



"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° 6216

BUENOS AIRES, 09 JUN. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005412-16-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LAFEDAR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LIPODREN / ATORVASTATINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CALCICA) 10 mg - 20 mg, aprobada por Certificado N° 52.640.

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

VP
ESV
1



"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° 6216

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 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 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 presentado para la Especialidad Medicinal denominada LIPODREN / ATORVASTATINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CALCICA) 10 mg - 20 mg, aprobada por Certificado N° 52.640 y Disposición N° 6837/05 propiedad de la firma LAFEDAR S.A., cuyos textos constan de fojas 63 a 113.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6837/05 los prospectos autorizados por las fojas 63 a 79, de

ESN
10
7



"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° 6216

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° 52.640 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005412-16-9

DISPOSICIÓN N° 6216

Jfs


Dr. ROBERTO LEDE
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° **6216** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.640 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LAFEDAR S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LIPODREN / ATORVASTATINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CALCICA) 10 mg - 20 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6837/05.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000035-04-9.

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|----------------------------------|--|
| Prospectos | Anexo de Disposición N° 4797/11. | Prospectos de fs. 63 a 113, corresponde desglosar de fs. 63 a 79.- |

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

ESV SP
✓



"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 LAFEDAR S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.640 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de **09 JUN. 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-005412-16-9

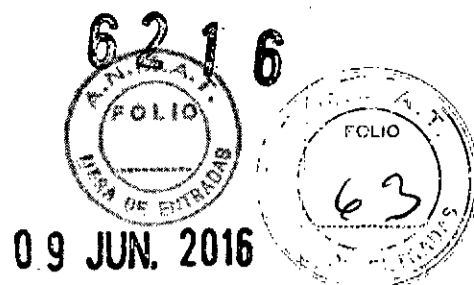
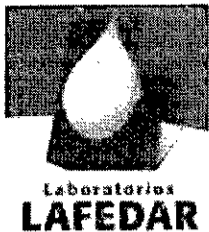
DISPOSICIÓN N°

6216

Jfs

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

ESV 40



Proyecto de Prospectos

LIPODREN

ATORVASTATINA 10 mg y 20 mg

Comprimidos Recubiertos - Vía Oral

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de LIPODREN® 10 mg contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica) 10mg. Excipientes: Carbonato de Calcio CD90; Lactosa monohidrato; Croscarmelosa sódica; Laurilsulfato de sodio; Estearato de magnesio; Celulosa microcristalina c.s.; Lay AQ H05800P4; Lay AQ HL15001T.

Cada comprimido recubierto de LIPODREN® 20 mg contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica) 20mg. Excipientes: Carbonato de Calcio CD90; Lactosa monohidrato; Croscarmelosa sódica; Laurilsulfato de sodio; Estearato de magnesio; Celulosa microcristalina c.s.; Lay AQ H05800P4; Lay AQ HL15001T.

NO USAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipolipemiante. Inhibidor de la HMGCo-A reductasa. Código ATC: C10AA05.

INDICACIONES

Lipodren® está indicado:

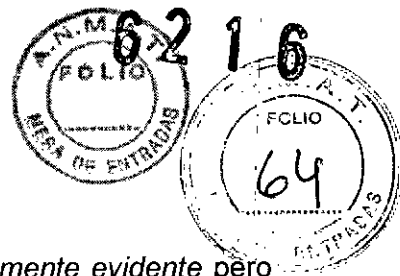
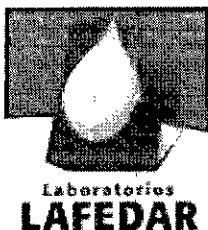
Prevención de la Enfermedad Cardiovascular:

En pacientes adultos sin enfermedad coronaria clínicamente evidente, pero con factores de riesgo múltiples para enfermedad coronaria, tales como edad, tabaquismo, hipertensión, HDL-C bajo, o una historia familiar de enfermedad coronaria temprana, Lipodren® está indicado para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio.
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV).
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



En pacientes con diabetes tipo 2 y sin enfermedad coronaria clínicamente evidente pero con factores de riesgo múltiples para enfermedad coronaria tales como retinopatía, albuminuria, tabaquismo o hipertensión, Lipodren® está indicado para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio.
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular.

En pacientes con enfermedad coronaria clínicamente evidente, Lipodren® está indicado para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal.
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular fatal o no fatal.
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización.
- Reducir el riesgo de hospitalización en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva.
- Reducir el riesgo de angina de pecho.

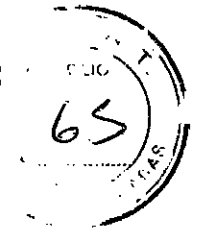
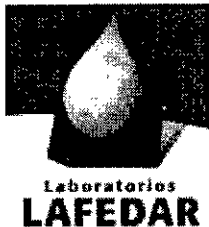
Hipercolesterolemia

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. aféresis de LDL);
5. Como un complemento de la dieta para reducir los niveles de colesterol total (C-Total), colesterol LDL (C-LDL) y apo B en varones y en mujeres que ya han tenido su primera menstruación, de entre 10 y 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigota, que aún después de recibir un tratamiento adecuado o dieta presenten los siguientes parámetros:
 - a. Colesterol LDL permanece ≥ 190 mg/dL o
 - b. Colesterol LDL permanece ≥ 160 mg/dL y
 - Existe historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura o
 - existen dos o más factores de riesgo cardiovascular en pacientes pediátricos.

La terapia con agentes que alteran los lípidos debe ser sólo un componente de intervención dentro de los múltiples factores de riesgo en individuos con elevado riesgo de contraer enfermedad vascular aterosclerótica debida a la hipercolesterolemia. Una dieta

ESV
GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



restringida en grasas y colesterol debe complementarse con agentes que alteran los lípidos sólo 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 Tabla 1).

TABLA 1. 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 del LDL (mg/dL) | Nivel de LDL en el cual se deben iniciar cambios Terapéuticos del Estilo de Vida (mg/dL) | Nivel de 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 | ≥ 130 (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 ^c de Riesgo | <160 | <160 | ≥ 190 (180-189: 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 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.

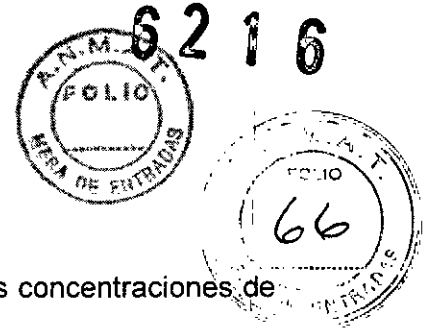
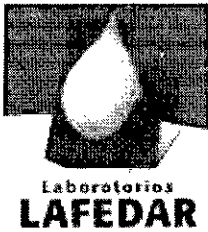
c. Casi todas las personas con 0 – 1 factores de riesgo tienen un riesgo a 10 años < 10%; de este modo, la evaluación del riesgo a 10 años en personas con 0 – 1 factores de riesgo no es considerado necesario.

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 Lipodren®, 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 x [TG] + C-HDL). Para los niveles de TG >

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

ESU



400 mg/dL (> 4,5 mmol/L), esta ecuación resulta menos precisa y las concentraciones de C-LDL deben determinarse por medio de ultracentrifugación.

Lipodren® no se ha estudiado en condiciones donde la mayor anomalía de lipoproteínas es la elevación de quilomicrones (Fredrickson Tipos I y V).

A continuación se resume la clasificación de la NCEP de niveles de colesterol en pacientes pediátricos con historia familiar de hipercolesterolemia o enfermedad cardiovascular prematura:

| Categoría | Colesterol total (mg/dL) | Colesterol LDL (mg/dL) |
|-----------|--------------------------|------------------------|
| Aceptable | < 170 | < 110 |
| Medio | 170 - 199 | 110 - 129 |
| Alto | ≥ 200 | ≥ 130 |

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

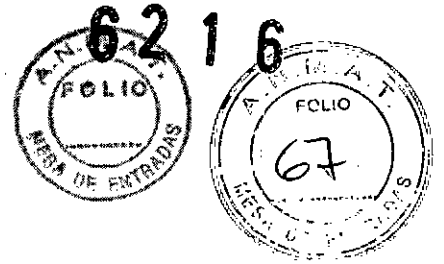
Acción Farmacológica.

Mecanismos de acción:

La 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 cardiovasculares, mientras que los niveles de C-HDL se asocian con una disminución del riesgo cardiovascular. En animales, Lipodren® 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. Lipodren® también reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. Lipodren® 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. Lipodren® reduce el C-total y CLDL y apo B en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota (FH), formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta. Lipodren® también reduce el C-VLDL y TG y produce aumentos variables de C-HDL y apolipoproteína A-1.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



Lipodren® 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. Lipodren® 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 puede 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

La 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 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 C_{max} 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 C_{max} 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 POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION)

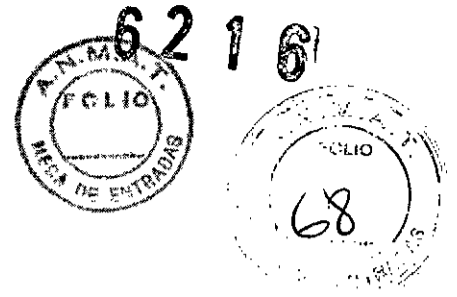
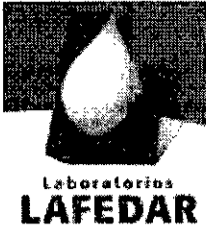
Distribución

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 secretada en la leche materna. (ver CONTRAINDICACIONES, Embarazo y Lactancia y PRECAUCIONES. Mujeres en período de lactancia).

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

ESV



Metabolismo

La atorvastatina cálcica es extensamente metabolizada 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 3^a4 en el metabolismo de la 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 ortohidroximetabolito es posteriormente glucuronizado.

Eliminación

La 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 C_{max} 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).

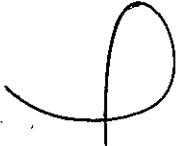
Pediátrico: no se dispone de estudios de farmacocinética en población pediátrica.


Sexo: las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica en mujeres difieren en comparación a las observadas en los hombres (aproximadamente 20% mayores para la C_{max} y 10% menores para la AUC); sin embargo, no hay diferencias clínicamente significativas en la reducción del C-LDL con Lipodren® entre hombres y mujeres.

Insuficiencia Renal: la enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica 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).

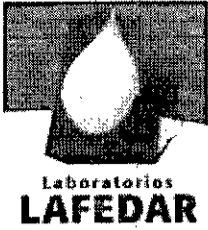
Hemodiálisis: aunque no se han realizado estudios en pacientes con enfermedad renal terminal, la hemodiálisis no aumenta significativamente la depuración de atorvastatina cálcica debido a que la droga se encuentra extensamente unida a las proteínas plasmáticas.

Insuficiencia Hepática: las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica aumentan notablemente en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica. La C_{max} y la AUC son cuatro veces mayores en pacientes con enfermedad Childs-Pugh A. En pacientes con la


GUSTAVO O. SEÍN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

ESV



enfermedad Child-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 Lipodren® y la deberá continuar durante el tratamiento con Lipodren®.

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

La dosis inicial recomendada de Lipodren® es 10 a 20 mg una vez al día. Los pacientes que requieren una reducción más grande en el C-LDL (más de 45%) pueden comenzar el tratamiento con 40 mg una vez al día. El rango de dosificación de Lipodren® es de 10 a 80 mg una vez al día. Lipodren® puede administrarse como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos. La dosis inicial y la dosis de mantenimiento de Lipodren® 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 1). Después del inicio y/o titulación de Lipodren®, 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. Sólo si no se encuentran disponibles los niveles de C-LDL, el C-total debe usarse para monitorear la terapia.

Hipercolesterolemia Heterocigota Familiar en Pacientes Pediátricos (10-17 años de edad):

La dosis inicial de Lipodren® recomendada es de 10 mg/día; la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día (las dosis mayores a 20 mg no han sido estudiadas en esta población de pacientes). Las dosis deberán ser individualizadas de acuerdo al objetivo de terapia recomendado (ver Lineamientos del Panel de pediatría 1 de NCEP, FARMACOLOGÍA CLÍNICA e INDICACIONES Y USO). Los ajustes deberán ser hechos a intervalos de 4 semanas o mayores.


Hipercolesterolemia Homocigota Familiar:


La dosis de Lipodren® en pacientes con hipercolesterolemia homocigota familiar es de 10 a 80 mg una vez al día. Lipodren® puede ser administrado como un complemento a otros tratamientos para reducir el colesterol (por ej. aféresis 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, Musculoesquelético y Precauciones, Interacción con otras drogas).

Dosis en Pacientes con Insuficiencia Renal:

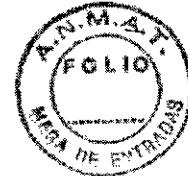

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

ESV



6216



La enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción de colesterol LDL por atorvastatina cálcica; por lo que el ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal no es necesario (ver Propiedades Farmacológicas, Farmacocinética).

Dosis en Pacientes que están recibiendo tratamiento con Ciclosporina, Claritromicina, Itraconazol, o una combinación de Ritonavir con Saquinavir o Lopinavir con Ritonavir.

En los pacientes que están recibiendo ciclosporina, el tratamiento debe limitarse solo a Lipodren® 10 mg una vez por día. En los pacientes que reciben tratamiento con claritromicina, itraconazol, o en los pacientes con HIV que toman una combinación de ritonavir más saquinavir o lopinavir más ritonavir, se recomienda la evaluación clínica apropiada en los pacientes que toman dosis de Lipodren que exceden los 20 mg, para asegurar que se utilice la dosis necesaria más baja posible de Lipodren® [Léase Advertencias y Precauciones, Músculo esquelético e Interacciones medicamentosas].


CONTRAINDICACIONES

Lipodren® se encuentra contraindicado en pacientes con:

- Enfermedad hepática activa o niveles persistentemente elevados de transaminasas séricas,
- Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

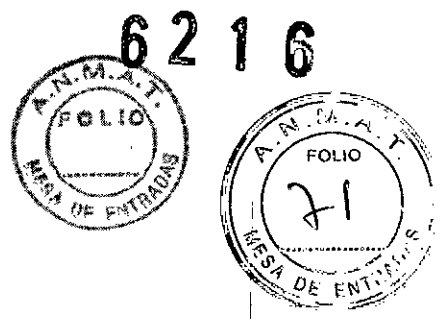
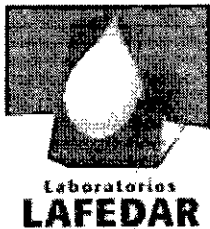
Embarazo y Lactancia. Lipodren® puede ocasionar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. La aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de las drogas para reducir los lípidos durante el embarazo no debería provocar demasiado impacto en los resultados de una terapia de hipercolesterolemia 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. No hay estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de atorvastatina durante el embarazo; de todos modos, en algunos reportes, se observaron anomalías congénitas luego de la exposición intrauterina a estatinas. En estudios de reproducción con ratas y conejos, atorvastatina no reveló evidencias de teratogenicidad. ATORVASTATINA CÁLCICA DEBE SER ADMINISTRADO A MUJERES EN EDAD FÉRTIL SÓLO 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.

Lactancia: Es bien sabido que atorvastatina se excreta en la leche materna humana por lo que no se recomienda el uso de atorvastatina en las mujeres que estén amamantando a sus niños debido a la potencialidad de eventos adversos severos.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

ESU



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 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 desarrolló 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 disminuyó la dosis, se interrumpió o discontinuó la droga, los niveles de transaminasas volvieron a los valores del pretratamiento o similares sin secuelas. Dieciocho 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 aumento en ALT o AST > 3 veces LSN persiste, se recomienda una reducción de la dosis o el abandono de atorvastatina cálcica.

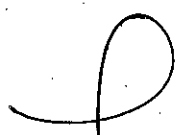
Atorvastatina cálcica debe usarse con cuidado en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o poseen antecedentes de enfermedades hepáticas. La enfermedad hepática activa o las elevaciones de transaminasas inexplicables son contraindicaciones para el uso de atorvastatina cálcica (ver Contraindicaciones).


Musculoesquelético: al igual que con otras drogas, se han informado raramente casos de rhabdomiolisis con falla renal aguda secundaria a mioglobinuria.

El antecedente de deterioro de la función renal puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de rhabdomiolisis. Estos pacientes deberán ser monitoreados de cerca para la detección de eventos en el músculo esquelético. Se ha informado mialgia sin complicaciones en pacientes tratados con atorvastatina cálcica (ver Reacciones Adversas).

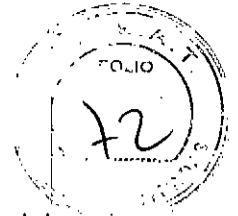
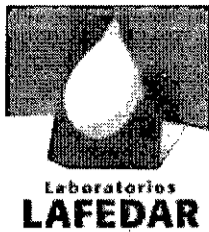
Se han reportado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada durante o después del tratamiento con estatinas. La miopatía necrotizante inmunomediada se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y elevación de creatina fosfoquinasa (CPK), que persiste a pesar de la discontinuación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

La existencia de miopatía, definida como dolor muscular o debilidad muscular junto con aumentos en los valores de la creatina fosfoquinasa (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


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

ESV



6216

son acompañados de malestar o fiebre. La terapia con atorvastatina cristalina debe interrumpirse si los niveles elevados de CPK persisten o se sospecha o diagnostica miopatía. El uso concomitante de altas dosis de atorvastatina conjuntamente con drogas tales como ciclosporina o fuertes inhibidores CYP3A4 (ej. claritromicina, itraconazol, e inhibidores de la proteasa para HIV) aumentan el riesgo de miopatía/rabdomiolisis.

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, 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 períodos de titulación o aumento de dosis. Las determinaciones periódicas de creatina fosfoquinasa (CPK) pueden considerarse en tales situaciones, aunque no hay seguridad de que tal monitoreo prevenga la aparición de miopatía severa.

Atorvastatina cálcica 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).

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.

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.

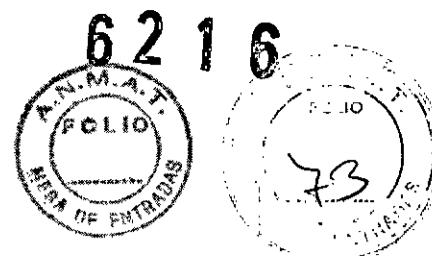
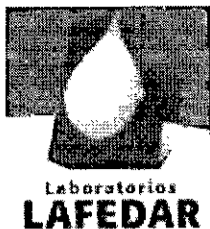
No se ha estudiado en un número adecuado de pacientes, los efectos de los inhibidores HMG-CoA reductasa sobre la fertilidad masculina. Se desconocen, si hubiere, los efectos sobre el axis gonadal pituitario en mujeres premenopáusicas. Se debe tener cuidado si un inhibidor HMG-CoA reductasa se administra en forma concomitante con drogas que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

Toxicidad SNC (Sistema Nervioso Central).


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

ESV



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 dió 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 machos (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.

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.

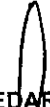
Antipirina: dado que atorvastatina cálcica no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con otras drogas que se metabolizan a través de las mismas isoenzimas del citocromo.

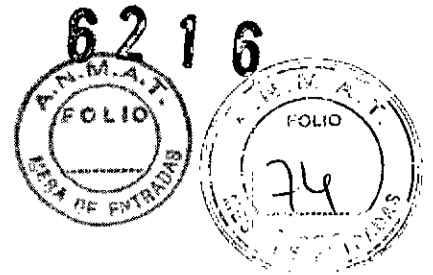
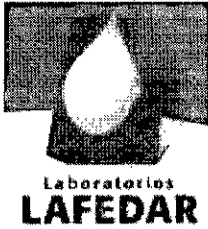
Colestipol: las concentraciones plasmáticas de atorvastatina cálcica disminuyen aproximadamente un 25% cuando se administran en forma conjunta colestipol y atorvastatina cálcica. Sin embargo, la reducción del C-LDL fue mayor cuando se administró en forma conjunta colestipol y atorvastatina cálcica que cuando cualquiera de las drogas se administró solo.

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.


GUSTAVO O. SEÍN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



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 etinil estradiol en aproximadamente un 30% y un 20%. Estos incrementos deben ser considerados al seleccionar el anticonceptivo oral para una mujer que está recibiendo atorvastatina cálcica.

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

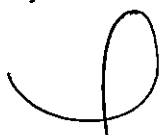
Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad.

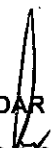
En un estudio carcinogénico de 2 años en ratas con niveles de dosis de 10, 30 y 100 mg/kg diarios, 2 tumores aislados se encontraron en los músculos de hembras tratadas con altas dosis: en una había un rhabdiosarcoma y en la otra, había un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor plasmático AUC (0-24) 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 o 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 clasiogénico 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 de 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 concentración espermática y habían aumentado el esperma 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.

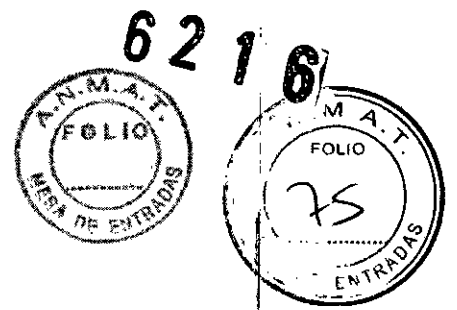
Embarazo. Categoría X de embarazo. (Ver Contraindicaciones).

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 teratogénica 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


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

ESV



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/m^2). 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 traqueoesofágica 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. Lipodren® 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 Lipodren®, éste 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 Lipodren® no deben amamantar (ver Contraindicaciones).

Uso Pediátrico.


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


Empleo en ancianos:

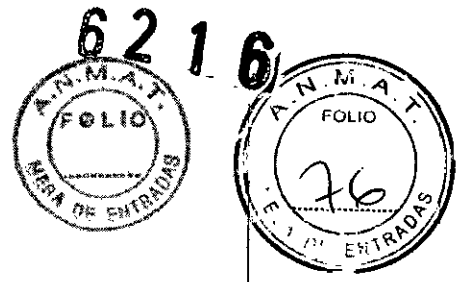
La seguridad y eficacia de atorvastatina cálcica (10-80 mg) en pacientes gerontes (≥ 85 años de edad) se evaluó en el estudio ACCESS. En la semana 54 de este estudio abierto, 1958 pacientes iniciaron la terapia con 10 mg de atorvastatina cálcica. De éstos, 835 eran ancianos (≥ 65 años de edad) y 1123 no eran ancianos. El cambio medio en el C-LDL basal después de 6 semanas de tratamiento con atorvastatina cálcica de 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 similares entre los dos grupos etarios. No hubo diferencias en la presencia de anomalías de laboratorio clínicamente relevantes entre los dos grupos etarios.

Empleo en insuficiencias hepática y renal:

El ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal no es necesario (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.

RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



La 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).

REACCIONES ADVERSAS

Lipodren® 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 10305 participantes tratados con atorvastatina 10 mg por día (n=5168) o placebo (n=5137), la seguridad y el perfil de tolerancia del grupo tratado con atorvastatina fue 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 TABLA 2:

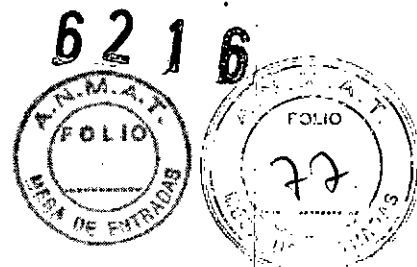
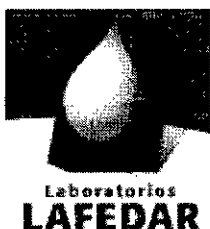
TABLA 2. Eventos adversos en estudios con placebo controlado (% de pacientes)

| Sistema del cuerpo Evento adverso | Placebo N=270 | Atorvastatina cálcica 10 mg N = 883 | Atorvastatina cálcica 20 mg N = 36 | Atorvastatina cálcica 40 mg N = 79 | Atorvastatina cálcica 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 |
| Aparato Digestivo | | | | | |
| Constipación | 1,8 | 2,1 | 0,0 | 2,6 | 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 |
| Aparato 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 |
| Aparato Músculo-Esquelético | | | | | |
| Artralgia | 1,5 | 2,0 | 0,0 | 5,1 | 0,0 |
| Mialgia | 1,1 | 3,2 | 5,6 | 1,3 | 0,0 |

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

ESV



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

Aparato 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.

Aparato Respiratorio: bronquitis, rinitis, neumonía, disnea, asma, epistaxis.

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

Aparato Musculo-esquelético: artritis, calambres en las piernas, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contractura tendinosa, miositis, miopatía necrotizante inmunomediada (frecuencia desconocida).

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

Aparato 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.

Aparato Cardiovascular: palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, hipotensión postural, flebitis, arritmias, angina de pecho, hipertensión.

Alteraciones Nutricionales y Metabólicas: edema periférico, hiperglucemia, creatinina fosfoquinasa elevada, gota, aumento de peso, hipoglucemia.

Sistema Hemo Linfático: equimosis, anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, petequias.

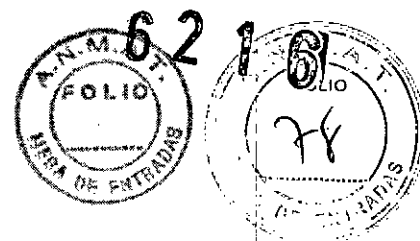
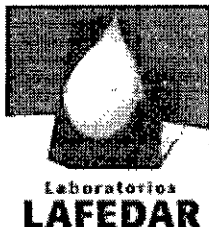
Experiencia posterior a la comercialización

Los eventos adversos asociados con el tratamiento con atorvastatina 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 necrólisis epidérmica tóxica), rabdomiolisis y fatiga.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

ESV



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

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

PRESENTACIONES

Envase con 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos (siendo los 5 últimos para Uso Hospitalario exclusivamente).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C). Proteger de la luz

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado Argentina Nº: 52.640

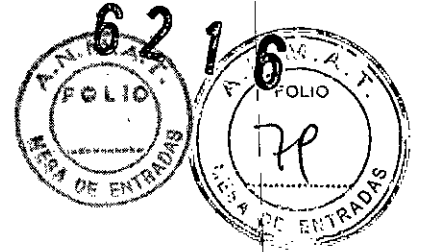
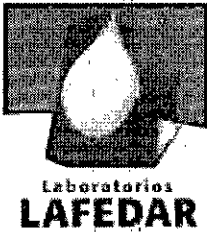
Reg. Sanitario Bolivia: Lipodren 10 mg: II-50861/2013

Reg. Sanitario Bolivia: Lipodren 20 mg: II-50604/2013


GUSTAVO O. SEÍN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

ESV



Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.

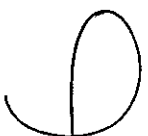
Valentín Torrá 4880 –Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos


Importado y distribuido en Bolivia por: Especialidades Farmacéuticas Ltda.

Santa Cruz de la Sierra- Bolivia. - Teléfono: (591-3) 334 1199.

Mail: efarma.recepcion@efarma.com.bo

Fecha de última revisión:/...../.....


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

ESV