



"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° 5263

BUENOS AIRES,

12 MAYO 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005278-16-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DENVER FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LIPOSTOP / ATORVASTATIN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATIN 10 mg - 20 mg - 40 mg, aprobada por Certificado N° 51.879.

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 Disposición ANMAT

VP
5



"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° 5263

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

Que a fojas 103 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LIPOSTOP / ATORVASTATIN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATIN 10 mg - 20 mg - 40 mg, aprobada por Certificado N° 51.879 y Disposición N° 8312/04 propiedad de la firma DENVER FARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 54 a 95.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 8312/04 los prospectos autorizados por las fojas 54 a 67, de

VP

51



"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°

5263

las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.879 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005278-16-7

DISPOSICIÓN N°

Jfs

5263

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



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...**5263** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 51.879 y de acuerdo a lo solicitado por la firma DENVER FARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 8312/04.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-007046-04-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición Nº 5433/13.	Prospectos de fs. 54 a 95, corresponde desglosar de fs. 54 a 67.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM



"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.

a la firma DENVER FARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
51.879 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....
12 MAYO 2016

Expediente N° 1-0047-0000-005278-16-7

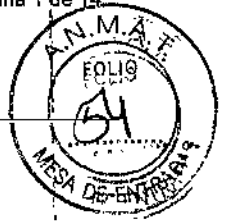
DISPOSICIÓN N°

5 2 6 3

Jfs

UP

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



PROYECTO DE PROSPECTO

LIPOSTOP® 10 mg, 20 mg, 40 mg **12 MAYO 2016**
ATORVASTATIN

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Ingrediente activo: LIPOSTOP® 10: atorvastatin 10 mg.
LIPOSTOP® 20: atorvastatin 20 mg.
LIPOSTOP® 40: atorvastatin 40 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa de compresión directa, croscarmellosa sódica, ascorbato de sodio, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, carbowax 6000.

ACCION TERAPÉUTICA

Hipocolesterolemia. (Código ATC: C10AA05).

INDICACIONES

Prevención de Enfermedades Cardiovasculares:

En pacientes adultos sin evidencias clínicas de enfermedad coronaria, 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.


En pacientes con enfermedad cardíaca-coronaria clínicamente evidente, Atorvastatin está indicado para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular no fatal
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización
- Reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca
- Reducir el riesgo de angina de pecho (angor pectoris)

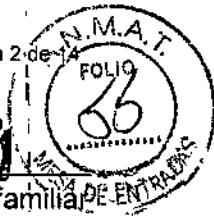
Hiperlipidemia:

Atorvastatin está indicado:

1. Como tratamiento adyuvante de la dieta para disminuir los niveles elevados del 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. Como tratamiento coadyuvante junto con la dieta de la hipertrigliceridemia presente en la dislipidemia tipo IV de Fredrickson.
3. Para el tratamiento de la disbetalipoproteinemia primaria (Fredrickson tipo III) que no responda adecuadamente a la dieta.


DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



4. Para reducir el colesterol total y del LDL-colesterol en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como adyuvante junto 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 varones y mujeres (luego de la menarca), de 10 a 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigota, y si después de un adecuado intento con terapia basada en la 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 un antecedente familiar de enfermedad cardiovascular prematura, o
- Existen dos o más factores de riesgo cardiovascular presentes en el paciente pediátrico.

Previamente al inicio de la terapéutica con Atorvastatin deben descartarse causas de hipercolesterolemia secundaria tales como: diabetes no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemias, enfermedades hepáticas obstructivas, terapias con drogas hiperlipemiantes y alcoholismo. También debe realizarse un perfil lipídico midiendo colesterol total, LDL-C, HDL-C, y triglicéridos.

Atorvastatin no ha sido estudiado en el tratamiento de las alteraciones de las lipoproteínas que cursan principalmente con elevación de los quilomicrones (Fredrickson tipos I y V).

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción Farmacológica

Mecanismo 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 (LDL-C) 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 HDL-C se asocian con una disminución de riesgo cardiovascular. En modelos animales, Atorvastatin 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. Al aumentar el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular para aumentar la captación y catabolismo de LDL, Atorvastatin también reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. Atorvastatin reduce el LDL-C en algunos pacientes con hipercolesterolemia familiar (FH) homocigota, una población que raramente responde a otro u otros medicamentos para reducir los lípidos. Varios estudios clínicos han demostrado que los niveles elevados de C-Total, LDL-C y apo B (un complejo de membrana para el LDL-C) promueven la aterosclerosis en humanos. Asimismo, los niveles reducidos de HDL-C (y su complejo de transporte, apo A) se asocian con el desarrollo de aterosclerosis. Las investigaciones epidemiológicas han establecido que la mortalidad y la morbilidad cardiovascular varían directamente según el nivel de C-Total y LDL-C e inversamente con el nivel de HDL-C. Atorvastatin reduce el C-Total y LDL-C y apo B en pacientes con HF homocigota y heterocigota, formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta. Atorvastatin también reduce el C-VLDL y TG, y produce aumentos variables de HDL-C y apolipoproteína A-1. Atorvastatin reduce el C-Total, LDL-C, C-VLDL, apo B, TG y C-no-HDL y aumenta el HDL-C en pacientes con hipertrigliceridemia aislada.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

Atorvastatin reduce el C-IDL (colesterol de lipoproteínas de densidad intermedia) en pacientes con disbetalipoproteinemia. Al igual que el LDL, las lipoproteínas ricas en colesterol y triglicéridos, incluyendo las VLDL, la lipoproteína de densidad intermedia (C-IDL) y remanentes, también pueden producir aterosclerosis. Los triglicéridos elevados en el plasma se encuentran a menudo en una tríada con bajos niveles de HDL-C y pequeñas partículas LDL, así como también en asociación con los factores de riesgo metabólicos no lipídicos para el desarrollo de enfermedad coronaria. Los TG totales en el plasma no han demostrado en forma consistente ser un factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria (EC). Además, no se ha determinado el efecto independiente de aumentar el HDL o reducir los TG sobre el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular y coronaria.

Farmacodinamia:

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 POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACION).

Propiedades 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 concentración plasmática máxima (C_{máx}) y el área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo (AUC), la reducción del LDL-C es similar cuando Atorvastatin se administra con o sin comidas. Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin son menores (aproximadamente 30% para la C_{máx} y AUC) después de la administración vespertina comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del LDL-C es la misma independientemente de la hora del día en que se administre el medicamento (ver POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION).

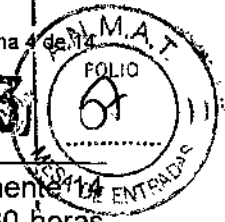
Distribución: el volumen medio de distribución de Atorvastatin es de aproximadamente 381 litros. Atorvastatin se une en un 98% a las proteínas del plasma. La relación sangre/plasma de aproximadamente 0,25 indica una pobre penetración de la droga en los glóbulos rojos. Sobre la base de las observaciones en ratas, Atorvastatin parece ser secretado en la leche materna (ver CONTRAINDICACIONES: Embarazo y lactancia; PRECAUCIONES: Madres 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, Eritromicina). En animales, el ortohidroximetabolito es posteriormente glucuronizado.

Excreción: 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.


DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



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: las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin son mayores aproximadamente 40% para la $C_{máx}$ y 30% para el AUC) en individuos mayores sanos (edad = 65 años) que en adultos jóvenes. Los datos clínicos indican un grado mayor de disminución del LDL con cualquier dosis de la droga en la población de pacientes mayores en comparación con los adultos jóvenes (ver PRECAUCIONES, Uso en ancianos).

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

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

Insuficiencia renal: la enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin o la disminución del LDL-C, por lo que no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION).

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 $C_{máx}$ y el AUC son cuatro veces mayores en pacientes con enfermedad Child-Pugh A. En pacientes con la enfermedad Child-Pugh B la $C_{máx}$ aumenta aproximadamente 16 veces y el AUC aumenta 11 veces (ver CONTRAINDICACIONES).

Tabla 1. Efecto de la coadministración de drogas sobre la farmacocinética del Atorvastatin

Droga coadministrada y régimen de dosis	Atorvastatin		
	Dosis (mg)	Cambio en AUC	Cambio en $C_{máx}$
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg, una vez por día, 28 días	↑8,7 veces	↑10,7 veces
Tipranavir 500mg/ritonavir 200mg, dos veces por día, 7 días	10 mg, única dosis	↑9,4 veces	↑8,6 veces
Telaprevir 750 mg cada 8 horas, 10 días	20 mg, única dosis	↑7,88 veces	↑10,6 veces
Saquinavir 400 mg/ritonavir 400 mg, dos veces por día, 15 días	40 mg, una vez por día por 4 días	↑3,9 veces	↑4,3 veces
Clarithromicina 500 mg dos veces por día, 9 días	80 mg, una vez por día por 8 días	↑4,4 veces	↑5,4 veces
Darunavir 300 mg/ritonavir 100 mg, dos veces por día, 9 días	10 mg, una vez por día, 4 días	↑3,4 veces	↑2,25 veces
Itraconazol 200 mg, una vez por día, 4 días	40 mg, única dosis	↑3,3 veces	↑20%
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, dos veces por día, 14 días	10 mg, una vez por día, 4 días	↑2,53 veces	↑2,84 veces
Fosamprenavir 1400 mg, dos veces por día, 14 días	10 mg, una vez por día, 4 días	↑2,3 veces	↑4,04 veces
Nelfinavir 1250 mg, dos veces por día, 14 días	10 mg, una vez por día, 28 días	↑74%	↑2,2 veces
Jugo de pomelo 240 mL una vez por día	40 mg, única dosis	↑37%	↑16%
Diltiazem 240 mg, una vez por día, 28 días	40 mg, única dosis	↑51%	No cambia
Eritromicina 500 mg, cuatro veces por día, 7 días	10 mg, única dosis	↑33%	↑38%

DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

5 2 6 3



Amlódiplina 10 mg, única dosis	80 mg, única dosis	↑15%	↓12%
Cimetidina 300 mg, única dosis, 4 semanas	10 mg, una vez por día, 2 semanas	↓ < 1%	↑11%
Colestipol 10 mg, dos veces por día, 28 semanas	40 mg, una vez por día, 28 semanas	No determinado	↓33%
Hidróxido de aluminio y magnesio 30 mL, una vez por día, 17 días	10 mg, una vez por día, 15 días	↓33%	↓26%
Efavirenz 600 mg, una vez por día, 14 días	10 mg, una vez por día, 3 días	↓41%	↓34%
Rifampicina 600 mg, una vez por día, 7 días (coadministrada)	40 mg, única dosis	↑30%	↓1%
Rifampicina 600 mg, una vez por día, 5 días (dosis separadas)	40 mg, única dosis	↓80%	↑2,7 veces
Gemfibrozil 600 mg, dos veces por día, 7 días	40 mg, única dosis	↑35%	↓40%
Fenofibrate 160 mg, dos veces por día, 7 días	40 mg, única dosis	↑3%	↓ < 1%
Boceprevir 800 mg, tres veces por día, 7 días	40 mg, única dosis	↑2,3 veces	↑2,66 veces

Los datos presentados como x veces representan la relación entre coadministración y Atorvastatin solo (1 vez=no cambio). El % de cambio representa el porcentaje de la diferencia relativa al Atorvastatin solo (0%= no cambio).

Tabla 2. Efecto del Atorvastatin sobre la farmacocinética de otras drogas coadministradas

Atorvastatin	Droga coadministrada y régimen de dosis		
	Droga/Dosis (mg)	Cambio en AUC	Cambio en Cmax
10 mg, una vez por día, 15 días	Antipirina 600 mg, única dosis	↑3%	↓ 11%
10 mg, una vez por día, 14 días	Digoxina 0,25 mg, única vez por día, 20 días	↑15%	↑20%
40 mg, una vez por día por 22 días	Contraceptivo oral, una vez por día, 2 meses noretindrona 1mg etinilestradiol 35 mcg	↑ 28% ↑ 19%	↑ 23% ↑ 30%
10 mg, única dosis	Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg, dos veces por día, 7 días	No cambia	No cambia
10 mg, una vez por día, 4 días	Fosamprenavir 1400 mg, dos veces por día, 14 días	↓ 27%	↓ 18%
10 mg, una vez por día, 4 días	Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, dos veces por día, 14 días	No cambia	No cambia

POSOLOGIA - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

Hipercolesterolemia (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (Fredrickson Tipo IIa y IIb): La dosis inicial recomendada de Atorvastatin es 10 ó 20 mg una vez al día. Los pacientes que requieren una reducción mayor en el LDL-C (más de 45%) pueden comenzar el tratamiento con 40 mg una vez al día. El rango de dosificación de Atorvastatin es de 10 mg a 80 mg una vez al día. Atorvastatin puede administrarse en una única dosis 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 así como en relación a los objetivos de la terapia y la respuesta a la terapéutica. 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 cuando sea necesario. Dado que la meta del tratamiento es disminuir el LDL-C, se recomienda que los niveles de LDL-C se empleen como guía para iniciar y evaluar la respuesta al tratamiento. Sólo si no se encontraran disponibles los niveles de LDL-C, el C-Total debe usarse para monitorear la terapia.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Directora Técnica



Hipercolesterolemia familiar homocigota: la dosis de Atorvastatin en pacientes con hipercolesterolemia homocigoto familiar es de 10 mg a 80 mg una vez al día. Atorvastatin puede ser administrado como un complemento de otros tratamientos para reducir el colesterol (por ej. aféresis de LDL) o en el caso de que tales tratamientos no estuvieran disponibles.

Hipercolesterolemia familiar heterocigoto en pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad): La dosis de inicio recomendada es de 10 mg/día de Atorvastatin, siendo la máxima dosis recomendada de 20 mg/día. El ajuste de la dosis debe ser efectuado a intervalos de 4 o más semanas. La dosis de Atorvastatin debe ser individualizada de acuerdo a los objetivos de la terapia.

Terapia concomitante: Atorvastatin puede usarse en combinación con una resina captadora de ácidos biliares para obtener un efecto aditivo. La combinación de los inhibidores HMG-CoA reductasa con fibrates debe ser generalmente evitada (ver ADVERTENCIAS: Musculoesquelético; PRECAUCIONES: Interacción con otras drogas).

Dosis en pacientes con insuficiencia renal: la enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción de colesterol LDL por Atorvastatin, por lo que el ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal no es necesario (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES, Farmacocinética).

Dosis en pacientes bajo tratamiento con ciclosporina, claritromicina, itraconazol o ciertos inhibidores de proteasa: En pacientes tratados con itraconazol o inhibidores de proteasa para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tales como tipranavir más ritonavir, o con inhibidores de proteasa para el virus de la hepatitis C (telaprevir), la terapia con Atorvastatin debe ser evitada. En pacientes infectados con el VIH tratados con liponavir más ritonavir, debería observarse precaución al prescribir Atorvastatin y emplear la dosis más baja necesaria. En pacientes bajo tratamiento con claritromicina, itraconazol, o en pacientes infectados por el VIH tratados con la combinación de saquinavir con ritonavir, darunavir con ritonavir, fosamprenavir, o fosamprenavir con ritonavir, la terapia con Atorvastatin debiera limitarse a 20 mg/día recomendándose efectuar además una valoración clínica apropiada para asegurarse que la menor dosis necesaria está siendo empleada. En pacientes tratados con el inhibidor de proteasa del VIH nelfinavir o el inhibidor de proteasa del virus de la hepatitis C boceprevir, la terapia con Atorvastatin debiera limitarse a 40 mg/día recomendándose efectuar además una valoración clínica apropiada para asegurarse que la menor dosis necesaria está siendo empleada.

CONTRAINDICACIONES

Enfermedad hepática activa o elevación inexplicada y persistente de transaminasas séricas.

Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

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

ATORVASTATIN DEBE SER ADMINISTRADO A MUJERES EN EDAD FERTIL SOLO CUANDO SEA MUY ALTAMENTE IMPROBABLE QUE TALES PACIENTES PUEDAN QUEDAR EMBARAZADAS Y ADEMÁS HAYAN SIDO INFORMADAS DE LOS RIESGOS POTENCIALES DE SU EMPLEO EN EL CASO DE QUEDAR EMBARAZADAS.


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente




DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Róssi
Co-Director Técnico



5263



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

Lactancia: Se desconoce si Atorvastatin es excretado en la leche humana. Debido a que las estatinas podrían causar serias reacciones adversas en el lactante, las mujeres que requieran tratamiento con Atorvastatin no deberían amamantar.

ADVERTENCIAS

Músculo esquelético

Raros casos de rabdomiolisis con fallo renal agudo secundario a mioglobulinuria han sido reportados con Atorvastatin y otras drogas de su clase (inhibidores de la HMG-CoA reductasa). El antecedente de fallo renal puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiolisis. En tales pacientes se requiere un monitoreo estrecho de los efectos del fármaco sobre el músculo esquelético.

Al igual que otras estatinas, Atorvastatin puede ocasionalmente causar miopatía definida por la existencia de dolor muscular o debilidad muscular junto con aumento en el valor de la creatina fosfoquinasa (CPK) >10 veces LSN. El empleo concomitante de dosis elevadas de Atorvastatin con ciertas drogas tales como ciclosporina y los inhibidores potentes del citocromo CYP3A4 (claritromicina, itraconazol, y los inhibidores de proteasa del VIH), incrementa el riesgo de miopatía y rabdomiolisis. Se ha reportado raramente la miopatía necrotizante mediada por una reacción inmune, una miopatía autoinmune, asociada con el uso de estatinas. Este cuadro está caracterizado por debilidad muscular proximal y CPK elevada, lo cual persiste a pesar de la discontinuación de la estatina. La biopsia muscular muestra miopatía necrotizante sin inflamación significativa que mejora con agentes inmunosupresores. Debe considerarse la presencia de miopatía en cualquier paciente con mialgias difusas, debilidad o disminución del tono muscular, y/o marcada elevación de CPK. Los pacientes deben ser advertidos de que deben informar de inmediato al médico acerca de dolores musculares inexplicables, sensibilidad o debilidad, particularmente si los dolores son acompañados de malestar o fiebre y si los signos y síntomas persisten luego de la discontinuación del Atorvastatin. La terapia con Atorvastatin debe interrumpirse si los niveles elevados de CPK persisten o si se sospecha o se diagnostica miopatía. El riesgo de miopatía durante el tratamiento con drogas de esta clase aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, eritromicina, claritromicina, telaprevir (inhibidor de proteasa de la hepatitis C), combinaciones de inhibidores de proteasa del VIH incluyendo ritonavir más saquinavir, lopinavir más ritonavir, tipranavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir y fosamprenavir más ritonavir, niacina o antifúngicos azólicos. Los médicos que consideren utilizar un tratamiento combinado con Atorvastatin y derivados del ácido fibrótico, eritromicina, claritromicina, o junto con una asociación de ritonavir más saquinavir, lopinavir más ritonavir, tipranavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir y fosamprenavir más ritonavir, antifúngicos azólicos o dosis de niacina reductoras de lípidos deben evaluar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos y deberían monitorear a los pacientes en búsqueda de signos o síntomas de dolor muscular, sensibilidad o debilidad, particularmente durante los primeros meses de la terapia y durante cualquiera de los periodos de titulación o aumento de dosis. Las determinaciones periódicas de CPK pueden considerarse en tales situaciones, aunque no hay seguridad de que tal monitoreo prevenga la aparición de miopatía severa. Las dosis más reducidas para el inicio y el mantenimiento del tratamiento deberán ser siempre consideradas. Casos de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, han sido reportados cuando Atorvastatin se coadministró con coxicina, por lo que se recomienda precaución al emplear esta asociación de medicamentos.

El tratamiento con Atorvastatin debe interrumpirse o suspenderse temporalmente en cualquier paciente con un cuadro agudo que sugiera miopatía o que tenga un factor predisponente para el desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis (por ej. infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, severas alteraciones metabólicas, endocrinas o electrolíticas, y crisis convulsivas no controladas).

DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

5263

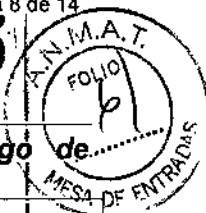


Tabla 2. Interacciones medicamentosas asociadas con un incremento del riesgo de miopatía/rabdomiolisis

Agentes de interacción	Recomendación
Ciclosporina, inhibidores de proteasa del VIH (tipranavir más ritonavir), inhibidores de proteasa de hepatitis C (telaprevir)	Evitar el uso de Atorvastatin
Inhibidor de proteasa del VIH (lopinavir más ritonavir)	Usar Atorvastatin con precaución y en la menor dosis necesaria
Claritromicina, itraconazol, inhibidores de proteasa del VIH (saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir más ritonavir)	No exceder la dosis diaria de 20 mg de Atorvastatin
Inhibidor de proteasa del VIH (nelfinavir), inhibidor de proteasa de hepatitis C (boceprevir)	No exceder la dosis diaria de 40 mg de Atorvastatin

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) ocurrieron en el 0,7% de los pacientes que recibieron Atorvastatin 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 Atorvastatin.

Se recomienda que las pruebas de la función hepática se realicen antes y a las 12 semanas después de la iniciación de la terapia y antes de cualquier incremento de la dosis y periódicamente cuando se encuentre clínicamente indicado. Se han comunicado raramente reportes post-comercialización de pacientes con fallo hepático fatal y no fatal bajo tratamiento con estatinas, incluyendo Atorvastatin. En caso de injuria hepática severa con síntomas clínicos y/o con hiperbilirrubinemia o ictericia el tratamiento con Atorvastatin debe ser suspendido. En estos casos, si no se descubre una etiología alternativa para dichos trastornos, el tratamiento con Atorvastatin no debe ser reiniciado.

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

PRECAUCIONES

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

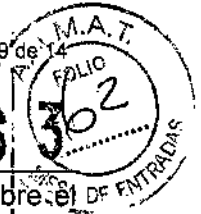
Información a pacientes: se le debe advertir a los pacientes que deben informar de inmediato al médico respecto de dolores musculares inexplicables, sensibilidad o debilidad, particularmente si son acompañados de malestar o fiebre.

Interacción con otras drogas: el riesgo de miopatía durante el tratamiento con estatinas aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, niacina (ácido nicotínico) en dosis modificadoras del nivel de lípidos, o inhibidores potentes del citocromo CYP3A4 tales como claritromicina, inhibidores de proteasa del VIH e itraconazol (ver ADVERTENCIAS, Musculo esquelético).

Inhibidores potentes del CYP3A4: Atorvastatin es metabolizado por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de Atorvastatin con inhibidores potentes del CYP3A4 conduce a un incremento de la concentración plasmática de Atorvastatin.

DENVER FARMA S.A
Dra. Esteban Rossi
Presidenta

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Róssi
Co-Directora Técnico



La extensión y potenciación de este efecto depende de la variabilidad del de la acción sobre el CYP3A4.

Claritromicina: El AUC de Atorvastatin se incrementó significativamente luego de la administración concomitante de Atorvastatin 80 mg con claritromicina (500 mg dos veces por día) en comparación con la administración de Atorvastatin solo. De esta forma, debe observarse precaución en los pacientes tratados con claritromicina cuando la dosis de Atorvastatin exceda de 20 mg.

Combinación con inhibidores de proteasa: El AUC de Atorvastatin se incrementó significativamente luego de la administración concomitante de este fármaco con distintas combinaciones de inhibidores de proteasa del VIH así como con telaprevir, el inhibidor de proteasa de hepatitis C, en comparación con la administración de Atorvastatin solo. En consecuencia, debe evitarse la administración de Atorvastatin en pacientes tratados con inhibidores de proteasa del VIH tipranavir más ritonavir o el inhibidor de proteasa de la hepatitis C telaprevir. En pacientes tratados con inhibidores de proteasa del VIH lopinavir más ritonavir, debe observarse precaución al prescribir Atorvastatin y emplearse la menor dosis necesaria. En pacientes tratados con inhibidores de proteasa del VIH saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir o fosamprenavir más ritonavir, la dosis de Atorvastatin no debería exceder de 20 mg y debe ser usado con precaución. En pacientes tratados con el inhibidor de proteasa nelfinavir o el inhibidor de proteasa de hepatitis C boceprevir, la dosis de Atorvastatin no debería exceder de 40 mg, recomendándose un estrecho monitoreo clínico.

Itraconazol: El AUC de Atorvastatin se incrementó significativamente luego de la administración concomitante de Atorvastatin 40 mg con itraconazol 200 mg. En consecuencia, en pacientes tratados con itraconazol debe observarse precaución y la dosis de Atorvastatin no debería exceder de 20 mg.

Jugo de pomelo: Contiene uno o más componentes que inhiben del CYP3A4 y puede incrementar la concentración plasmática de Atorvastatin, especialmente con una ingesta excesiva de jugo de pomelo > a 1,2 litros por día.

Ciclosporina: Atorvastatin y sus metabolitos son sustratos del transportador OATP1B1. Los inhibidores de este transportador (como ciclosporina) pueden incrementar la biodisponibilidad de Atorvastatin. El AUC de Atorvastatin se incrementó significativamente con la administración concomitante de Atorvastatin 10 mg y ciclosporina 5,2 mg/kg/día en comparación con la administración de Atorvastatin solo. La coadministración de Atorvastatin y ciclosporina debería ser evitada.


Gemfibrozil: Debido al incremento del riesgo de padecer miopatía/rabdomiolisis cuando los inhibidores de la HMG-CoA reductasa son coadministrados con gemfibrozil, la administración concurrente de Atorvastatin con gemfibrozil debería ser evitada.

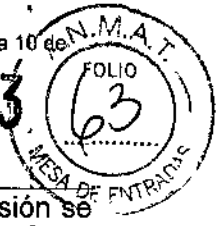
Otros fibrates: Debido a que el riesgo de padecer miopatía con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se incrementa como consecuencia de la administración concurrente de fibrates, Atorvastatin debería ser empleado con precaución cuando es indicado concomitantemente con fibrates.

Niacina: El riesgo de efectos musculares esqueléticos puede incrementarse cuando Atorvastatin es utilizado en combinación con niacina; la reducción de la dosis de Atorvastatin debería ser considerada en este contexto.

Rifampicina y otros inductores del CYP3A4: La administración concomitante de Atorvastatin con inductores del citocromo P450 3A4 (como efavirenz o rifampicina) puede conducir a reducciones variables en las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin. Debido al mecanismo de interacción dual de rifampicina, se recomienda la coadministración simultánea de Atorvastatin con rifampicina, en la medida que el retraso en la administración de Atorvastatin luego de la ingesta de rifampicina ha sido asociado con una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin.


DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Directora F&C



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 LDL-C.

Digoxina: cuando se administraron en forma conjunta dosis múltiples de Atorvastatin y digoxina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en 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.

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

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


Colchicina: Casos de miopatía, incluyendo rabdomiolisis han sido reportados con la coadministración de Atorvastatin y colchicina, por lo que debe observarse precaución al prescribir ambos fármacos concurrentemente.

Función endócrina: El incremento de la hemoglobina A1C (HbA1C) y de la glucemia en ayunas ha sido reportado con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo Atorvastatin. La estatinas interfieren con la síntesis de colesterol y teóricamente podrían bloquear la producción adrenal y/o gonadal de esteroides. Los estudios clínicos han demostrado que Atorvastatin no reduce la concentración plasmática basal de cortisol ni impide la reserva adrenal. Los efectos de las estatinas sobre la fertilidad masculina no han sido estudiados en un número adecuado de pacientes. El efecto, si alguno, sobre el eje pituitario-gonadal en mujeres premenopáusicas son desconocidos. Debe observarse precaución cuando un inhibidor HMG-CoA reductasa se administre de manera concomitante con drogas que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

Toxicidad sobre el Sistema Nervioso Central (SNC): Se observó hemorragia cerebral en un perro hembra tratado durante 3 meses con 120 mg/kg/día. La hemorragia y la vacuolación del nervio óptico se observaron en otro perro hembra que fue sacrificado en condiciones moribundas después de 11 semanas luego de aumentar la dosis hasta 280 mg/kg diarios. La dosis de 120 mg/kg dio como resultado una exposición sistémica de aproximadamente 16 veces la concentración plasmática en el hombre en términos de AUC 0-24 hora, en base a una dosis máxima en humanos de 80 mg/día. Se observó una convulsión tónica en dos perros machos (uno tratado con 10 mg/kg/día y el otro con 120 mg/kg/día) en un estudio de dos años. En ratones no se han observado lesiones en el SNC después de un tratamiento crónico de hasta 2 años con dosis de hasta 400 mg/kg/día, o en ratas con dosis de hasta 100 mg/kg/día. Estas dosis fueron de 6 a 11 veces (ratón) y 8 a 16 veces (rata) el AUC 0-24 hs en base a la dosis máxima recomendada en humanos de 80 mg/día. Lesiones vasculares del SNC, caracterizadas por hemorragias perivasculares, edema e infiltración celular mononuclear de espacios perivasculares, se han observado en perros tratados con otros agentes de esta clase.

Una droga químicamente similar en esta clase produjo degeneración nerviosa óptica (degeneración Walleriana de fibras retinogenuculadas) en perros clínicamente normales, de una manera dosis dependiente, y con una dosis que produce niveles plasmáticos de la droga alrededor de 30 veces más elevados que el nivel medio de la droga en humanos que tomaron la dosis recomendada más alta.


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



5263

Uso en pacientes con accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT) recientes: El análisis post-hoc del estudio Prevención del ACV mediante la Reducción Agresiva de los Niveles de Colesterol, en el que se administró 80 mg de Atorvastatin versus placebo en 4731 sujetos sin antecedentes de enfermedad coronaria pero que habían padecido ACV o AIT dentro de los 6 meses previos, mostró una incidencia más elevada de AVC hemorrágico en los pacientes tratados con Atorvastatin en comparación con el grupo que recibió placebo (2,3% Atorvastatin vs. 1,4% placebo; HR:1,68, 95% CI:1.09,2.59; p=0.0168). La incidencia de AVC hemorrágico fatal fue similar en ambos grupos de tratamiento (17 vs. 18 para Atorvastatin y placebo, respectivamente). La incidencia de AVC hemorrágico no fatal fue significativamente mayor en el grupo Atorvastatin (38, 1,6%) en comparación con el grupo placebo (16, 0,7%). Algunas características basales, incluyendo ACV hemorrágico y lacunar, al entrar al estudio, fueron asociadas con una mayor incidencia de ACV hemorrágico en el grupo Atorvastatin.

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

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 rhabdomyosarcoma y en la otra, había un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor plasmático de AUC (0-24 hs) de aproximadamente 16 veces la exposición media de la droga en el plasma en el hombre después de una dosis oral de 80 mg. Un estudio carcinogénico de 2 años en ratones a los que se les administraron 100, 200 ó 400 mg/kg/día 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 de AUC (0-24 hs) 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/día de Atorvastatin durante 3 meses (16 veces el 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 a las que se les dio 100 mg/kg/día 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 ó 120 mg/kg durante dos años.

Embarazo: Ver CONTRAINDICACIONES. No se ha establecido la seguridad en las mujeres embarazadas. Atorvastatin cruza la placenta de la rata y alcanza un nivel en el hígado fetal equivalente al del plasma materno. Atorvastatin no fue teratogénico en ratas con dosis de hasta 300 mg/kg diarios o en conejos con dosis de hasta 100 mg/kg diarios. Estas dosis dieron como resultado dosis múltiples de alrededor de 30 veces (ratas) o 20 veces (conejos) la exposición en el hombre basada en el área de superficie (mg/m²). En un estudio en ratas a las que se les dieron 20, 100 ó 225 mg/kg diarios, desde el 7° día de gestación hasta el día 21 de lactancia (destete), hubo una disminución de la supervivencia de las crías en el nacimiento, neonatos, destete y madurez en las crías de las madres con dosis de 225 mg/kg diarios. El peso corporal disminuyó los días 4 y 21 en las crías de madres con dosis de 100 mg/kg diarios; el peso corporal de la cría disminuyó en el nacimiento los días 4, 21 y 91 con dosis de 225 mg/kg diarios.

DENVER FARMA S.A
Dra. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



52631



El desarrollo de la cría se retrasó (el funcionamiento rotor con 100 mg/kg diarios y el sobresalto acústico con 225 mg/kg diarios, desprendimiento pinal y ojos abiertos con 225 mg/kg diarios). Estas dosis corresponden 6 veces (100 mg/kg) y 22 veces (225mg/kg) el AUC en el hombre con 80 mg/diarios. Raros informes de anomalías congénitas se han recibido después de la exposición intrauterina a los inhibidores HMG-CoA reductasa. Hubo un informe de deformidad ósea congénita severa, fistula traqueoesofágica y atresia del ano (asociación VATER) en un bebé nacido de una mujer que tomó lovastatin con sulfato de dextroanfetamina durante el primer trimestre del embarazo.

ATORVASTATIN DEBE SER ADMINISTRADO A MUJERES EN EDAD FERTIL SOLO CUANDO SEA MUY ALTAMENTE IMPROBABLE QUE TALES PACIENTES PUEDAN QUEDAR EMBARAZADAS Y ADEMÁS HAYAN SIDO INFORMADAS DE LOS RIESGOS POTENCIALES DE SU EMPLEO EN EL CASO DE QUEDAR EMBARAZADAS.

Si la mujer queda embarazada mientras está tomando Atorvastatin, este tratamiento debe interrumpirse y nuevamente se le debe advertir a la paciente sobre los posibles peligros para el feto.

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

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota han sido evaluadas en un estudio controlado de 6 meses de duración en varones adolescentes y mujeres luego de la menarca. El perfil de efectos adversos resultó ser generalmente similar entre Atorvastatin y placebo. Las experiencias adversas más comúnmente observada en ambos grupos, independientemente de la causalidad, fueron las infecciones. **No han sido estudiadas dosis mayores a 20 mg de Atorvastatin en esta población de pacientes.** En este limitado estudio controlado, no se observó un efecto significativo sobre el crecimiento o la maduración sexual en los varones o la duración del ciclo menstrual en las mujeres. Las mujeres adolescentes deberían recibir un consejo apropiado sobre métodos anticonceptivos mientras estén tratadas con Atorvastatin. **No se han realizado estudios controlados en pacientes pre púberes o niños menores de 10 años de edad.** La eficacia clínica del tratamiento en niños se limita a dosis de Atorvastatin hasta 80 mg durante 1 año en 8 pacientes pediátricos con hipercolesterolemia homocigota familiar (FH).

Uso en ancianos: En los estudios clínicos realizados con Atorvastatin no se han observado diferencias en la seguridad y eficacia entre los sujetos mayores de 65 años respecto de los más jóvenes. Sin embargo una mayor sensibilidad a la medicación no puede ser descartada en algunos adultos mayores. Desde que la edad avanzada (> a 65 años) es un factor predisponente para el desarrollo de miopatía, Atorvastatin debe ser prescripto con cautela en estos pacientes.

La seguridad y eficacia de Atorvastatin (10 - 80 mg) en pacientes gerontes (= 65 años de edad) se evaluó en un estudio abierto: en la semana 54 de este estudio, 1958 pacientes iniciaron la terapia con 10 mg de Atorvastatin. De estos, 835 eran ancianos (= 65 años de edad) y 1123 no eran ancianos.

El cambio medio en el LDL-C basal después de 6 semanas de tratamiento con Atorvastatin 10 mg fue -38,2% en los pacientes ancianos contra -34,6% en el grupo de pacientes no ancianos. Los porcentajes de interrupción debido a eventos adversos fueron similares entre los dos grupos etarios. No hubo diferencias en la presencia de anomalías de laboratorio clínicamente relevantes entre los dos grupos etarios.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencias adversas en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos son conducidos en una variedad de condiciones, las reacciones adversas observadas en ellos no pueden ser directamente comparadas con las ocurridas en otros ensayos clínicos y pueden no reflejar las tasas de experiencias adversas observadas en la práctica clínica.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



Las reacciones adversas que han conducido a la discontinuación del tratamiento con Atorvastatin y ocurrieron con una tasa mayor que la del placebo fueron: mialgias (0,7%), diarrea (0,5%), náuseas (0,4%), incremento de alanino aminotransferasa (0,4%), e incremento de las enzimas hepáticas (0,4%). Las reacciones adversas más comúnmente reportadas (incidencia $\geq 2\%$ y mayor que el placebo), independientemente de la causalidad, en pacientes tratados con Atorvastatin en estudios clínicos fueron: nasofaringitis (8,3%), artralgia (6,9%), diarrea (6,8%), dolor en las extremidades (6,0%), e infecciones del tracto urinario (5,7%).

La tabla 3 muestra la frecuencia de experiencias clínicas adversas, independientemente de la causalidad, reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes y mayor que el placebo, en pacientes tratados con Atorvastatin en 17 estudios clínicos.

Tabla 3. Experiencias clínicas adversas, reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con cualquier dosis de Atorvastatin y una incidencia mayor que el placebo, independientemente de la causalidad.

Reacción adversa	Cualquier dosis	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	Placebo
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 del tracto urinario	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 músculoesquelético	3,8	5,2	3,2	5,1	2,	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	2,7	3,1
Insomnio	3,0	2,8	1,1	5,3	2,8	2,9
Dolor faucial	2,3	3,9	1,6	2,8	0,7	2,1

Otras reacciones adversas reportadas en estudios controlados con placebo incluyen:

Cuerpo en general: malestar, pirexia; *Sistema digestivo:* disconfort abdominal, eructos, flatulencia, hepatitis, colestasis; *Sistema músculoesquelético:* dolor músculoesquelético, fatiga muscular, dolor de cuello, tumefacción articular; *Sistema metabólico y nutricional:* incremento de transaminasas, pruebas anormales de función hepática, incremento de la fosfatasa alcalina, incremento de CPK, hiperglucemia; *Sistema nervioso:* pesadillas; *Sistema respiratorio:* epistaxis; *Piel y faneras:* urticaria; *Sentidos especiales:* visión borrosa, tinnitus; *Sistema urogenital:* leucocituria.

Experiencias adversas luego de la comercialización.

Debido a que este tipo de reacciones adversas son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Los eventos adversos asociados con el uso de Atorvastatin desde su comercialización, independientemente de la evaluación de su causalidad, incluyen los siguientes: anafilaxis, edema angioneurótico, rash bulloso (incluyendo eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica), rabdomiolisis, fatiga, ruptura de tendón, fallo hepático fatal y no fatal, mareos, depresión, neuropatía periférica, y pancreatitis. Se han comunicado reportes de miopatía necrotizante inmunomediada (frecuencia desconocida). Se han comunicado raramente también reportes de impedimento cognitivo (tales como pérdida de la memoria, olvidos, amnesia, impedimento de la memoria, y confusión) asociados con el uso de todas las estatinas. Estos reportes han sido en general no serios y reversibles con la discontinuación del tratamiento con estatinas, con un tiempo variable desde el inicio de los síntomas (desde 1 día hasta años) y la resolución de los síntomas (mediana de 3 semanas).

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Directora Técnica



DENVER FARMA

ORIGINAL

Página 14 de

5263167



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 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

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.

Debido a la extensa unión a las proteínas plasmáticas, no se prevé que la hemodiálisis facilite significativamente la depuración de Atorvastatin.

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

Hospital de Pediatría "DR. RICARDO GUTIERREZ" Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital "DR. A. POSADAS" Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

MODO DE CONSERVACION

Conservar los comprimidos en su envase original, y mantener a temperatura no mayor de 30°C.

PRESENTACIONES

LIPOSTOP® 10 mg, 20 mg y 40 mg: envases con 10, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos. Envases hospitalarios con 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

-llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.879.


DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285 (B1605CYC) - Muro - Provincia Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Tombazzi - Farmacéutico.

Elaborado en su Planta de manufactura: Centro Industrial Garín.

Fecha de la última revisión: Abril 2015


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente




DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico