



"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° 6 3 7 8

BUENOS AIRES, 15 JUN 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006497-16-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LIPIBEC / ATORVASTATIN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATIN 10 mg - 20 mg - 40 mg, aprobada por Certificado N° 47.261.

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.

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

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° **6 3 7 8**

Disposición ANMAT 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 para la Especialidad Medicinal denominada LIPIBEC / ATORVASTATIN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATIN 10 mg - 20 mg - 40 mg, aprobada por Certificado N° 47.261 y Disposición N° 3983/98, propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 92 a 130.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3983/98 los prospectos autorizados por las fojas 92 a 104, de

VP  
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.

DISPOSICIÓN Nº **6 3 7 8**

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 Nº 47.261 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

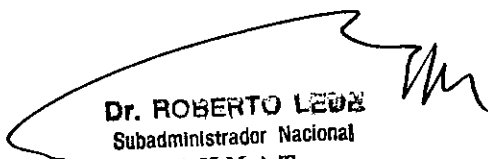
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido,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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-006497-16-1

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

**6 3 7 8**

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

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.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6.378** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.261 y de acuerdo a lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LIPIBEC / ATORVASTATIN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATIN 10 mg – 20 mg – 40 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3983/98.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002255-98-3.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 8923/15.	Prospectos de fs. 92 a 130, corresponde desglosar de fs. 92 a 104.-

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

MP  
ESV  
r



"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.

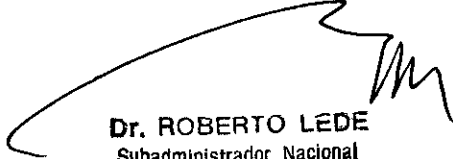
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma IVAX ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización  
Nº 47.261 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes  
de..... **15 JUN 2016**

Expediente Nº 1-0047-0000-006497-16-1

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

**6 3 7 8**

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

ESV  
WP



6378



15 JUN 2016

PROYECTO DE PROSPECTO ADJUNTO AL ENVASE DE VENTA

**LIPIBEC  
ATORVASTATIN**  
Comprimidos recubiertos 10, 20 y 40 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

**FORMULA:**

Cada comprimido recubierto contiene:	<u>10 mg.</u>	<u>20 mg.</u>	<u>40 mg.</u>
<u>Núcleo:</u>			
Atorvastatin (como atorvastatin cálcica)	10,00 mg.	20,00 mg.	40,00 mg.
Excipientes	c.s.	c.s.	c.s.

**ACCION TERAPEUTICA:**

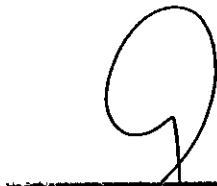

Hipocholesterolemiantes.  
Código ATC: C10AA05

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES**

**Acción Farmacológica**

**Mecanismos de acción:** Atorvastatin 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 de riesgo cardiovascular.

 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--

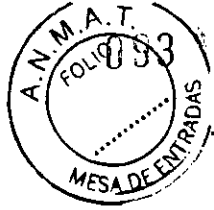
ESV



6378

TEVA

Group Member



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. Atorvastatin reduce el C - Total y C - LDL y apo B en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota (FH), formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta. Atorvastatin también reduce el C - VLDL y TG y produce aumentos variables de C - HDL y apolipoproteína A-1. Atorvastatin 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. Atorvastatin reduce el C-IDL (colesterol de lipoproteínas de densidad intermedia) en pacientes con disbetalipoproteinemia.

**Farmacodinamia**

Atorvastatin, 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:** Atorvastatin 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 Atorvastatin. La biodisponibilidad absoluta de Atorvastatin (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 Cmax y AUC, la reducción del C - LDL es similar cuando Atorvastatin se administra con o sin comidas.

Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin son menores (aproximadamente 30% para la Cmax y AUC) después de la administración vespertina comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del C - LDL es la misma independientemente de la hora del día en que se administre el medicamento (ver Posología / Dosificación - Modo de administración).

**Distribución:** el volumen medio de distribución de Atorvastatin es de aproximadamente 381 litros. Atorvastatin se une en un 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, Atorvastatin parece ser secretado en la leche materna. (ver Contraindicaciones, Embarazo y Lactancia y Precauciones: Mujeres en período de lactancia).

**Metabolismo:** Atorvastatin es extensamente metabolizado a derivados orto- y parahidroxilados y varios productos de beta-oxidación. La inhibición in vitro de HMG - CoA reductasa por los metabolitos orto- y parahidroxilados es equivalente a la de Atorvastatin. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria circulante sobre la HMG - CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos. Los estudios in vitro indican la importancia del citocromo P450 3A4 en el metabolismo de Atorvastatin, de acuerdo con los aumentos de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin 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.

ESV

 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--

IVAX

6378

TEVA

Group Member



**Eliminación:** Atorvastatin 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 Atorvastatin 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 Atorvastatin se recupera en la orina después de la administración oral.

**Poblaciones especiales:**

**Geriatría:** La eficacia y la seguridad en pacientes mayores de 70 años usando las dosis recomendadas son similares a las de la población general.

**Pediátrico:** El uso en población pediátrica sólo debe ser llevada a cabo por especialistas. La experiencia en pacientes pediátricos es limitada a un pequeño grupo de pacientes (edades de 4 a 17) con dislipidemias severas, como hipercolesterolemia familiar homocigota. La dosis recomendada de inicio en esta población es de 10 mg de atorvastatin por día. La dosis se puede incrementar a 80 mg/d dependiendo de la respuesta y tolerabilidad. La información de seguridad en el desarrollo de esta molécula no ha sido evaluada en esta población.

**Sexo:** las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin en mujeres difieren en comparación a las observadas en los hombres (aproximadamente 20% mayores para la Cmax y 10% menores para la AUC); sin embargo, no hay diferencias clínicamente significativas en la reducción del C – LDL con Atorvastatin entre hombres y mujeres. **Insuficiencia renal:** la enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin 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 Atorvastatin debido a que la droga se encuentra extensamente unida a las proteínas plasmáticas. **Insuficiencia hepática:** las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin aumentan notablemente en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica. La Cmax y la AUC son cuatro veces mayores en pacientes con enfermedad Childs – Pugh A. En pacientes con la enfermedad Childs - Pugh B la Cmax aumenta aproximadamente 16 veces y la AUC aumenta 11 veces (ver Contraindicaciones).

**INDICACIONES**

**Prevención Primaria y Secundaria de Enfermedades Cardiovasculares**



En pacientes adultos con enfermedad coronaria, o sin evidencias de la misma pero con múltiples factores de riesgo para la misma tales como edad, tabaquismo, hipertensión, bajo HDL colesterol o historia familiar de enfermedad coronaria temprana, atorvastatin está indicada para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina

En pacientes diabéticos tipo II y sin evidencias clínicas de enfermedad coronaria, pero con múltiples factores de riesgo tales como retinopatía, albuminuria, tabaquismo o hipertensión, atorvastatin está indicado para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares

ESV

 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--





637



Group Member

**Hipercolesterolemia**

*Atorvastatin está indicado:*

1. Como tratamiento adyuvante a la dieta para disminuir los niveles elevados de colesterol total, LDL colesterol, apobetalipoproteínas, y triglicéridos, así como para incrementar HDL colesterol en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no-familiar) y en la dislipemia mixta (tipos Fredrickson IIa y IIb).
2. Está indicado en el tratamiento coadyuvante de la dieta en la hipertrigliceridemia presente en la dislipidemia tipo IV de Fredrickson.
3. Atorvastatin está indicado para el tratamiento de la disbetalipoproteinemia primaria (Fredrickson tipo III) que no responda adecuadamente a la dieta.
4. Atorvastatin 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.
5. Como tratamiento adyuvante de la dieta para reducir el colesterol total, el LDL-C y apobetalipoproteínas en jóvenes y mujeres luego de la menarca, de 10 a 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigota si después de un adecuado intento con la indicación de dieta los niveles de LDL-C son los siguientes:
  - a. LDL-C permanece mayor o igual a 190 mg/dl o
  - b. LDL-C permanece mayor o igual a 160 mg/dl y:
    - Existe una antecedente familiar de enfermedad cardiovascular prematura o
    - Existen dos o más factores de riesgo cardiovascular presentes en el paciente pediátrico.

**POSOLOGIA / DOSIFICACION – Modo de Administración**

El paciente debe realizar una dieta estándar para disminuir el colesterol antes de recibir Atorvastatin y deberá continuarla durante el tratamiento con Atorvastatin.



Hipercolesterolemia (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (Fredrickson Tipo IIa y IIb): La dosis inicial recomendada de Atorvastatin es 10 o 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 Atorvastatin es de 10 a 80 mg una vez al día. Atorvastatin puede administrarse como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos. La dosis inicial y la dosis de mantenimiento de Atorvastatin deben individualizarse de acuerdo con las características del paciente tales como los objetivos de la terapia y las respuestas.

Después del inicio y/o titulación de Atorvastatin, los niveles de lípidos deben analizarse dentro de las 2 a 4 semanas y se debe ajustar la dosis.

**Hipercolesterolemia homocigota familiar:** la dosis de Atorvastatin en pacientes con hipercolesterolemia homocigota familiar es de 10 a 80 mg una vez al día. Atorvastatin 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.

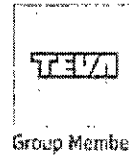
**Dosis en pacientes con insuficiencia renal:** la enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción de colesterol LDL por Atorvastatin; por lo que el ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal no es necesario (ver Propiedades farmacológicas, farmacocinética).

ESV

 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--



6378



### CONTRAINDICACIONES

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a atorvastatin o a alguno de sus excipientes.  
Contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o elevación persistente e inexplicable de las transaminasas séricas que exceden 3 veces el límite máximo normal.  
Contraindicado durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil con potencial de embarazo que no usen un método anticonceptivo apropiado.  
Si la paciente queda embarazada mientras está tomando esta droga, la terapia debe interrumpirse y se le debe informar a la paciente sobre los riesgos potenciales que corre el feto.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

**Previo al tratamiento:** Atorvastatin debe prescribirse con precaución en pacientes con factores de predisposición a la rabdomiólisis. El nivel de CPK debe medirse antes de iniciar el tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

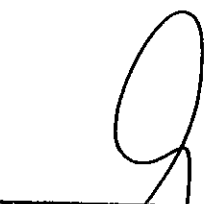

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Historia previa de toxicidad muscular con estatina o fibrato
- Historia previa de enfermedad hepática y / o cuando se consumen cantidades importantes de alcohol
- En personas de edad avanzada (edad > 70 años), la necesidad de tal medida debe ser considerada, de acuerdo con la presencia de otros factores predisponentes para rabdomiólisis
- Situaciones en las que se puede producir un aumento de los niveles plasmáticos, como interacciones medicamentosas (véase la sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción") y poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas.

En tales situaciones, el riesgo del tratamiento debe ser considerado en relación con un posible beneficio, y se recomienda seguimiento clínico.

Si los niveles de CPK están significativamente elevados (> 5 veces el LSN) previo al inicio, no se debe iniciar el tratamiento.

Los niveles de CPK no deben ser medidos luego de realizar ejercicio intenso o en presencia de algún otro factor alternativo que signifique una dificultad en la interpretación de los resultados de dicho dosaje. En el caso de que los niveles de CPK están significativamente elevados (> 5 veces el LSN), la medición deberá repetirse entre 5 y 7 días después para confirmar el resultado.

**Durante el Tratamiento:** Se debe pesquisar en los pacientes la presencia de dolor muscular, calambres o debilidad especialmente si está acompañada de malestar general o fiebre. De presentar estos síntomas mientras el paciente está tratado con atorvastatin se deben medir sus niveles de CPK. Si estos están significativamente elevados (>5 veces el valor máximo normal) se debe considerar discontinuar el tratamiento. Si los síntomas resuelven y los niveles de CPK retornan a la normalidad la reintroducción de atorvastatin o la introducción de una estatina alternativa puede ser considerada, a la dosis mínima y bajo monitoreo estricto. Atorvastatin

 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--

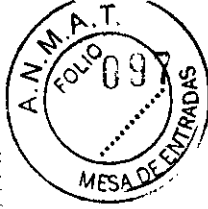
ESJ

IVAX

3378

TEVA

Group Member



debe ser discontinuada si una elevación significativa de CPK (>10 veces el límite máximo normal) ocurre o si hay diagnóstico o sospecha de rabdomiólisis.

**Efectos hepáticos:** Deben realizarse estudios de la función renal antes de empezar el tratamiento y periódicamente luego. Los pacientes que desarrollen algún signo o síntoma sugestivo de insuficiencia hepática deben realizarse estudios de la función hepática. Los pacientes que desarrollen aumento de los niveles de transaminasas deben ser monitoreados hasta que las anomalías se resuelvan. Si el aumento de las transaminasas mayores a 3 veces el límite máximo normal persiste, se debe reducir la dosis o suspender el tratamiento. Atorvastatin debe ser usado con precaución en pacientes que consumen substanciales cantidades de alcohol y/o tienen historia de enfermedad hepática.(ver contraindicaciones)

**Prevención de accidentes cerebrovasculares por reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL):** En un análisis post-hoc de los subtipos de accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes sin enfermedad coronaria que sufrieron un accidente cerebrovascular reciente o accidente isquémico transitorio, hubo una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en pacientes que iniciaron atorvastatin 80 mg en comparación con el placebo. El aumento del riesgo se observó sobre todo en pacientes con ACV hemorrágico previo o infarto lacunar al inicio del estudio. Para los pacientes con ACV hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance de riesgos y beneficios de atorvastatin 80 mg es incierto y el riesgo potencial de accidente cerebrovascular hemorrágico se debe considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento.

**Miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM):** Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. LA MNIM se caracteriza clínicamente por la persistente debilidad de músculos proximales y elevada creatinquinasa sérica, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

**Musculoesquelético:** Atorvastatin como otros inhibidores de la HMG-CoA puede en raras ocasiones afectar el músculo esquelético y causar mialgia, miositis y miopatía que puede progresar a rabdomiólisis, una potencial condición con riesgo de vida caracterizada por una marcada elevación de los niveles de creatinquinasa (CPK) mayores a 10 veces el límite máximo normal, mioglobinemia y mioglobinuria pueden desencadenar fallo renal. Atorvastatin 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 rabdomiólisis (por ej. infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, alteraciones metabólicas endócrinas severas o de electrolitos y crisis convulsivas no controladas).

**Enfermedad pulmonar intersticial:** Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial se han reportado con algunas estatinas, especialmente con el tratamiento a largo plazo (ver sección "Reacciones adversas"). La presentación clínica puede incluir disnea, tos no productiva y deterioro general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, la terapia con estatinas debe interrumpirse.

#### Diabetes Mellitus

IVAX Argentina S.A.  
ROSANA B. COLOMBO  
Farmacéutica  
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.  
ALFREDO WEBER  
Gerente General  
Apoderado

ESV



6378

FEV/11

Group Member



Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, incrementan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de desarrollar diabetes, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual es necesario en algunos casos el tratamiento específico de la diabetes. Este riesgo, sin embargo, se ve sobrepasado por la reducción en el riesgo cardiovascular con estatinas y por lo tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento. Los pacientes con riesgo (glucemia 100 a 125 mg/dL, IMC > 30, triglicéridos elevados, hipertensión arterial) deben ser monitoreados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

**Lactosa:** El producto contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento



**Interacción con otras drogas:**

El riesgo de rabiomiólisis se incrementa cuando la atorvastatin se administra concomitantemente a ciertos medicamentos que puedan aumentar la concentración plasmática de atorvastatin como inhibidores de CYP3A4 o proteínas de transporte (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol y los inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). Los inhibidores moderados de CYP3A4 (por ej. Eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden incrementar los niveles plasmáticos de atorvastatin. El riesgo de miopatía también puede verse incrementado con el uso concomitante de gemfibrozil y otros derivados de ácido fibrico, eritromicina, niacina y ezetimibe. En caso de ser posible, se deberá considerar la administración de tratamientos alternativos que no interactúen con el atorvastatin. En los casos en los que la co-administración de estos productos medicinales y atorvastatin sea necesaria, el equilibrio riesgo-beneficio de la utilización simultánea de ambas drogas deberá ser evaluado cuidadosamente. Cuando los pacientes están recibiendo medicamentos que aumentan la concentración plasmática de atorvastatin, se recomienda una dosis máxima más baja de dicho medicamento. Además, en el caso de estar en tratamiento con un inhibidor potente del CYP3A4, una dosis inicial más baja de atorvastatin debe ser considerada y se recomienda un control clínico adecuado de estos pacientes. No se recomienda el uso concomitante de atorvastatin y ácido fusídico, por lo tanto, la suspensión temporal de la atorvastatin puede ser considerado durante la terapia con ácido fusídico.

La administración concomitante de atorvastatin con inductores del citocromo P450 3A (por ejemplo, efavirenz, rifampicina) puede conducir a una reducción variable en las concentraciones plasmáticas de atorvastatin. Debido al mecanismo de interacción dual de rifampicina, (citocromo P450 3A inducción y la inhibición de la absorción de hepatocitos OATP1B1 transportador), se recomienda la co-administración simultánea de atorvastatin con rifampicina, ya que la administración de atorvastatin después de la de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de atorvastatin. El efecto de la rifampicina en las concentraciones de atorvastatin en los hepatocitos es, sin embargo, desconocido y si la administración concomitante no puede evitarse, los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para garantizar la eficacia del tratamiento.

**Ácido fusídico:** No se han realizado estudios de interacción entre atorvastatin y ácido fusídico. Al igual que con otras estatinas, eventos relacionados con el músculo, incluyendo rabiomiólisis (incluyendo algunas muertes), se han reportado en la experiencia post-comercialización con

ESV

 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--

IVAX

6378

TEVA

Group Member



atorvastatin y ácido fusídico administrada conjuntamente. El mecanismo de esta interacción no se conoce. Atorvastatin no debe administrarse conjuntamente con ácido fusídico. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento ácido fusídico. El paciente debe ser informado a acudir inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad. El tratamiento con estatinas puede ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando se necesita ácido fusídico sistémica prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de que la administración conjunta de atorvastatin y ácido fusídico sólo debe considerarse en una base de caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

**Inhibidores proteínas de transporte:** Los inhibidores de las proteínas de transporte (por ejemplo, ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica de atorvastatin. El efecto de la inhibición de los transportadores de la captación hepática de las concentraciones de atorvastatin en hepatocitos es desconocida. Si la administración concomitante no puede evitarse, se recomienda una reducción de la dosis y el seguimiento clínico de eficacia.

**Derivados del ácido Gemfibrozilo / fibrico:** El uso de fibratos se asocia ocasionalmente con los eventos musculares, incluyendo rhabdomiolisis. El riesgo de estos eventos se puede aumentar con el uso concomitante de derivados de ácido fibrico y atorvastatin. Si la administración concomitante no puede evitarse, la dosis más baja de atorvastatin para alcanzar el objetivo terapéutico se debe utilizar y los pacientes debe controlarse adecuadamente

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

**Antipirina:** Dado que Atorvastatin 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 Atorvastatin disminuyen aproximadamente un 25% cuando se administran en forma conjunta colestipol y Atorvastatin. Sin embargo, la reducción del C - LDL fue mayor cuando se administró en forma conjunta colestipol y Atorvastatin que cuando cualquiera de las drogas se administró sola.



**Cimetidina:** Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin 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 Atorvastatin y digoxina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en un estado estable aumentaron aproximadamente un 20%. Los pacientes que toman digoxina deben monitorearse en forma apropiada.

**Eritromicina:** En individuos sanos, las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin aumentaron aproximadamente un 40% con la administración en forma conjunta de Atorvastatin y eritromicina, un conocido inhibidor del citocromo P450 3A4 (ver Advertencias - Musculoesquelético).

**Ezetimibe:** El uso ezetimibe en forma individual se asocia con eventos musculares, incluyendo rhabdomiolisis. Por lo tanto, el riesgo de estos eventos se puede aumentar con el uso concomitante de ezetimibe y atorvastatin. Se recomienda un control clínico adecuado de estos pacientes.

**Anticonceptivos orales:** La administración en forma conjunta de Atorvastatin y un anticonceptivo oral aumentaron los valores de AUC para noretindrona y etinilestradiol en

 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--

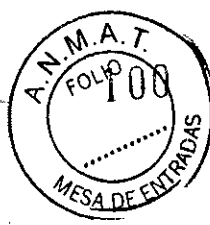
ESV

IVAX

6 3 7 8

TEVA

Group Member



aproximadamente un 30% y un 20%. Estos incrementos deben ser considerados al seleccionar el anticonceptivo oral para una mujer que está recibiendo Atorvastatin.

**Warfarina:** En un estudio clínico en pacientes tratados crónicamente con Warfarina, la coadministración de atorvastatin 80 mg/d causó una pequeña disminución de 1.7 segundos del tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, retornando a la normalidad luego de 15 días de tratamiento con atorvastatin. Sin embargo muy raros casos de significancia clínica han sido reportados. Los tiempos de protrombina pueden monitorearse como se hacen habitualmente en los pacientes con anticoagulantes cumarínicos. La terapia con atorvastatin no ha sido asociada con sangrado o con cambios en la protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.



**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 Atorvastatin 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.

**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 rabdomiosarcoma 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, Atorvastatin no fue ni mutagénico ni clastogénico en los tests siguientes con o sin activación metabólica: el Test Ames con Salmonella typhimurium y Escherichia coli; el test HGPRT a continuación del test de mutación en células de pulmón de hamsters chinos y el test de aberraciones cromosómicas en células de pulmón de hamsters chinos. Atorvastatin 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 Atorvastatin 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 de espermátides y habían aumentado el esperma anormal. Atorvastatin 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.

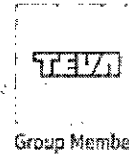
**Embarazo:** Atorvastatin está contraindicada durante el embarazo. No se han establecido parámetros de seguridad en mujeres embarazadas. No hay estudios clínicos en esta población.

ESV

 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	---



637



Raros reportes de anomalías congénitas luego de exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa han sido recibidos. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El tratamiento materno con atorvastatin puede reducir los niveles fetales de mevalonato, el cual es precursor de la biosíntesis de colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de la terapia hipolipemiente durante el embarazo debería generar un bajo impacto en el riesgo a largo plazo asociado con hipercolesterolemia. Por estas razones atorvastatin no debe usarse en mujeres embarazadas, mujeres que busquen un embarazo o se sospeche que lo estén. El tratamiento con atorvastatin debe suspenderse durante la duración del embarazo o hasta que este determinado que no está embarazada (ver contraindicaciones).

**Lactancia:** No está determinado si la atorvastatin o sus metabolitos son excretados en leche humana. En ratas la concentración en sangre de atorvastatin es similar a la de la leche. Debido al potencial de eventos adversos serios, las mujeres que toman atorvastatin no deben amamantar. Atorvastatin está contraindicado durante la lactancia.

**Fertilidad:** En estudios animales atorvastatin no tiene efectos en la fertilidad masculina ni femenina.

**REACCIONES ADVERSAS**

**Resumen del perfil de seguridad**

En la base de datos de ensayos clínicos controlados de atorvastatin contra placebo de 16.066 sujetos (8755 atorvastatin frente a 7311), durante un período medio de 53 semanas, el 5,2% de los pacientes con atorvastatin interrumpieron su participación debido a reacciones adversas en comparación con el 4,0% de los pacientes tratados con placebo. Sobre la base de datos de los estudios clínicos y la amplia experiencia post-comercialización, la lista siguiente representa el perfil de reacciones adversas de atorvastatin

**Lista de las reacciones adversas**

Las frecuencias estimadas de reacciones se clasifican de acuerdo a la siguiente clasificación: frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1 / 1.000$ ,  $<1/100$ ); raras ( $\geq 1 / 10.000$ ,  $<1 / 1.000$ ); muy raras ( $\leq 1 / 10.000$ ).

**Infecciones**

Frecuentes: nasofaringitis

**Trastornos hematológicos y del sistema linfático**

Raro: trombocitopenia

**Trastornos del sistema inmunológico**

Frecuentes: Reacciones alérgicas

Muy raras: anafilaxia



**Trastornos metabólicos y nutricionales**

Frecuentes: hiperglucemia

Poco frecuentes: hipoglucemia, aumento de peso, anorexia

**Desórdenes psiquiátricos**

Poco frecuentes: pesadillas, insomnio

 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--

ESV

**IVAX**

6378

WE/1

Group Member



**Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: dolor de cabeza

Poco frecuentes: mareo, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia

Raras: neuropatía periférica

**Trastornos oculares**

Poco frecuentes: visión borrosa

Raros: alteraciones visuales

**Trastornos otorrinolaringológicos.**

Frecuentes: Dolor faringolaríngeo, epistaxis

Poco frecuentes: tinnitus

Muy raros: pérdida de la audición

**Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: constipación, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea

Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis

**Trastornos hepato biliares**

Poco frecuentes: hepatitis

Raras: colestasis

Muy raras: insuficiencia hepática

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Poco frecuentes: urticaria, rash cutáneo, prurito, alopecia

Raras: edema angioneurótico, dermatitis bulloso incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón de las articulaciones, dolor de espalda.

Poco frecuentes: dolor de cuello, fatiga muscular

Raras: miopatía, miositis, rabdomiólisis, tendinopatía, a veces complicada por la ruptura

Frecuencia no conocida: inmunomediada miopatía necrotizante (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")

**Del aparato reproductor y trastornos mamarios**

Muy raras: ginecomastia



**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Poco frecuentes: malestar general, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia

**Laboratorio**

Frecuente: prueba de función hepática anormal, la creatinquinasa en sangre aumentada.

Infrecuente: Orina: glóbulos blancos

 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--

ESV





63718



Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los niveles de transaminasas séricas elevadas han sido reportados en pacientes tratados con atorvastatin. Estos cambios fueron generalmente leves, transitorios y no requirieron la interrupción del tratamiento. Clínicamente importantes (> 3 veces superiores normales límite) elevaciones de las transaminasas séricas ocurrieron en 0.8% de los pacientes sobre la atorvastatin. Estas elevaciones fueron relacionadas a la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes. Se observaron niveles elevados de creatinquinasa sérica superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad en el 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatin, similar al observado en otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa en los ensayos clínicos. Niveles superiores a 10 veces el límite superior normal, se produjeron en el 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatin.

Los siguientes eventos adversos han sido reportados con algunas estatinas:

- Disfunción sexual
- Depresión
- Los casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con el tratamiento a largo plazo.

Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (el ayuno de glucosa en sangre  $\geq 5.6$  mmol / L, IMC > 30 kg / m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, la historia de la hipertensión).

**Notificación de reacciones adversas sospechosas:**

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 hay un tratamiento específico para la sobredosis de Atorvastatin. En caso de una sobredosis, el paciente debe ser tratado en forma sintomática y deberán instituirse las medidas de soporte que se requieran. Se deben monitorear los niveles de transaminasas y CPK. Debido a la extensa unión a las proteínas plasmáticas, no se sugiere utilizar hemodiálisis para facilitar significativamente la depuración de Atorvastatin. 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

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**



Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la humedad.

**PRESENTACIONES:**

LIPIBEC 10 mg. y 20 mg.: envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.  
 LIPIBEC 40 mg.: envases conteniendo 15, 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.261

ESV

 <b>IVAX Argentina S.A.</b> ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 <b>IVAX Argentina S.A.</b> ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
---	---



Group Member



6378

IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.  
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)  
Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:

ESV

 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--