



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-49772274-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-49772274-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional;  
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada AMPLIAR / ATORVASTATINA (como atorvastatina cálcica), para su forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Certificado N° 48.257.

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

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. para la especialidad medicinal que se denominará AMPLIAR la nueva concentración de ATORVASTATINA (como atorvastatina cálcica) 80,0 mg, para la forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, según lo detallado en el Anexo de Autorización de Modificaciones que se corresponde con GEDO N° IF-2021-06079777-APN-DFYGR#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 48.257 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 3°.- Acéptanse el rótulo primario que se corresponde con GEDO N° IF-2020-64822780-APN-DERM#ANMAT; rótulo secundario que se corresponde con GEDO N° IF-2020-64822705-APN-DERM#ANMAT; prospecto que se corresponde con GEDO N° IF-2020-64822627-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente que se corresponde con GEDO N° IF-2020-64822494-APN-DERM#ANMAT

ARTICULO 4°.- Inscríbese la nueva concentración en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 5°.- Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición, rótulo, prospecto, información para el paciente y anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-49772274-APN-DGA#ANMAT

## **ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., para la Especialidad Medicinal con Certificado de Autorización N° 48.257, la nueva concentración cuyos datos a continuación se detallan:

- NOMBRE COMERCIAL: AMPLIAR.
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: ATORVASTATINA (como atorvastatina cálcica).
- FORMA FARMACÉUTICA: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.
- VIA DE ADMINISTRACIÓN: ORAL
- CONCENTRACIÓN: ATORVASTATINA (como atorvastatina cálcica) 80,0 mg.
- EXCIPIENTES: LACTOSA 151,28 mg; CELULOSA MICROCRISTALINA 572,00 mg; CARBOXIMETILCELULOSA CÁLCICA 119,60 mg; POVIDONA K30 43,20 mg; DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL 7,80 mg; CROSPVIDONA 52,00 mg; ESTEARATO DE MAGNESIO 13,00 mg; DIÓXIDO DE TITANIO 8,32 mg; TALCO 8,00 mg; HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 9,60 mg, POLIETILENGLICOL 6000 4,48 mg.
- ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER AL/PVC+PVDC.

- PRESENTACIÓN Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: ENVASES CON 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: 24 (VEINTICUATRO) MESES.
- FORMA DE CONSERVACIÓN: CONSERVAR EN LUGAR SECO, ENTRE 15 Y 30°C.
- CONDICION DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA.
- LUGAR DE ELABORACIÓN: LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. Planta Boyacá (Av. Boyacá N° 229/37/41/49/63/65; Terrero N° 250/52/60; Bacacay N° 1843/45, todas en CABA) - elaboración completa; LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. Planta Pilar (Calle 5 N° 186, Parque Industrial Pilar, Partido de Pilar, Provincia de Buenos Aires) - acondicionamiento primario y secundario.

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

EX-2020-49772274-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Anexo Dispositivo NCC EX-2020-49772274- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.01.22 12:41:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.01.22 12:41:03 -03:00

000045

**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO**

**AMPLIAR**  
**ATORVASTATINA 80 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:



**LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.**  
**DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI**  
FARMACÉUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-49772274- -APN-DGA#ANMAT Rótulo primario prod. AMPLIAR ( 80mg)

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.28 09:55:41 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.28 09:55:42 -03:00

000046

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO**

**AMPLIAR**

**ATORVASTATINA 80 mg**

*Comprimidos recubiertos*

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

**Contenido:** 30 comprimidos recubiertos.

**Fórmula**

Cada comprimido recubierto contiene:

Atorvastatina cálcica (equivalente a 80 mg de Atorvastatina) 82,72 mg. Excipientes:  
Lactosa; celulosa microcristalina; carboximetilcelulosa cálcica; povidona K30; dióxido de silicio coloidal; crospovidona; estearato de magnesio; dióxido de titanio; talco; hidroxipropilmetilcelulosa; polietilenglicol 6000.

**Esta especialidad medicinal está libre de gluten.**

Fecha de última revisión: .../.../...

**FORMA DE CONSERVACIÓN**

- Conservar en lugar seco, entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.**

Certificado N° 48.257

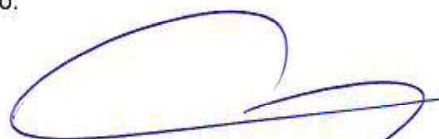
Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Lote:

Vencimiento:



**LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.**  
**DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI**  
FARMACÉUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO







República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-49772274- -APN-DGA#ANMAT Rótulo secundario prod. AMPLIAR ( 80mg).pdf

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.28 09:55:33 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.28 09:55:33 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO****AMPLIAR****ATORVASTATINA 80 mg***Comprimidos recubiertos*

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatina Cálcica (equivalente a 80 mg de Atorvastatina) 82,72 mg; Lactosa 151,28 mg; Celulosa Microcristalina 572,00 mg; Carboximetilcelulosa Cálcica 119,60 mg; Povidona K30 43,20 mg; Dióxido de silicio coloidal 7,80 mg; Crospovidona 52,00 mg; Estearato de magnesio 13,00 mg; Dióxido de titanio 8,32 mg; Talco 8,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 9,60 mg; Polietilenglicol 6000 4,48 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Hipolipemiante. Inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Código ATC: C10AA05.

**INDICACIONES**

La terapia con agentes que modifican los lípidos debe considerarse como parte de una intervención de los múltiples factores de riesgo en individuos con un elevado riesgo de contraer enfermedad vascular aterosclerótica debida al hipercolesterolemia. Una dieta restringida en grasas y colesterol debe complementarse con agentes que modifican los lípidos sólo cuando no se alcancen los efectos necesarios con la dieta y otras medidas no farmacológicas.

Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en adultos En pacientes adultos sin enfermedad cardiovascular clínicamente evidente, pero con múltiples factores de riesgo para enfermedad coronaria (EC), tales como edad, tabaquismo, hipertensión, C-HDL bajo, o una historia familiar de enfermedad coronaria temprana, **AMPLIAR** está indicado para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina

En pacientes adultos con diabetes tipo 2 y sin enfermedad cardiovascular clínicamente evidente, pero con múltiples factores de riesgo para enfermedad coronaria tales como retinopatía, albuminuria, tabaquismo o hipertensión, **AMPLIAR 80** está indicado para:

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO - MAT. PROF 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

- 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.

#### *Hiperlipidemia*

1. Como un complemento de la dieta para reducir los niveles elevados de colesterol total (C-Total), colesterol LDL (C-LDL), apolipoproteína B (apo B) y los niveles de triglicéridos (TG) y para aumentar el colesterol HDL (C-HDL) en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria (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 adultos con niveles séricos elevados de triglicéridos (TG) (Fredrickson Tipo IV).
3. Para el tratamiento de pacientes adultos 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 (HF) homocigota como un complemento de otros tratamientos para reducir los lípidos (por ej. aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles.
5. Como un complemento de la dieta para reducir los niveles de colesterol total (C-Total), colesterol LDL (C-LDL) y apolipoproteína B (apo B) en pacientes, de entre 10 y 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota, que aún después de recibir un tratamiento adecuado o dieta presenten los siguientes parámetros:
  - a) Colesterol LDL remanente  $\geq 190$  mg/dL o
  - b) Colesterol LDL remanente  $\geq 160$  mg/dL y
    - Exista historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura o
    - Cuando dos o más riesgos de accidente cerebrovascular están presentes en pacientes pediátricos.

#### Limitaciones de uso

**AMPLIAR** no ha sido bien estudiado en condiciones donde la principal anomalía de lipoproteínas es la elevación de quilomicrones (Fredrickson Tipo I y V).

#### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

Mecanismos de acción

Atorvastatina cálcica es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima que limita la velocidad de conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

en mevalonato, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol. En animales, **AMPLIAR** 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. **AMPLIAR** también reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL.

#### 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.

### **FARMACOCINÉTICA**

#### *Absorción*

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

#### *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.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

### *Metabolismo*

Atorvastatina cálcica es extensamente metabolizada a derivados orto- y para-hidroxiados y varios productos de beta-oxidación. La inhibición in vitro de HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto- y para-hidroxiados es equivalente a la de atorvastatina cálcica. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria circulante sobre la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos. Los estudios in vitro indican la importancia del citocromo P450 3A4 en el metabolismo de 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. En animales, el orto-hidroxi metabolito es posteriormente glucuronizado.

### *Eliminación*

Atorvastatina cálcica y sus metabolitos son eliminados principalmente en la 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 de 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<sub>max</sub> y 30% para el AUC) en individuos mayores sanos (edad  $\geq$  65 años) que en adultos jóvenes. Los datos clínicos indican un grado mayor de disminución del C-LDL con cualquier dosis de la droga en la población de pacientes mayores en comparación con los adultos jóvenes.

#### *Pediatría*

El clearance oral aparente de la atorvastatina en sujetos pediátricos parecía similar al de los adultos cuando se comparó alométricamente por peso corporal, ya que el peso corporal era la única covariable significativa en el modelo de farmacocinética de la población de atorvastatina, que incluían datos de pacientes con HF heterocigota pediátricos (de 10 a 17 años, N=29), en un estudio abierto de 8 semanas de duración.

#### *Sexo*

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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACEUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

la C<sub>max</sub> y 10% menores para el AUC); sin embargo, no hay diferencias clínicamente significativas en la reducción del C-LDL con **AMPLIAR** 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.

#### *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<sub>max</sub> y el AUC son cuatro veces mayores en pacientes con enfermedad Childs-Pugh A. En pacientes con la enfermedad Childs-Pugh B la C<sub>max</sub> aumenta aproximadamente 16 veces y el AUC aumenta 11 veces.

**TABLA 1.** Efecto de la administración concomitante de medicamentos en la farmacocinética de atorvastatina

Medicamento administrado concomitantemente y pauta posológica	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio del AUC*	Cambio de la C <sub>max</sub> *
# Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg una vez al día	↑ 8,7 veces	↑10,7 veces durante 28 días
# Tipranavir 500 mg dos veces al día/ritonavir 200 mg durante 7 días	10 mg, dosis única	↑ 9,4 veces	↑ 8,6 veces dos veces al día
# Telaprevir 750 mg cada 8 horas durante 10 días	20 mg, dosis única	↑ 7,88 veces	↑ 10,6 veces
#, ‡Saquinavir 400 mg dos veces al día/ritonavir 400mg dos veces al día durante 15 días	40 mg una vez al día durante 4 días	↑ 3,9 veces	↑ 4,3 veces
# Claritromicina 500 mg dos veces al día durante 9 días	80 mg una vez al día durante 8 días	↑ 4,4 veces	↑ 5,4 veces
# Darunavir 300 mg dos veces al día/ritonavir 100 mg durante 9 días durante 4 días	10 mg una vez al día	↑ 3,4 veces	↑ 2,25 veces dos veces al día
# Itraconazol 200 mg	40 mg dosis única	↑ 3,3 veces	↑ 20%

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACEUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

una vez al día durante 4 días			
# Fosamprenavir 700 mg dos veces al día/ritonavir 100 mg dos veces al día durante 14 días	10 mg una vez al día durante 4 días	↑ 2,53 veces	↑ 2,84 veces
# Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día durante 14 días	10 mg una vez al día durante 4 días	↑ 2,3 veces	↑ 4,04 veces
# Nelfinavir 1250 mg dos veces al día durante 14 días	10 mg una vez al día durante 28 días	↑ 74%	↑ 2,2 veces
#Jugo de pomelo, 240 mL una vez al día* mg	40 mg, dosis única	↑ 37%	↑16%
Diltiazem 240 una vez al día durante 28 días	40 mg, dosis única	↑ 51%	Sin cambio.
Eritromicina 500 mg cuatro veces al día durante 7	10 mg, dosis única	días ↑ 33%	↑ 38%
Amlodipina 10 mg, dosis única	80 mg, dosis única	↑ 15%	↓ 12 %
Cimetidina 300 mg cuatro veces al día durante 2 semanas	10 mg una vez al día durante 2 semanas	↓ Menos del 1%	↓ 11%
Colestipol 10 mg dos veces al día durante 28 semanas	40 mg una vez al día durante 28 semanas	No determinado	↓ 26%**
Maalox TC® 30 mL una vez al día durante 17 días	10 mg una vez al día durante 15 días	↓ 33%	↓34%
Efavirenz 600 mg una vez al día durante 14 días	10 mg durante 3 días	↓ 41%	↓ 1%
# Rifampicina 600 mg una vez al día durante 7 días (administrada concomitantemente) †	40 mg dosis única	↑ 30%	↑ 2,7 veces
#Rifampicina 600 mg una vez al día durante 5 días (dosis por separado) †	40 mg dosis única	↓ 80%	↓ 40%
#Gemfibrozil 600 mg dos veces al día durante 7 días	40 mg dosis única	↑ 35%	↓ Menos del 1%
#Fenofibrato 160 mg una vez al día durante 7 días	40 mg dosis única	↑ 3%	↑ 2%
Boceprevir 800 mg tres veces al día durante 7 días	40 mg dosis única	↑ 2,30 veces	↑ 2,66 veces

& La información presentada como cambio de x veces representa una relación simple entre la administración concomitante y la atorvastatina como único agente (es decir, 1 vez = sin cambio). La información presentada como cambio % representa el % de diferencia relativa a la atorvastatina como único agente (es decir, 0% = sin cambio).

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

# Ver ADVERTENCIAS, Musculoesquelético y PRECAUCIONES, Interacción con otras drogas respecto a la importancia clínica.

\* Se han registrado mayores incrementos en el AUC (hasta 2,5 veces) y/o la Cmax (hasta 71%) con un consumo excesivo de jugo de pomelo ( $\geq 750$  ml – 1,2 litros por día).

\*\* Muestra única tomada 8 a 16 horas después de la dosis.

† Debido al mecanismo de interacción dual de la rifampicina, se recomienda la administración concomitante de atorvastatina con rifampicina, ya que la demora en la administración de atorvastatina luego de la administración de rifampicina se ha asociado a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

‡ La dosis de saquinavir más ritonavir en este estudio no es la dosis clínicamente utilizada. Es probable que el aumento en la exposición de atorvastatina cuando se utiliza clínicamente sea superior a lo observado en este estudio. Por consiguiente, se debe tener precaución y utilizar la dosis más baja necesaria.

TABLA 2. Efecto de la atorvastatina sobre la farmacocinética de los medicamentos administrados concomitantemente.

ATORVASTATINA	Medicamento administrado concomitantemente y pauta posológica		
	Medicamento/Dosis (mg)	Cambio del AUC	Cambio de la Cmax
80 mg una vez al día durante 15 días	Antipirina, 600 mg dosis única	↑ 3%	↓ 11%
80 mg una vez al día durante 14 días	# Digoxina 0,25 mg una vez al día durante 20 días	↑ 15%	↑ 20 %
40 mg una vez al día durante 22 días	Anticonceptivo oral una vez al día durante 2 meses <ul style="list-style-type: none"> <li>• noretindrona 1mg</li> <li>• etinilestradiol 35 µg ↑</li> </ul>	↑ 28% ↑ 19%	↑ 23% ↑ 30%
10 mg, dosis única	Tipranavir 500 mg dos veces al día/ritonavir 200 mg dos veces al día durante 7 días	Sin cambio	Sin cambio
10 mg una vez al día durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg dos veces al día durante 14 día	↓ 27%	↓ 18%
10 mg una vez al día durante 4 días 100 mg dos veces al día durante 14 días	Fosamprenavir 700 mg dos veces al día/ritonavir	Sin cambio	Sin cambio

# Ver PRECAUCIONES, Interacción con otras drogas respecto a la importancia clínica

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Hiperlipidemia y Dislipidemia Mixta

La dosis inicial recomendada de **AMPLIAR** 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 **AMPLIAR** es de 10 a 80 mg una vez al día. **AMPLIAR** puede administrarse como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos. La dosis inicial y la

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTIARELLI  
FARMACÉUTICO - MAT PROF 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO



dosis de mantenimiento de **AMPLIAR** deben individualizarse de acuerdo con las características de pacientes tales como los objetivos de la terapia y las respuestas. Después del inicio y/o titulación de **AMPLIAR**, los niveles de lípidos deben analizarse dentro de las 2 a 4 semanas y se debe ajustar la dosis.

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

La dosis inicial de **AMPLIAR** recomendada es de 10 mg/día; el rango usual de dosis es 10 a 20 mg/día, 1 vez al día. Las dosis deberán ser individualizadas de acuerdo al objetivo de terapia recomendado. Los ajustes deberán ser hechos a intervalos de 4 semanas o más.

*Hipercolesterolemia Homocigota Familiar*

La dosis de **AMPLIAR** es pacientes con hipercolesterolemia (HF) homocigota es de 10 a 80 mg una vez al día. **AMPLIAR** 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 de reducción de lípidos*

Atorvastatina cálcica puede usarse en combinación con una resina captadora de ácidos biliares. La combinación de los inhibidores HMG-CoA reductasa con fibratos, generalmente debe ser evitada.

*Dosis en pacientes con insuficiencia renal*

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.

Dosis en pacientes que toman ciclosporina, claritromicina, itraconazol o ciertos inhibidores de la proteasa

Se debe evitar el tratamiento con atorvastatina cálcica en pacientes que toman ciclosporina o inhibidores de la proteasa del VIH (tipranavir más ritonavir) o el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C (telaprevir). En pacientes con VIH que toman lopinavir más ritonavir se debe tener cuidado al recetar atorvastatina cálcica y se debe emplear la dosis más baja necesaria. En pacientes que toman claritromicina, itraconazol o en los pacientes con VIH que toman una combinación de saquinavir más ritonavir, darunavir más rinavir, fosmaprenavir o fosamprenavir más ritonavir, el tratamiento con atorvastatina cálcica debe limitarse a 20 mg y se recomienda realizar las evaluaciones clínicas apropiadas para garantizar el uso de la dosis más baja necesaria de atorvastatina cálcica. En pacientes que toman el inhibidor de la proteasa del VIH, nelfinavir, o el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C, boceprevir, el tratamiento con atorvastatina cálcica se debe limitar a 40 mg y se recomienda realizar las evaluaciones

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO - MAT PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

clínicas apropiadas para garantizar el uso de la dosis más baja necesaria de atorvastatina cálcica.

### CONTRAINDICACIONES

**AMPLIAR** 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.

### ADVERTENCIAS

#### *Disfunción hepática*

Los inhibidores de HMG-CoA reductasa, al igual que algunas otras terapias para reducir el colesterol, se han asociado con las anomalías bioquímicas de la función hepática. Las elevaciones persistentes de las transaminasas séricas [ $>3$  veces el límite superior de lo normal (LSN) que ocurrieron en 2 o más ocasiones] aparecieron en el 0,7% de los pacientes que recibieron atorvastatina cálcica en ensayos clínicos, la incidencia de estas anomalías fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3% para 10, 20, 40 y 80 mg respectivamente.

En los ensayos clínicos un paciente 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 se realicen pruebas de enzimas hepáticas antes de comenzar el tratamiento con atorvastatina cálcica y se repita según sea clínicamente indicado. Existen informes poco frecuentes posteriores a la comercialización sobre insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo atorvastatina. Interrumpir inmediatamente el tratamiento con atorvastatina cálcica si durante el mismo ocurre daño hepático serio con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento. Si no se encuentran una etiología alternativa, no comenzar el tratamiento con atorvastatina cálcica.

Atorvastatina cálcica debe usarse con cuidado en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o poseen antecedentes de enfermedades hepáticas. La

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACEUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

enfermedad hepática activa o las elevaciones de transaminasas inexplicables con contraindicaciones para el uso de atorvastatina cálcica.

#### *Musculoesquelético*

Al igual que con otras drogas de esta clase, se han informado raros casos de rabdomiólisis con falla renal aguda secundaria a mioglobinuria. Un historial de deficiencia renal puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiólisis. Estos pacientes merecen recibir un mayor control para detectar efectos sobre el musculo esquelético.

La existencia de miopatía, definida como dolor muscular o debilidad muscular junto con aumentos en los valores de la creatinfosfoquinasa (CPK) >10 veces LSN, debe considerarse en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad y/o marcada elevación de CPK. Se han notificado casos raros de miopatía necrotizante inmunológicamente mediada (IMNM), una miopatía autoinmune asociada con el uso de estatina. La IMNM se caracteriza por debilidad muscular proximal, creatinquinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatina; y biopsia muscular mostrando miopatía necrotizante sin inflamación significativa que mejora con agentes inmunosupresores.

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 o si los signos y síntomas musculares persisten después de discontinuar el uso de **AMPLIAR**. La terapia con atorvastatina cálcica debe interrumpirse si los niveles elevados de CPK persisten o se sospecha o diagnostica miopatía.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibríco, eritromicina, claritromicina, telaprevir, el inhibidor de la proteasa de hepatitis C, combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, tipranavir más rintonavir, duranavir más ritonavir, fosamprenavir, y fosamprenavir mas ritonavir, niacina o antifúngicos azolicos. Los médicos que piensen utilizar un tratamiento combinado con atorvastatina cálcica y derivados del ácido fibríco, eritromicina, claritromicina, combinaciones de saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, duranavir más ritonavir, fosamprenavir o fosamprenavir más ritonavir, antifúngicos azolicos o dosis de niacina reductoras de lípidos deben evaluar los posibles beneficios y riesgos y deben monitorear a los pacientes cuidadosamente en búsqueda de signos o síntomas de dolor muscular, sensibilidad o debilidad, particularmente durante los primeros meses de la terapia y durante cualquiera de los periodos de titulación o aumento de dosis. Deben

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

considerarse dosis de atorvastatina de inicio y de mantenimiento mas bajas cuando se toma en forma concomitante con los medicamentos arriba mencionados. Las determinaciones periódicas de creatinofosfoquinasa (CPK) pueden considerarse en tales situaciones, aunque no hay seguridad de que tal monitoreo prevenga la aparición de miopatía severa.

Interacciones farmacológicas asociadas con un riesgo elevado de miopatía/rabdomiólisis

Agentes interactuantes	Recomendaciones de prescripción
Ciclosporina, inhibidores de la proteasa del VIH (tipranavir mas ritonavir), inhibidor de la proteasa de hepatitis C (telaprevir)	Evitar atorvastatina
Inhibidor de proteasa del VIH (lopinavir mas ritonavir)	Utilizar con precaución y con la dosis más baja necesaria
Claritromicina, itraconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (saquinavir más ritonavir*, duranavir más ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir mas ritonavir)	No exceder 20mg diarios de atorvastatina
Inhibidor de la proteasa del VIH (nelfinavir), inhibidor de la proteasa de hepatitis C (boceprevir)	No exceder 40mg diarios de atorvastatina

\*utilizar con precaución y con la dosis más baja necesaria.

Se han informado casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis al administrarse atorvastatina y colchicina, y se debe tener cuidado al prescribir atorvastatina con colchicina.

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 rabdomiólisis (por ej. Infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, alteraciones metabólicas endocrinas severas o de electrolitos y crisis convulsivas no controladas).

## PRECAUCIONES

### General

Antes de comenzar el tratamiento con atorvastatina cálcica, se debe intentar el control del hipercolesterolemia con una dieta apropiada, ejercicio, reducción de peso en pacientes obesos y tratar con otros problemas médicos subyacentes.

### Función endocrina

Se han informado aumentos en los niveles de HbA1c y glucosa sérica en ayunas con los inhibidores HMG-CoA reductasa, incluyendo atorvastatina.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

Los inhibidores HMGCoA 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 numero 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)*

Se observo hemorragia cerebral en una perra tratada durante 3 meses con 120mg/kg diarios. La hemorragia y la vacuolacion 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 280mg/kg diarios. La dosis de 120mg/kg dio como resultado una exposición sistemática 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 80mg diarios. Se observo una convulsión tónica en dos perros macho (uno tratado con 10mg/kg diarios y el otro con 120mg/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 100mg/kg diarios. Estas dosis fueron de 6 a 11 veces (ratón) y 8 a 16 veces (rata) el AUC (0-24) humana basada en la dosis humana máxima recomendada en 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 retinogénicas) en perros clínicamente normales en un modo dosis dependiente con una dosis que produce niveles plasmáticos de la droga alrededor de 30 veces mas altos que el nivel medio de la droga en humanos que tomaron la dosis recomendada más alta.

#### *Uso en pacientes con accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (AIT) recientes*

En un análisis retrospectivo del estudio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) en el que se administro 80mg de **AMPLIAR** en

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTIARELLI  
FARMACÉUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

comparación con placebo en 4.731 sujetos en EC pero que habían sufrido un accidente cerebrovascular o un AIT dentro de los seis meses anteriores, se observó una incidencia mayor de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos en el grupo de 80mg de **AMPLIAR** en comparación con el placebo. La incidencia de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos fatales fue similar en todos los grupos de tratamiento. La incidencia de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos no fatales fue significativamente más alta en el grupo de la atorvastatina en comparación con el grupo del placebo. Algunas características iniciales, incluidos los accidentes cerebrovasculares lacunar y hemorrágico al inicio del estudio, se asociaron con una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo de la atorvastatina.

**AMPLIAR 80** contiene lactosa.

#### **Interacciones medicamentosas**

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibríco, niacina (ácido nicotínico), o inhibidores potentes del CYP 3A4 (por ejemplo, claritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, e itraconazol).

##### *Inhibidores potentes del CYP 3 A 4*

La atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de la atorvastatina con inhibidores potentes del CYP 3A4 puede conducir a aumentos en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El grado de interacción y potenciación de los efectos dependen de la variabilidad del efecto en el CYP 3A4.

##### *Claritromicina*

El AUC de la atorvastatina aumento significativamente con la administración concomitante de atorvastatina 80mg con claritromicina (500mg dos veces al día) en comparación con el de la atorvastatina sola. Por lo tanto, en pacientes que toman claritromicina se debe tener precaución cuando la dosis de atorvastatina supera los 20mg.

##### *Combinación de inhibidores de la proteasa*

El AUV de la atorvastatina aumento significativamente con la administración concomitante de atorvastatina con varias combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH, así como también telaprevir, el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C, en comparación con el de la atorvastatina sola. Por lo tanto, en pacientes que toman el inhibidor de la proteasa del VIH tripanavir mas ritonavir, o telaprevir, el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C, se debe evitar el uso concomitante de atorvastatina. En

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO - MAT PROF 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

pacientes que toman lopinavir, el inhibidor de la proteasa del VIH Ipinavir, mas ritonavir, se debe tener precaución al prescribir atorvastatina y se debe utilizar la dosis mas baja necesaria. En pacientes que toman inhibidores de la proteasa del VIH saquinavir mas ritonavir, duranavir mas ritonavir, fosamprenavir, o fosamprenavir mas ritonavir, la dosis de atorvastatina no debe exceder 20mg y se debe utilizar con precaución. En pacientes que toman el inhibidor de la proteasa del VIH, nelfiavir o el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C boceprevir, la dosis de **AMPLIAR** no debe exceder los 40mg y se recomienda un estrecho monitoreo clínico.

#### *Itraconazol*

El AUC de la atorvastatina aumento significativamente con la administración concomitante de atorvastatina 40 mg e itraconazol 200 mg. Por lo tanto, en pacientes que toman itraconazol se debe tener precaución cuando la dosis de **AMPLIAR** supera los 20 mg.

#### *Jugo de pomelo*

Contiene uno o más componentes que inhiben el CYP 3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con el consumo excesivo de jugo de pomelo (>1,2 litros por día).

#### *Ciclosporina*

La atorvastatina y los metabolitos de la atorvastatina son sustratos del transportador OATP1B1 (por ej. La ciclosporina) pueden aumentar la biodisponibilidad de la atorvastatina. El AUC de la atorvastatina aumento significativamente con la administración concomitante de atorvastatina 10 mg con 5,2mg/kg/día de ciclosporina en comparación con el de atorvastatina solo. Se debe evitar la administración de atorvastatina con ciclosporina.

#### *Gemfibrozilo*

Debido al aumento en el riesgo de miopatía/rabdomiólisis cuando los inhibidores de la reductasa HMG-CoA se administran concomitantemente con gemfibrozilo, debe evitarse la administración concomitante de atorvastatina con gemfibrozilo.

#### *Otros fibratos*

Debido a que se conoce que el riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la reductasa HMG-CoA aumenta cuando se administran concomitantemente con otros fibratos, la atorvastatina deberá administrarse con precaución si se utiliza concomitantemente con otros fibratos.

#### *Niacina*

El riesgo de efectos musculoesqueléticos puede aumentar cuando la atorvastatina se utiliza en combinación con niacina, por lo que en este contexto se debe considerar una reducción de la dosis de **AMPLIAR**.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

#### *Rifampicina u otros inductores del citocromo P450 3A4*

La administración concomitante de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ej. Efavirenz, rifampicina) puede conducir a reducciones variables en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de la rifampicina, se recomienda la administración conjunta simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la demora en la administración de atorvastatina después de la administración de rifampicina se ha asociado a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

#### *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.

#### *Anticonceptivos orales*

La administración en forma conjunta de atorvastatina cálcica y un anticonceptivo oral aumentaron los valores de AUC para noretidrona y etinil estradiol. 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.

#### *Colchicina*

Se han informado casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, con la administración concomitante de atorvastatina y colchicina, y se debe tener precaución al prescribir atorvastatina con colchicina.

#### *Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad*

En un estudio carcinogénico de 2 años en ratas con niveles 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 80mg.

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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO



plasmáticos AUC (0 – 24) de aproximadamente 6 veces la exposición media de la droga en el plasma de un hombre después de una dosis oral de 80 mg.

In vitro, atorvastatina cálcica no fue ni mutagénico ni clastogénico en los tests siguientes con o sin activación metabólica: el test de Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*; el test HGPRT a continuación del test de mutación en celular de pulmón de hámsters chinos y el test de aberraciones cromosómicas en células de pulmón de hámsters chinos. Atorvastatina cálcica dio un resultado negativo en el test in vivo de micronúcleos en ratón.

En ratas hembras, la atorvastatina en dosis superiores a 225 mg/kg (56 veces la exposición humana), no produjeron cambios en la fertilidad. Los estudios en ratas macho 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 el AUC en el hombre con la dosis de 80mg); los resultados en el testículo fueron significativamente más bajos con 30 y 100 mg/kg y el resultado epididimal fue más bajo con 100mg/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 espermatozoide, la concentración espermatozoide y habían aumentado el espermatozoide anormal. Atorvastatina cálcica no causó efectos adversos en los parámetros del semen, o sobre la histopatología de los órganos reproductores en perros que recibieron dosis de 10, 40 o 120 mg/kg durante dos años.

## **Embarazo**

### Resumen del riesgo

**AMPLIAR** esta contraindicado para su uso en mujeres embarazadas, ya que no se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas y no hay ningún beneficio aparente de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo. Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa reducen la síntesis de colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, **AMPLIAR** puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

**AMPLIAR** debe interrumpirse tan pronto como se reconozca el embarazo. Los datos publicados sobre el uso de atorvastatina son limitados e insuficientes para determinar un riesgo de malformaciones congénitas a dosis de hasta 30 y 20 veces, respectivamente, de la exposición humana, a la dosis humana máxima recomendada (DHMR) de 80mg, basada en superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>). En ratas a las que se administró atorvastatina durante la gestación y la lactancia, se observó un crecimiento y desarrollo postnatal disminuidos a dosis >6 veces mayores que el DHMR.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACEUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

Se desconoce el riesgo inicial estimado de malformaciones congénitas graves y abortos espontáneos para la población en la que está indicado **AMPLIAR**.

#### Datos

##### *Datos en humanos*

Los datos publicados limitados sobre la atorvastatina cálcica a partir de estudios observacionales, metanálisis e informes de casos no han mostrado un mayor riesgo de malformaciones congénitas graves o abortos espontáneos. Raramente se han recibido informes de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos prospectivamente seguidos en mujeres expuestas a simvastatina o lovastatina, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muertes fetales/mortinatos no excedió lo que se esperaría en la población general. El número de casos es adecuado para excluir un aumento de 3 a 4 veces en las anomalías congénitas sobre la incidencia de base. En el 89% de los embarazos prospectivamente seguidos, el tratamiento con fármacos se inició antes del embarazo y se interrumpió en algún momento del primer trimestre cuando se identificó el embarazo.

##### *Datos en animales*

La atorvastatina cruza la placenta de la rata y alcanza un nivel en el hígado fetal equivalente al del plasma materno. La atorvastatina se administró a ratas y conejos preñados, durante la organogénesis, a dosis orales de hasta 300 mg/kg/día, respectivamente. La atorvastatina no fue teratogénica en ratas a dosis de hasta 300 mg/kg/día o en conejos a dosis de hasta 100 mg/kg/día. Estas dosis dieron como resultado múltiplos de aproximadamente 30 veces (rata) o 20 veces (conejo) la exposición humana en el DHMR basado en el área superficial (mg/m<sup>2</sup>). En ratas, la dosis toxina materna de 300 mg/kg dio como resultado un aumento de la pérdida después del implante y una disminución del peso corporal fetal. En las dosis tóxicas para la madre de 50 y 100 mg/kg/día en conejos, hubo una mayor pérdida post-implantación, y a 100 mg/kg/día, hubo una disminución del peso corporal fetal.

En un estudio en ratas gestantes a las que se les administraron 20, 100 o 225 mg/kg/día desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia (destete) hubo disminución en la supervivencia al nacer, al día 4 postparto, al destete y después del destete en crías de las madres con dosis de 225 mg/kg/día; una dosis a la que se observó toxicidad materna. El peso corporal de la cría fue disminuyendo a partir del día 21 postnatal a 100 mg/kg/día, y a partir del día postnatal 91, a 225 mg/kg/día. El desarrollo de las crías se retrasó (rendimiento del Rotorod a 100 mg/kg/día y sobresalto acústico a 225 mg/kg/día, desprendimiento del pabellón auricular y apertura

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

ocular a 225 mg/kg/día). Estas dosis corresponden a 6 veces (100 mg/kg) y 22 veces (225 mg/kg) la exposición humana en el DMHR, basada en el ABC.

## Lactancia

### *Resumen del riesgo*

El uso de **AMPLIAR** está contraindicado durante la lactancia. No hay información disponible sobre los efectos del fármaco sobre el lactante amamantado ni los efectos del fármaco sobre la producción de leche. No se sabe si la atorvastatina esta presente en la leche humana, pero se ha demostrado que otro fármaco en esta clase pasa a la leche humana y la atorvastatina esta presente en la leche de rata. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en un lactante amamantado, aconseje a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento de **AMPLIAR**.

## Uso en Pediatría

### *Hipercolesterolemia familiar heterocigótica*

La seguridad y eficacia de **AMPLIAR**, se ha establecido en pacientes pediátricos, entre 10 y 17 años de edad, con HF heterocigota, como tratamiento adyuvante a una dieta para reducir los niveles de colesterol total, C-LDL y apo B, cuando luego de una evaluación adecuada de la dieta terapéutica, se presentan los siguientes valores:

- LDL-C  $\geq$  190 mg/dL, o
- LDL-C  $\geq$  160 mg/dL, y
  - Un historial positivo de EF o ECV prematura en un pariente de primer o segundo grado, o
  - 2 o mas factores de riesgo de ECV están presentes

Las adolescentes deben ser asesoradas sobre los métodos anticonceptivos apropiados mientras estén en tratamiento con **AMPLIAR**.


No se ha establecido la eficacia a largo plazo de la terapia con **AMPLIAR** iniciada en la infancia para reducir la morbilidad y la mortalidad en la edad adulta.

**AMPLIAR** no ha sido estudiado en estudios clínicos controlados que incluyeran pacientes prepúberes o pacientes de menos de 10 años de edad.

### *Hipercolesterolemia familiar homocigota*

La experiencia del tratamiento en niños se limita a las dosis de atorvastatina hasta 80 mg durante 1 año en 8 pacientes pediátricos con hipercolesterolemia homocigota familiar.

## Uso en Ancianos



LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACEÚTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

De los 39.828 pacientes que recibieron atorvastatina en estudios clínicos, 15.813 (40%) tenían  $\geq 65$  años de edad y 2.800 (7%) tenían  $\geq 75$  años de edad. No se observaron diferencias en general de seguridad o eficacia entre estos sujetos y otros más jóvenes, y otra experiencia clínica informada no detectó diferencias en las respuestas entre sujetos ancianos y más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en los adultos mayores. Dado que la edad avanzada ( $\geq 65$  años) es un factor de predisposición para la miopatía, **AMPLIAR** se debe recetar con precaución en las personas mayores.

#### **Insuficiencia Hepática**

**AMPLIAR** está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de los niveles de transaminasa hepática.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variantes, los índices de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices obtenidos en los estudios clínicos de otro medicamento, y posiblemente no reflejen los índices observados en la práctica clínica.

En la base de datos del estudio clínico de atorvastatina controlado con placebo de 16.066 pacientes (8755 de atorvastatina frente a 7.311 de placebo; rango de edad de 10 a 93 años; 39% mujeres, 91% caucásicos, 3% negros, 2% asiáticos y 4% otros) con una duración promedio del tratamiento de 53 semanas, el 9,7% de los pacientes que tomaron **AMPLIAR** y el 9,5% de los pacientes que tomaron el placebo interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas independientemente de la causalidad. Las cinco reacciones adversas más comunes en los pacientes tratados con **AMPLIAR** que derivaron en la interrupción del tratamiento y que se produjeron con un índice mayor que con el placebo fueron: mialgia (0,7%), diarrea (0,5%), náuseas (0,4%), aumento de la alanina aminotransferasa (0,4%) y aumento de enzimas hepáticas (0,4%).

Las reacciones adversas que se informaron con mayor frecuencia (incidencia  $\geq 2\%$  y mayor que con el placebo) independientemente de la causalidad, en pacientes tratados con **AMPLIAR** en estudios controlados con placebo (n=8.755) fueron: nasofaringitis (8,3%), artralgia (6,9%), diarrea (6,8%), dolor en las extremidades (6,0%) e infección del tracto urinario (5,7%).

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

La Tabla 10 resume la frecuencia de las reacciones adversas clínicas, independientemente de la causalidad, que se informaron en  $\geq 2\%$  y con un índice mayor que con el placebo en los pacientes tratados con atorvastatina (n=8.755), de diecisiete estudios controlados con placebo.

Tabla 10. Reacciones adversas clínicas que ocurrieron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con cualquier dosis de atorvastatina y con una incidencia mayor que con el placebo independientemente de la causalidad (% de pacientes).

Reacción adversa*	Cualquier dosis N=8.755	10 mg N=3,908	20 mg N=188	40 mg N=604	80 mg N=4,055	Placebo N=7,311
Nasofaringitis	8,3	12,9	5,3	7,0	4,2	8,2
Artralgia	6,9	8,9	11,7	10,6	4,3	6,5
Diarrea	6,8	7,3	6,4	14,1	5,2	6,3
Dolor en extremidades	6,0	8,5	3,7	9,3	3,1	5,9
Infección de las vías urinarias	5,7	6,9	6,4	8,0	4,1	5,6
Dispepsia	4,7	5,9	3,2	6,0	3,3	4,3
Náuseas	4,0	3,7	3,7	7,1	3,8	3,5
Dolor musculoesquelético	3,8	5,2	3,2	5,1	2,3	3,6
Espasmos musculares	3,6	4,6	4,8	5,1	2,4	3,0
Mialgia	3,5	3,6	5,9	8,4	25,7	3,1
Insomnio	3,0	2,8	1,1	5,3	2,8	2,9
Dolor faringolaríngeo	2,3	3,9	1,6	2,8	0,7	2,1

\* Reacción Adversa  $\geq 2\%$  en cualquier dosis mayor que el placebo

Otras reacciones adversas informadas en estudios controlados con placebo incluyen:

*Cuerpo en general:* malestar, pirexia;

*Aparato digestivo:* molestias abdominales, eructos, flatulencia, hepatitis, colestasis;

*Sistema musculoesquelético:* dolor musculoesquelético, fatiga muscular, dolor de cuello, inflamación de articulaciones;

*Sistema nutricional y metabólico:* aumento de las transaminasas, resultados anormales en pruebas de la función hepática, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la creatina fosfoquinasa, hiperglucemia;

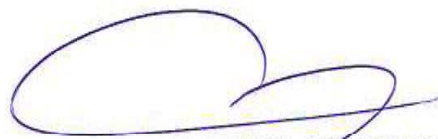
*Sistema nervioso:* pesadillas;

*Sistema respiratorio:* epistaxis;

*Dermatológicos:* urticaria;

*Sentidos especiales:* visión borrosa, tinitus;

*Aparato genitourinario:* leucocitos en orina.



LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACEÚTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

*Estudio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)*

En el estudio Anglo-Scandinavian atorvastatina Outcomes Trial (ASCOT) que incluyó 10.305 participantes tratados con atorvastatina 10 mg por día (n=5.168) o placebo (n=5.137), la seguridad y el perfil de tolerancia del grupo tratado con AMPLIAR fue comparable con la del grupo tratado con placebo durante un seguimiento promedio de 3,3 años.

*Estudio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)*

En el estudio CARDS que incluyó 2.838 sujetos (rango de edades de 39 a 77 años, 32% mujeres; 94,3% caucásicos, 2,4% surasiáticos, 2,3% afrocaribeños, 1,0% otros) con diabetes de tipo 2 tratados con 10 mg de atorvastatina por día (n=1.428) o con placebo (n=1.410), no hubo diferencias en la frecuencia general de reacciones adversas o reacciones adversas graves entre los grupos del tratamiento durante un seguimiento promedio de 3,9 años. No se informaron casos de rabdomiólisis.

*Estudio TNT (Treating to New Targets)*

En el estudio TNT que incluyó 10.001 sujetos (rango de edades de 29 a 78 años, 19% mujeres; 94,1% caucásicos, 2,9% negros, 1,0% asiáticos, 2,0% otros) con evidencia clínica de EC tratadas con 10 mg de atorvastatina por día (n=5.006) u 80 mg de atorvastatina por día (n=4.995), se observaron más reacciones adversas graves e interrupciones debido a las reacciones adversas en el grupo que tomaba la dosis alta de atorvastatina (92, 1,8%; 497, 9,9%, respectivamente) en comparación con el grupo de dosis baja (69, 1,4%; 404, 8,1%, respectivamente) durante un seguimiento promedio de 4,9 años. Se produjeron elevaciones persistentes de transaminasa ( $\geq 3$  x doble del LSN en un período de 4 a 10 días) en 62 (1,3%) personas con 80 mg de atorvastatina y en nueve (0,2%) personas con 10 mg de atorvastatina. En general, las elevaciones de creatinquinasa (CPK) ( $\geq 10$  x LSN) fueron bajas; pero fueron más altas en el grupo de tratamiento con la dosis más alta de atorvastatina (13, 0,3%) en comparación con el grupo con la dosis más baja de atorvastatina (6, 0,1%).

*Estudio IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering)*

En el estudio IDEAL que incluyó 8.888 sujetos (rango de edades de 26 a 80 años, 19% mujeres; 99,3% caucásicos, 0,4% asiáticos, 0,3% negros, 0,04% otros) tratados con 80 mg de atorvastatina por día (n=4.439) o con 20 a 40 mg de simvastatina por día (n=4.449), no hubo diferencias en la frecuencia general de reacciones adversas o reacciones adversas graves entre los grupos de tratamiento durante un seguimiento promedio de 4,8 años.

*Estudio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)*

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

En el estudio SPARCL que incluyó 4.731 sujetos (rango de edades de 21 a 92 años, 40% mujeres, 93,3% caucásicos, 3,0% negros, 0,6% asiáticos, 3,1% otros) sin evidencia clínica de EC pero que habían tenido un derrame cerebral o un accidente isquémico transitorio (AIT) dentro de los 6 meses previos al tratamiento con 80 mg de atorvastatina (n=2.365) o con placebo (n=2.366) durante un seguimiento promedio de 4,9 años, hubo una mayor incidencia de elevaciones persistentes de los niveles de transaminasa hepática ( $\geq 3$  x doble del LSN en un período de 4 a 10 días) en el grupo de la atorvastatina (0,9%) en comparación con el grupo del placebo (0,1%). Las elevaciones de creatinquinasa (CPK) ( $>10$  x LSN) fueron poco frecuentes, aunque fueron más altas en el grupo de la atorvastatina (0,1%) en comparación con el placebo (0,0%). Se informó diabetes como una reacción adversa en 144 sujetos (6,1%) en el grupo de la atorvastatina y en 89 sujetos (3,8%) en el grupo del placebo.

En un análisis retrospectivo, **AMPLIAR** 80 mg redujo la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico (218/2.365, 9,2% frente a 274/2.366, 11,6%) y aumentó la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico (55/2.365, 2,3% frente a 33/2.366, 1,4%) en comparación con el placebo. La incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico fatal fue similar entre los grupos (17 atorvastatina frente a 18 placebo). La incidencia de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos no fatales fue significativamente mayor en el grupo de la atorvastatina (38 accidentes cerebrovasculares hemorrágicos no fatales) en comparación con el grupo del placebo (16 accidentes cerebrovasculares hemorrágicos no fatales). Los sujetos que ingresaron al estudio con un accidente cerebrovascular hemorrágico parecían correr un mayor riesgo de padecer un accidente cerebrovascular hemorrágico [7 (16%) atorvastatina frente a 2 (4%) placebo].

No se observó una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento con respecto a la mortalidad por todas las causas: 216 (9,1%) en el grupo de 80 mg de atorvastatina por día frente a 211 (8,9%) en el grupo del placebo. La proporción de sujetos que murieron por causas cardiovasculares fue numéricamente menor en el grupo de atorvastatina 80 mg (3,3%) que en el grupo del placebo (4,1%). La proporción de sujetos que murieron por causas no cardiovasculares fue numéricamente mayor en el grupo de atorvastatina 80 mg (5,0%) que en el grupo del placebo (4,0%).

#### **Reacciones adversas de estudios clínicos con AMPLIAR en pacientes pediátricos**

En un estudio controlado de 26 semanas en varones y en mujeres que ya han tenido su primera menstruación con Hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota (10 a 17 años de edad) (n=140, 31% mujeres; 92% raza caucásica, 1,6% raza negra, 1,6%

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO - M.M. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

raza asiática y 4,8% otras razas), el perfil de tolerabilidad y la seguridad de 10 a 20 mg por día de atorvastatina; como un complemento de la dieta para reducir los niveles de colesterol total, colesterol C-LDL y apo B; fue en general similar al grupo placebo.

### **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), rabdomiólisis, miositis, fatiga, ruptura de tendones, insuficiencia hepática fatal y no fatal, mareos, depresión, neuropatía periférica, pancreatitis y enfermedad intersticial pulmonar.

Se han notificado casos raros de miopatía necrotizante inmunológicamente mediada, asociada con el uso de estatinas.

Hubo informes posteriores a la comercialización poco frecuentes de deterioro cognitivo (por ejemplo, pérdida de memoria, olvidos, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas. Se han informado estos problemas cognitivos para todas las estatinas. Los eventos no suelen ser serios y son reversibles con la suspensión de la estatina, con tiempos variables para el inicio del síntoma (1 día a años) y su resolución (mediana de 3 semanas).

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

### **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.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO



000070

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 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

**Esta especialidad medicinal está libre de gluten.**

### **PRESENTACIÓN**

Envases con 30, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: .././..

### **FORMA DE CONSERVACIÓN**

- Conservar en lugar seco, entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

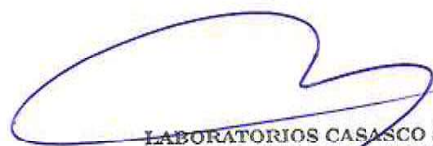
Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

Certificado N° 48.257

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

  
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO - MAT. PROF 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-49772274- -APN-DGA#ANMAT Prospecto prod. AMPLIAR ( 80mg)

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.28 09:55:22 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.28 09:55:24 -03:00

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE****- CONSULTE A SU MÉDICO -****AMPLIAR****ATORVASTATINA 80 mg***Comprimidos recubiertos*

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **AMPLIAR** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

**Fórmula***Cada comprimido recubierto contiene:*

Atorvastatina cálcica (equivalente a 80 mg de Atorvastatina) 82,72 mg. Excipientes: Lactosa; celulosa microcristalina; carboximetilcelulosa cálcica; povidona K30; dióxido de silicio coloidal; crospovidona; estearato de magnesio; dióxido de titanio; talco; hidroxipropilmetilcelulosa; polietilenglicol 6000.

**¿Qué es AMPLIAR y para qué se usa?**

**AMPLIAR** contiene atorvastatina, que pertenece al grupo de medicamentos conocidos como estatinas. Estos medicamentos se utilizan para reducir los lípidos (grasas) de la sangre.

**AMPLIAR** se utiliza para reducir los lípidos como el colesterol y los triglicéridos en la sangre cuando una dieta baja en grasas y los cambios en el estilo de vida por sí solos han fracasado. Si usted presenta un riesgo elevado de enfermedad cardíaca, **AMPLIAR** también puede utilizarse para reducir este riesgo incluso aunque sus niveles de colesterol sean normales. Durante el tratamiento debe seguirse una dieta estándar baja en colesterol.

**Qué necesita saber antes de empezar a tomar AMPLIAR****No tome AMPLIAR**

- Si es alérgico a la atorvastatina o a alguno de los demás componentes de este medicamento
- Si tiene o ha tenido alguna enfermedad que afecte al hígado.
- Si tiene o ha tenido resultados alterados de función hepática (transaminasas).



LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACEUTICO - MAT. PROE 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

- Si es una mujer en edad fértil y no utiliza medidas anticonceptivas adecuadas.
- Si está embarazada o intentando quedarse embarazada.
- Si está amamantando.
- Si usa la combinación de glecaprevir/pibrentasvir para tratar la hepatitis C.


### **Tenga especial cuidado con AMPLIAR**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar **AMPLIAR**

- Si tiene insuficiencia respiratoria grave.
- Si está tomando o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento llamado ácido fusídico (un medicamento utilizado para tratar las infecciones bacterianas) por vía oral o por inyección. La combinación de ácido fusídico y atorvastatina puede provocar problemas musculares graves (rabdomiólisis).
- Si ha tenido un ictus anterior con sangrado en el cerebro, o tiene pequeños embolsamientos de líquido en el cerebro debidos a ictus anteriores
- Si tiene problemas de riñón
- Si tiene una glándula tiroidea con baja actividad (hipotiroidismo).
- Si tiene dolores musculares repetidos o injustificados, antecedentes personales o familiares de problemas musculares
- Si ha tenido anteriormente problemas musculares durante el tratamiento con otros medicamentos para reducir los lípidos (por ejemplo, con otra estatina o fibratos).
- Si bebe regularmente grandes cantidades de alcohol.
- Si tiene antecedentes de problemas de hígado.
- Si tiene más de 70 años.
- **AMPLIAR** contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece de una intolerancia a la lactosa, consulte con él antes de tomar este medicamento.

En cualquiera de estos casos, su médico podrá indicarle si debe realizarse análisis de sangre antes y, posiblemente, durante el tratamiento con ampliar 80 para predecir el riesgo de sufrir efectos adversos relacionados con el músculo. Se sabe que el riesgo de sufrir efectos adversos relacionados con el músculo (por ejemplo, rabdomiólisis) aumenta cuando se toman ciertos medicamentos al mismo tiempo.

Informe también a su médico o farmacéutico si presenta debilidad muscular constante. Podrían ser necesarias pruebas y medicamentos adicionales para diagnosticar y tratar este problema.



LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACEUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

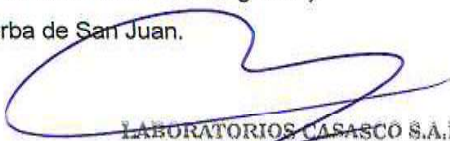
Mientras esté tomando este medicamento su médico controlará si usted tiene diabetes o riesgo de desarrollar diabetes. Este riesgo de diabetes aumenta si usted tiene altos niveles de azúcares y grasas en la sangre, sobrepeso y presión arterial alta.

#### ***Toma simultánea de otros medicamentos***

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Existen algunos medicamentos que pueden afectar el correcto funcionamiento de atorvastatina o los efectos de estos medicamentos pueden verse modificados por atorvastatina. Este tipo de interacción puede disminuir el efecto de uno o de los dos medicamentos. Alternativamente este uso conjunto puede aumentar el riesgo o la gravedad de los efectos adversos, incluyendo el importante deterioro muscular, conocido como rabdomiólisis

- Medicamentos utilizados para modificar el funcionamiento de su sistema inmunológico, por ej. ciclosporina.
- Algunos medicamentos empleados para el tratamiento de la hepatitis C, como telaprevir, boceprevir y la combinación de elbasvir/grazoprevir.
- Ciertos antibióticos o medicamentos antifúngicos, por ejemplo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol, posaconazol, rifampicina, ácido fusídico.
- Otros medicamentos para regular los niveles de los lípidos, por ejemplo, gemfibrozilo, otros fibratos, colestipol.
- Algunos bloqueantes de los canales del calcio utilizados en el tratamiento de la angina de pecho o para la tensión arterial alta, por ejemplo, amlodipino, diltiazem; medicamentos para regular su ritmo cardiaco, por ejemplo, digoxina, verapamilo, amiodarona.
- Medicamentos utilizados en el tratamiento del SIDA, por ejemplo, ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir combinado con ritonavir, etc.
- Otros medicamentos que se sabe que interaccionan con atorvastatina incluyen ezetimibe (que reduce el colesterol), warfarina (que reduce la coagulación sanguínea), anticonceptivos orales, estiripentol (anticonvulsivo para tratar la epilepsia), cimetidina (utilizada para el ardor de estómago y úlcera péptica), fenazona (un analgésico), colchicina (utilizada para el tratamiento de la gota), y antiácidos (productos para la indigestión que contienen aluminio o magnesio).
- Medicamentos obtenidos sin receta médica: hierba de San Juan.



LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACEUTICO - MAT. PROF. 12.497  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

- Si necesita tomar ácido fusídico oral para tratar una infección bacteriana tendrá que dejar de usar este medicamento temporalmente. Su médico le indicará cuándo es seguro reiniciar el tratamiento con Ampliar 80. Tomar atorvastatina en combinación con ácido fusídico puede provocar raramente debilidad muscular, dolor a la palpación o dolor (rabdomiólisis).

### **¿Cómo debo tomar AMPLIAR?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Antes de iniciar el tratamiento, su médico le pondrá una dieta baja en colesterol, que debe usted seguir también durante el tratamiento con **AMPLIAR**.

La dosis inicial normal de atorvastatina es de 10 mg una vez al día en adultos y niños a partir de los 10 años. Su médico puede aumentarla si fuera necesario hasta alcanzar la dosis que usted necesita. Su médico adaptará la dosis a intervalos de 4 semanas o más. La dosis máxima de Ampliar 80 mg es de una vez al día.

Los comprimidos de atorvastatina deben tragarse con un vaso de agua y pueden tomarse a cualquier hora del día con o sin comida. No obstante, intente tomar todos los días su comprimido siempre a la misma hora. El comprimido se puede partir en dosis iguales.

**Su médico decidirá la duración del tratamiento con AMPLIAR 80 mg.**

### ***Embarazo y lactancia***

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No tome atorvastatina si está embarazada, piensa que puede estar embarazada o si está intentando quedarse embarazada.

No tome atorvastatina si está en edad fértil a no ser que tome las medidas anticonceptivas adecuadas.

No tome atorvastatina si está amamantando a su hijo.

No se ha demostrado la seguridad de atorvastatina durante el embarazo y la lactancia.

### ***Uso en niños***

No usar en menores de 10 años de edad.

### ***Uso en geriatría***

Su uso es similar al de los adultos.



LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACÉUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

**Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos**

Normalmente este medicamento no afecta a la capacidad para conducir o manejar maquinaria. No obstante, no conduzca si este medicamento afecta a su capacidad de conducción. No maneje herramientas o máquinas si este medicamento afecta a su habilidad para manejarlas.

**Toma conjunta de AMPLIAR con alimentos y bebidas****Jugo de pomelo**

El jugo de pomelo puede alterar la absorción y por lo tanto los efectos de atorvastatina.

**Alcohol**

Evite beber mucho alcohol mientras toma este medicamento.

**Uso apropiado del medicamento AMPLIAR****Si se olvidó de tomar AMPLIAR**

Si olvidó tomar una dosis, tome la siguiente dosis prevista a la hora correcta. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

**Si interrumpe el tratamiento con AMPLIAR**

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

**A tener en cuenta mientras toma AMPLIAR****Efectos indeseables (adversos)**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos graves o síntomas, deje de tomar sus comprimidos e informe inmediatamente a su médico, o acuda al servicio de urgencias del hospital más próximo.**

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes:

- Reacción alérgica grave que provoca hinchazón de la cara, lengua y garganta que puede producir gran dificultad para respirar.



LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACEUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

- Enfermedad grave con descamación severa e inflamación de la piel; ampollas en la piel, boca, genitales y ojos, y fiebre. Erupción cutánea con manchas de color rosa-rojo, especialmente en las palmas de las manos o plantas de los pies que pueden formar ampollas.
- Debilidad, sensibilidad o rotura muscular, dolor o cambio de color en la orina a rojo-marrón y especialmente, si se produce a la vez, sensación de malestar o temperatura alta que puede estar producida por una destrucción anormal del músculo que puede ser potencialmente mortal y desencadenar problemas renales.

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes:

- Si experimenta problemas con hemorragias o hematomas inesperados o inusuales, esto puede sugerir un problema de hígado. Debe consultar a su médico tan pronto como sea posible.
- Síndrome similar al lupus (incluyendo erupción, trastornos articulares y efectos sobre las células de la sangre).


#### **Otros posibles efectos adversos con AMPLIAR:**

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Inflamación de las fosas nasales, dolor de garganta, sangrado por la nariz.
- Reacciones alérgicas.
- Aumentos en los niveles de azúcar en la sangre (si es usted diabético vigile sus niveles de azúcar en sangre), aumento de la creatina quinasa en sangre.
- Dolor de cabeza.
- Náuseas, estreñimiento, gases, indigestión, diarrea.
- Dolor en las articulaciones, dolor en los músculos y dolor de espalda.
- Resultados de los análisis de sangre que pueden mostrar un funcionamiento anormal del hígado

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Anorexia (pérdida de apetito), ganancia de peso, disminución de los niveles de azúcar en la sangre (si es usted diabético debe continuar vigilando cuidadosamente sus niveles de azúcar en la sangre).
- Pesadillas, insomnio.

  
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACEUTICO - MAT. PROF. 12.157  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO



- Mareo, entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos y de los pies, la reducción de la sensibilidad al dolor o al tacto, cambios en el sentido del gusto, pérdida de memoria.
- Visión borrosa.
- Zumbidos en los oídos y/o la cabeza.
- Vómitos, eructos, dolor abdominal superior e inferior, pancreatitis (inflamación del páncreas que produce dolor de estómago).
- Hepatitis (inflamación del hígado).
- Erupción, erupción en la piel y picazón, habones, caída del pelo.
- Dolor de cuello, fatiga de los músculos.
- Fatiga, sensación de malestar, debilidad, dolor en el pecho, inflamación, especialmente en los tobillos (edema), aumento de la temperatura.
- Pruebas de orina positivas para los glóbulos blancos de la sangre.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- Alteraciones en la vista
- Hemorragias o moratones no esperados
- Colestasis (coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos)
- Lesión en el tendón

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes):

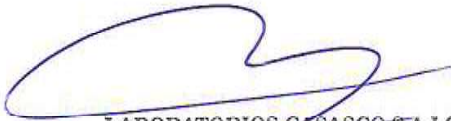
- Reacción alérgica - los síntomas pueden incluir silbidos repentinos al respirar y dolor u opresión en el pecho, hinchazón de los párpados, cara, labios, boca, lengua o garganta, dificultad para respirar, colapso
- Pérdida de audición
- Ginecomastia (aumento de las mamas en los hombres).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Debilidad muscular constante

Posibles efectos secundarios de algunas estatinas (medicamentos del mismo tipo):

- Dificultades sexuales
- Depresión
- Problemas respiratorios como tos persistente y/o dificultad para respirar o fiebre
- Diabetes. Es más probable si usted tiene altos niveles de azúcares y grasas en la sangre, sobrepeso y presión arterial alta. Su médico le controlará mientras esté tomando este medicamento



LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACEUTICO - MAT. PROF. 12.437  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

000078

**¿Cómo conservar AMPLIAR?**

- Conservar en lugar seco, entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

**Presentación**

Envases con 30, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

**Esta especialidad medicinal está libre de gluten.**

***Si Ud. toma dosis mayores de AMPLIAR de las que debiera***

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 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No lo recomiende a otras personas”.**

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar  
la ficha que está en la Página Web de la ANMAT  
<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a  
ANMAT responde 0800-333-1234”**

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

Certificado N° 48.257

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires



SANTARELLI Alejandro Daniel  
CUIL 20180985264

  
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.  
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI  
FARMACEUTICO (MAT PROF 12.437)  
CO-DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-49772274- -APN-DGA#ANMAT Información paciente prod. AMPLIAR ( 80mg)

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.28 09:55:05 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.28 09:55:06 -03:00