesta. Luego de la iniciación y/o durante la titulación de Atorvastatina deben controlarse los niveles plasmáticos de lípidos cada 2 a 4 semanas y realizar el ajuste de dosis correspondiente. Puesto que el objetivo terapéutico es disminuir el LDL-colesterol se recomienda utilizar la concentración de LDL como dato base previo al inicio del tratamiento y como valor de control de respuesta terapéutica. Sólo en caso de no poder determinar los valores de LDL se puede tomar la concentración del colesterol total como valor de monitoreo de tratamiento.

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

*Tratamiento concomitante:* Atorvastatina puede utilizarse en combinación con una resina captadora de ácidos biliares para lograr un efecto aditivo. La combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y con fibratos deberá ser evitada.

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

### 4 – POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

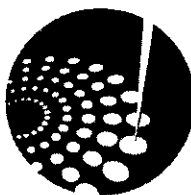
Los más frecuentes (más del 1%) informados sobre pacientes que participaron en los estudios clínicos controlados fueron: constipación, flatulencia, y molestias digestivas.

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

ESN

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO M.N. 8111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

5948



Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA



*Generales:* Hinchazón de la cara, fiebre, rigidez cervical, malestar, reacción de fotosensibilidad, edema generalizado.

*Aparato digestivo:* Gastroenteritis, estudios anormales de funcionamiento hepático, colitis, vómitos, gastritis, boca seca, hemorragia rectal, esofagitis, eructos, inflamación de la lengua, ulceración de la boca, dificultad para deglutir, enteritis, hemorragia digestiva, hemorragia gingival, úlcera gástrica, dificultad para la defecación, úlceras en la boca, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática.

*Aparato respiratorio:* Neumonía, sensación de falta de aire, asma, hemorragia nasal.

*Sistema nervioso:* Trastornos en la sensibilidad, somnolencia, amnesia, alteraciones del sueño, disminución de la libido, hiperemocionalidad, falta de coordinación, neuropatía periférica, tortícolis, parálisis facial, hiperkinesia.

*Aparato musculoesquelético:* Calambres musculares, inflamación articulaciones y tendinosas, debilidad o inflamación muscular, contracturas tendinosas. Miopatía necrotizante inmunomediada (frecuencia desconocida).

*Piel y anexos:* Prurito, dermatitis de contacto, caída del cabello, piel seca, sudoración, acné, urticaria, eczema, seborrea, úlceras de la piel.

*Aparato urogenital:* Aumento de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, litiasis renal, inflamación en los testículos, enfermedad fibroquística de la mama, hemorragia vaginal, pérdida de proteínas en orina, agrandamiento de las mamas, trastornos menstruales, inflamación en los riñones, incontinencia urinaria, eyaculación anormal.

*Sentidos especiales:* Trastornos visuales, acúfenos, sequedad de conjuntiva, ojo rojo, sordera, trastornos en el olfato y gusto.

*Aparato cardiovascular:* Palpitaciones, vasodilatación, desmayo, migraña, hipotensión postural, inflamación de las venas, arritmia.

*Alteraciones metabólicas y funcionales:* Aumento o disminución del azúcar en la sangre, aumento de la fosfocreatinquinasa, gota, aumento del peso corporal.

*Sangre y sistema linfático:* Puntos de sangrado en piel y mucosas, anemia, aumento de tamaño de ganglios linfáticos, disminución de plaquetas en sangre.

Para más detalle consulte con su médico.

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

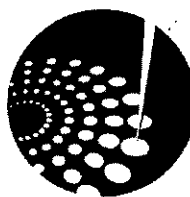
## 5 – CÓMO CONSERVAR TRIMSTAT

Conservar a temperatura ambiente entre 10°C a 25°C. Proteger de la humedad.

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

ESV

5948



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

**6 – CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

TRIMSTAT, se presenta en forma de comprimidos recubiertos de 10 mg y 20 mg. en envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 y 120 comprimidos recubiertos.

TRIMSTAT para uso hospitalario: envases conteniendo 200, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

**7 – QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

Atención especializada para niños:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/2247

Sánchez de Bustamante 1399 (C.A.B.A.)

Atención especializada para adultos:

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

Av. Presidente Illía y Marconi (Haedo – Pcia. de Buenos Aires)

Hospital Fernández: (011)4801-5555

Cerviño:3356 (C.A.B.A.)

**MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Elaborado en: Av. 12 Octubre 4444 – Quilmes – Buenos aires

Certificado N° 50.773

Fecha de última revisión:

Director Técnico: Dr. Jorge A. Moglia - Farmacéutico.

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641 – C.A.B.A.

Buenos Aires.

Argentina.

JORGE A. MOGLIA  
DIRECTOR TÉCNICO  
FARMACÉUTICO N° 5111  
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

E3V