



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. *MARCELA BELGRANO*"

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

DISPOSICIÓN Nº **6770**

BUENOS AIRES, 19 NOV 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018291-12-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BETA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ATEROCLAR / ATORVASTATIN CÁLCICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10 mg; 20 mg; 40 mg, aprobada por Certificado Nº 47.022.

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 Nº: 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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

N

h



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **6770**

Que a fojas 101 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ATEROCLAR / ATORVASTATIN CÁLCICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10 mg; 20 mg; 40 mg, aprobada por Certificado Nº 47.022 y Disposición Nº 2521/98, propiedad de la firma LABORATORIOS BETA S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 37.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2521/98 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 13, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **6770**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 47.022 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-018291-12-4

DISPOSICIÓN Nº

6770

nc

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6770** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.022 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BETA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2521/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000465-98-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4220/07.-	Prospectos de fs. 2 a 37, corresponde desglosar de fs. 2 a 13.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS BETA S.A., Titular del Certificado de



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Autorización N° 47.022 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del
mes de..... **19 NOV 2012**

Expediente N° 1-0047-0000-018291-12-4

DISPOSICIÓN N°

6 7 7 0

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

nc

6770



PROYECTO DE PROSPECTO

**ATEROCLAR
ATORVASTATIN CALCICO
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FORMULAS

10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Atorvastatin cálcico..... 10,85 mg
(equivalente a 10 mg de atorvastatin)

Carbonato de calcio, celulosa microcristalina,
lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa,
polisorbato 80, croscarmelosa sódica, ascorbato
de sodio, estearato de magnesio y opadry..... c.s.

20 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Atorvastatin cálcico..... 21,70 mg
(equivalente a 20 mg de atorvastatin)

Carbonato de calcio, celulosa microcristalina,
lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa,
polisorbato 80, croscarmelosa sódica, ascorbato
de sodio, estearato de magnesio y opadry..... c.s.

40 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Atorvastatin cálcico..... 43,40 mg
(equivalente a 40 mg de atorvastatin)

Celulosa microcristalina, lactosa de compresión
directa, croscarmelosa sódica, ascorbato de
sodio, estearato de magnesio y opadry..... c.s.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Hipocolesterolemia.

INDICACIONES

Prevención de enfermedad cardiovascular

En pacientes adultos sin enfermedad coronaria clínicamente evidente, pero con múltiples factores de riesgo para enfermedad coronaria tales como edad, tabaquismo, hipertensión, bajo colesterol HDL, o antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz, ATEROCLAR® está indicado para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio

LABORATORIOS BETA S.A.

LABORATORIOS BETA S.A.
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA

IND. Nº 3880 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMAYOR
ARGENTINO Nº 10.145

6770



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

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

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

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

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular fatal y no fatal
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización
- Reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva
- Reducir el riesgo de angina

Hipercolesterolemia

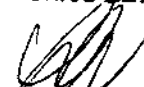
ATEROCLAR® está indicado para:

1. Como adyuvante de la dieta para reducir los niveles elevados de colesterol total, colesterol LDL, apoB y triglicéridos y para aumentar el colesterol HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (Tipos IIa y IIb de Fredrickson).
2. Como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con niveles aumentados de triglicéridos séricos (Tipo IV de Fredrickson).
3. Para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (Tipo III de Fredrickson) que no responden adecuadamente a la dieta.
4. Para reducir el colesterol total y el colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como adyuvante de otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de LDL), o si tales tratamientos no están disponibles.
5. Como adyuvante de la dieta para reducir los niveles de colesterol total, colesterol LDL, y apoB en adolescentes mujeres luego de la menarca y varones de 10 a 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigota si luego de una prueba adecuada de dietoterapia están presentes los siguientes hallazgos:
 - El colesterol LDL permanece ≥ 190 mg/dL o
 - El colesterol LDL permanece ≥ 160 mg/dL y:
 - Hay una historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura o
 - Dos o más factores de riesgo cardiovascular adicionales están presentes en el paciente pediátrico

El tratamiento con drogas que modifican los lípidos debe ser un componente de la intervención sobre múltiples factores de riesgo en individuos con riesgo aumentado de desarrollar enfermedad vascular aterosclerótica debida a hipercolesterolemia. Las drogas que modifican los lípidos deben ser usadas conjuntamente con una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol sólo cuando la respuesta a la dieta y otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada.

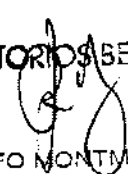
Antes de iniciar el tratamiento con ATEROCLAR® se deben excluir causas secundarias de hipercolesterolemia (por ejemplo, diabetes mellitus escasamente controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, otras terapias medicamentosas, y

LABORATORIOS BETA S.A


LIANA DELIA GIL
FARMACEUTA
DIRECTOR GENERAL

Mat. N° 9960 - Libro 8 - Folio 37

LABORATORIOS BETA S.A


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

6770



alcoholismo), y se debe realizar un perfil lipídico para medir el colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, y triglicéridos.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

El atorvastatin es un agente sintético que reduce los lípidos. Su acción farmacológica se explica por la inhibición competitiva y selectiva de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima que cataliza la conversión del HMG-CoA a mevalonato, paso precoz y limitante de la biosíntesis de colesterol.

Tanto el atorvastatin como algunos de sus metabolitos son farmacológicamente activos. El principal sitio de acción es el hígado, el que también constituye el lugar más importante para la síntesis de colesterol y depuración de LDL. La dosis del fármaco, más que las concentraciones sistémicas, correlaciona con la reducción del colesterol LDL. La individualización de la dosis debería realizarse en base a la respuesta terapéutica.

Farmacocinética

Absorción: el atorvastatin se absorbe rápidamente luego de su administración por vía oral, con un grado de absorción dosis dependiente. La concentración plasmática máxima ocurre en 1 a 2 horas. Posee una biodisponibilidad absoluta de alrededor del 14% y la disponibilidad sistémica de actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente el 30%, lo que es atribuible al clearance en la mucosa gastrointestinal y/o efecto de primer paso hepático. Si bien la comida disminuye tanto la velocidad como el grado de absorción en un 25% y un 9%, respectivamente, de acuerdo a la Cmax y el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC), cuando se mide la reducción del colesterol LDL, ésta resulta similar cuando se lo administra con o sin comida. Las concentraciones plasmáticas del atorvastatin son menores (aproximadamente 30 % para la Cmax y AUC) después de la administración vespertina comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del colesterol LDL no se vio afectada según haya sido el momento del día en el que se administró la droga.

Distribución: el volumen medio de distribución del atorvastatin es de aproximadamente 381 litros. Se une en alto grado a proteínas plasmáticas ($\geq 98\%$). Posee una baja penetración en los eritrocitos (relación sangre / plasma de aproximadamente 0,25). Estudios realizados en ratas indican que el atorvastatin se excreta en leche materna.

Metabolismo: el atorvastatin es extensamente metabolizado a derivados hidroxilados y a varios productos de β -oxidación. Gran parte de la actividad inhibitoria circulante de la HMG-CoA reductasa (aproximadamente 70%) es debida a la acción de los metabolitos farmacológicamente activos. Diversos estudios *in vitro* sugieren la importancia del citocromo P450 3A4 en el metabolismo del atorvastatin, hecho evidenciable en humanos por el aumento de sus concentraciones plasmáticas luego de la administración conjunta con eritromicina. En animales se observó que el metabolito ortohidroxiderivado sufre posterior glucuronización.

Eliminación: luego de su biotransformación hepática y extrahepática, el atorvastatin y sus metabolitos sufren excreción biliar; sin embargo, no parece cumplir circuito enterohepático. La vida media de eliminación es de 14 horas, aunque la vida media de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de 20 a 30 horas, como consecuencia de la actividad de los metabolitos. Luego de su administración oral, menos del 2% de una dosis del atorvastatin se recupera en orina.

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMA: EU
DIRECTOR: TC

Mat. N° 9969 - Libro 8 - 27 y 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTEMASSON
APODERADO N° 19.145

6770



POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

La dosis para prevención de enfermedad cardiovascular varía entre 10 y 80 mg diarios, según sea necesario para alcanzar el nivel objetivo de colesterol LDL de acuerdo al riesgo cardiovascular global del paciente.

Hipercolesterolemia (heterocigota familiar y no familiar) y Dislipemia mixta (Fredrickson Tipos IIa y IIb): la dosis inicial recomendada de atorvastatin es de 10 ó 20 mg una vez al día. Los pacientes que requieren una gran reducción del colesterol LDL (más del 45%) pueden comenzar con 40 mg una vez al día. El rango de dosis es de 10 a 80 mg una vez al día. Se puede administrar en una sola toma diaria en cualquier momento del día, antes o después de las comidas. El tratamiento debe ser individualizado de acuerdo al objetivo terapéutico y a la respuesta. Luego de la iniciación y/o durante el ajuste de dosis deben controlarse los niveles plasmáticos de lípidos cada 2 a 4 semanas y realizar la adecuación de dosis correspondiente.

Puesto que el objetivo terapéutico es disminuir el colesterol LDL, se recomienda utilizar la concentración de colesterol LDL como dato base previo al inicio del tratamiento y como valor de control de respuesta terapéutica. Sólo en caso de no poder determinar los valores de colesterol LDL se puede tomar la concentración de colesterol total como valor de seguimiento del tratamiento.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota en pacientes pediátricos (10 – 17 años de edad): la dosis inicial recomendada de atorvastatin es 10 mg por día; la dosis máxima recomendada es de 20 mg diarios (no se han estudiado dosis superiores a 20 mg en esta población de pacientes). Las dosis deben individualizarse de acuerdo al objetivo terapéutico recomendado. Los ajustes de dosis deben hacerse con intervalos de 4 semanas o más.


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

Terapia hipolipemiente concomitante: puede utilizarse en combinación con una resina captadora de ácidos biliares para lograr un efecto aditivo. En general, la combinación de inhibidores de la HMG-CoA reductasa con fibratos debe usarse con precaución.

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


Dosificación en pacientes que toman ciclosporina, claritromicina, itraconazol o ciertos inhibidores de proteasas: en pacientes que toman ciclosporina o los inhibidores de la proteasa de HIV (tipranavir más ritonavir) o el inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C (telaprevir), la terapia con atorvastatin debe evitarse. En pacientes con HIV que toman lopinavir más ritonavir se debe tener precaución al prescribir atorvastatin y emplear la mínima dosis necesaria. En pacientes que toman claritromicina, itraconazol o en pacientes con HIV que toman fosamprenavir o una combinación de saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir o fosamprenavir más ritonavir, la terapia con atorvastatin debe limitarse a un máximo de 20 mg diarios y se recomienda una evaluación clínica adecuada para asegurar el empleo de la dosis más baja necesaria de atorvastatin. En pacientes con HIV que toman nelfinavir, la terapia con atorvastatin se debe limitar

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEÚTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. Nº 9969 - Libro 8 - Fo. In 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

6770



a un máximo de 40 mg diarios y se recomienda una evaluación clínica adecuada para asegurar el empleo de la dosis más baja necesaria de atorvastatin.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula. Enfermedad hepática activa y niveles persistentemente elevados de transaminasas sin causa aparente. Embarazo. Lactancia. Mujeres en edad fértil que no utilicen un método contraceptivo adecuado. El atorvastatin puede ser administrado a mujeres en edad fértil sólo cuando las pacientes tengan muy pocas probabilidades de quedar embarazadas y hayan sido informadas de los riesgos potenciales sobre el feto.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Generales

Antes de comenzar el tratamiento con ATEROCLAR® debe intentarse controlar la hipercolesterolemia con una serie de medidas tales como dieta adecuada, realización de ejercicio y reducción de peso en pacientes obesos, además de tratar los problemas médicos subyacentes que pudieran existir.

Información para pacientes

Se debe aconsejar a los pacientes que informen rápidamente si perciben dolor o debilidad muscular inexplicados, particularmente si se acompaña de malestar o fiebre.

Personas de edad avanzada

Si bien las concentraciones plasmáticas del atorvastatin se encuentran aumentadas en sujetos sanos de 65 años o más (aproximadamente 40% para la C_{máx} y 30% para el AUC) en comparación con los valores registrados en adultos más jóvenes, los efectos sobre los lípidos en ambas poblaciones, a dosis iguales, resultaron comparables. Las tasas de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fueron similares en los dos grupos etarios. Tampoco se observaron diferencias en anomalías de laboratorio clínicamente relevantes.

Niños

La seguridad y la eficacia del atorvastatin ha sido evaluada en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota. Los pacientes tratados con atorvastatin mostraron un perfil de eventos adversos generalmente similar al de pacientes tratados con placebo. **No se han estudiado dosis superiores a 20 mg en esta población.** Si bien los estudios son limitados, no se detectaron efectos sobre el crecimiento o la maduración sexual en los varones o sobre el ciclo menstrual en mujeres. Se debe aconsejar a las adolescentes sobre métodos anticonceptivos apropiados durante el tratamiento con atorvastatin. **El atorvastatin no ha sido estudiado en pacientes prepúberes o de menos de 10 años de edad.**

Sexo

Si bien se ha comunicado que los niveles plasmáticos del atorvastatin en mujeres son diferentes en comparación a los observados en hombres (aproximadamente 20% superiores para la C_{máx} y 10% menores para el AUC), no se registraron diferencias clínicas significativas entre ambos sexos en los efectos sobre los lípidos.

Insuficiencia hepática

Los niveles plasmáticos del atorvastatin aumentan marcadamente en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica.

Insuficiencia renal

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. N° 9963 - Libro B - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APDDERADO N° 19.148

6770



La insuficiencia renal no tiene influencia sobre las concentraciones plasmáticas o sobre la reducción del colesterol LDL del atorvastatin.

Hemodiálisis

Debido a que la droga tiene un alto grado de unión a proteínas plasmáticas, es probable que la hemodiálisis no incremente la depuración del atorvastatin.

Efectos hepáticos

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, al igual que otras drogas hipolipemiantes, han sido asociados con anomalías de la función hepática. Ocurrieron elevaciones persistentes (> 3 veces el límite superior normal en 2 ó más ocasiones) de transaminasas séricas en 0,7% de los pacientes tratados con atorvastatin. La incidencia de estas anomalías fue 0,2%, 0,2%, 0,6%, y 2,3% con 10, 20, 40, y 80 mg, respectivamente. Las mismas no se asociaron en general con ictericia ni otros signos o síntomas. Estos valores se mantuvieron persistentes en menos del 1% de los pacientes que recibieron atorvastatin en los estudios clínicos, volviendo a los niveles de pretratamiento con la disminución de la dosis o la interrupción de la droga. La mayoría de estos pacientes continuó con el tratamiento con una dosis menor de atorvastatin.

Deberán realizarse pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y repetirlas según está clínicamente indicado. Ha habido raros reportes de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que recibían estatinas, incluyendo atorvastatin. Si ocurre una alteración hepática seria con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con atorvastatin, se debe interrumpir inmediatamente la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa, no se debe reiniciar el tratamiento.

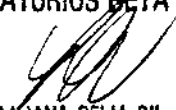
En pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o que ingieran grandes cantidades de alcohol, el atorvastatin deberá usarse con precaución.

Efectos musculoesqueléticos

En pacientes bajo tratamiento con atorvastatin se comunicó la aparición de mialgias. Se deberá pensar en miopatía (dolor muscular o debilidad muscular con aumento de la creatinfosfoquinasa > 10 veces el límite superior normal), en pacientes que presentaran cuadros con mialgias difusas, debilidad muscular y/o elevaciones marcadas de la CPK. Los pacientes deberán ser advertidos de comunicar cualquier dolor o debilidad muscular sin causa aparente, en particular si se acompañan de malestar general o fiebre. Si se observan niveles marcadamente elevados de CPK o si se sospechara o diagnosticara miopatía, el tratamiento con atorvastatin deberá suspenderse.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con drogas de esta clase aumenta si se administran en forma concomitante ciclosporina, derivados de ácido fibrótico, eritromicina, claritromicina, el inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C telaprevir, combinaciones de inhibidores de la proteasa de HIV, incluyendo saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, tipranavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir y fosamprenavir más ritonavir, niacina o antifúngicos imidazólicos. Cuando se considere utilizar en forma conjunta atorvastatin con derivados del ácido fibrótico, eritromicina, claritromicina, una combinación de saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir o fosamprenavir más ritonavir, antifúngicos azólicos, dosis modificadoras de lípidos de niacina, deberán evaluarse cuidadosamente los riesgos posibles frente a los beneficios potenciales, realizando un seguimiento estrecho de dichos pacientes en búsqueda de signos o síntomas de miopatía, especialmente durante los primeros meses de terapia y durante cualquier período en el que se aumente la dosis de alguna de las drogas. Debe considerarse la realización de determinaciones de CPK en forma periódica en

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35


LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 148.145

6770



tales situaciones, aunque no existe seguridad de que el monitoreo prevenga la aparición miopatía severa (ver **Interacciones medicamentosas**).

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

Función endocrina

Se han reportado aumento de la HbA1c y de la glucemia en ayunas con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo atorvastatin.

Las estatinas interfieren la síntesis de colesterol y teóricamente podrían afectar la producción de esteroides suprarrenales o gonadales. Los estudios clínicos muestran que el atorvastatin no reduce la concentración plasmática basal de cortisol ni altera la reserva suprarrenal. Se debe tener precaución si se administra una estatina en forma concomitante con drogas que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

Uso en pacientes con accidente cerebrovascular (ACV) hemorrágico o isquemia cerebral transitoria recientes

En un análisis *post-hoc* de un estudio en el que se administró atorvastatin en dosis de 80 mg/día a pacientes sin enfermedad coronaria que habían sufrido un ACV hemorrágico o una isquemia cerebral transitoria durante los 6 meses previos se encontró una mayor incidencia de ACV hemorrágico con atorvastatin en comparación con placebo.

Interacciones medicamentosas

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

Inhibidores potentes de CYP 3A4: la administración concomitante de atorvastatin con inhibidores potentes de CYP 3A4 puede llevar al aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatin. El grado de interacción y la potenciación del efecto dependen de la variabilidad del efecto sobre CYP 3A4.

Claritromicina: el AUC de atorvastatin aumentó significativamente con la administración concomitante de 80 mg junto con 500 mg dos veces al día de claritromicina. Por lo tanto, en pacientes que toman claritromicina, se debe tener precaución cuando la dosis de atorvastatin excede 20 mg.

Combinaciones de inhibidores de proteasas: el AUC de atorvastatin aumentó significativamente con la administración concomitante con varias combinaciones de inhibidores de la proteasa de HIV, así como con el inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C telaprevir, en comparación con la administración de atorvastatin solo (ver **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**).

Itraconazol: el AUC de atorvastatin aumentó significativamente con la administración concomitante de 40 mg de atorvastatin junto con 200 mg de itraconazol; por lo tanto, se debe tener precaución cuando la dosis de atorvastatin excede 20 mg (ver **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**).


LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9963 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.146

6770



Jugo de pomelo: el jugo de pomelo contiene uno o más componentes que inhiben a CYP 3A4 y pueden aumentar la concentración plasmática de atorvastatin, especialmente con el consumo excesivo de jugo de pomelo (> 1,2 litros diarios).

Ciclosporina: el atorvastatin y sus metabolitos son sustratos del transportador OATP1B1. Los inhibidores de OATP1B1 (como ciclosporina) pueden aumentar la biodisponibilidad de atorvastatin. El AUC de atorvastatin aumentó significativamente con la administración concomitante de 10 mg de atorvastatin y 5,2 mg/kg/día de ciclosporina en comparación con la administración de atorvastatin solo. La administración concomitante de atorvastatin y ciclosporina debe ser evitada (ver **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**).

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

Gemfibrozil y otros fibratos: debido al aumento del riesgo de miopatía/rabdomiolisis cuando se administran conjuntamente inhibidores de la HMG-CoA reductasa y gemfibrozil, la administración concomitante de atorvastatin y gemfibrozil debe evitarse. Dado que se sabe que el riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa aumenta con la administración concomitante de otros fibratos, atorvastatin debe ser usado con precaución junto con otros fibratos.

Niacina: el riesgo de efectos a nivel del músculo esquelético puede aumentar cuando se usa atorvastatin junto con niacina; se debe considerar reducir la dosis de atorvastatin.

Rifampicina y otros inductores del citocromo P450 3A4: la administración concomitante de atorvastatin con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina) puede llevar a reducciones variables de la concentración plasmática de atorvastatin. Debido al mecanismo dual de interacción de la rifampicina, se recomienda la administración simultánea de atorvastatin y rifampicina, ya que la administración más tarde de atorvastatin luego de la administración de rifampicina ha sido asociada con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatin.

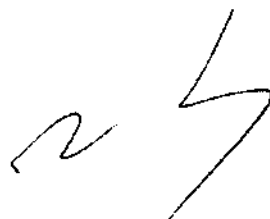
Anticonceptivos orales: la administración conjunta con anticonceptivos que contienen noretindrona y etinilestradiol aumentaron los valores de AUC para estas dos hormonas en aproximadamente 30% y 20%, respectivamente. Estos incrementos deben ser considerados cuando se selecciona un anticonceptivo oral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

Warfarina: el atorvastatin no tiene efecto clínicamente significativo sobre el tiempo de protrombina cuando se lo administra a pacientes que están recibiendo tratamiento crónico con warfarina.

Colchicina: se han reportado casos de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, con la administración concomitante de atorvastatin y colchicina, por lo que se debe tener precaución con esta combinación.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad en ratas con dosis de 10, 30, y 100 mg/kg/día, se encontraron dos raros tumores en músculo en las hembras que recibieron dosis altas: en una un rabdomiosarcoma, y en la otra un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor de AUC (0-24) de alrededor de 16 veces la exposición humana promedio con una dosis oral de 80 mg. En un estudio de 2 años en ratones, la incidencia de adenomas hepatoceulares en machos y carcinomas hepatoceulares en hembras fue mayor cuando se usaron dosis elevadas. Estos hallazgos ocurrieron



LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. N° 9963 - Libro 8 - Folio 36

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMAYSSON
APODERADO N° 19.146

con valores de AUC (0-24) plasmática aproximadamente 6 veces la exposición humana promedio luego de una dosis oral de 80 mg.

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

No se observaron cambios en la fertilidad en ratas a las que se les administraron dosis de atorvastatin de hasta 175 mg/kg/día (15 veces la exposición humana). El atorvastatin no causó efectos adversos sobre el esperma o parámetros espermáticos o sobre la histopatología de órganos reproductores en perros que recibieron dosis de 10, 40 ó 120 mg/kg durante dos años.

Uso en embarazo y lactancia

Embarazo Categoría X

El atorvastatin está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados. Ha habido raros informes de anomalías congénitas luego de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

El atorvastatin puede ser administrado a mujeres en edad fértil sólo cuando tales pacientes tengan muy pocas posibilidades de quedar embarazadas y hayan sido informadas de los riesgos potenciales para el feto.

No se conoce si esta droga se excreta en la leche materna en humanos. A causa del potencial de reacciones adversas en niños en período de alimentación con leche materna, las mujeres que reciben atorvastatin no deben amamantar.

REACCIONES ADVERSAS

El atorvastatin es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas han sido usualmente leves y transitorias.

En los ensayos clínicos controlados, menos del 2% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos atribuibles al atorvastatin. Los eventos adversos aparentemente relacionados con el atorvastatin más frecuentes fueron constipación, flatulencia, dispepsia, y dolor abdominal.

En la tabla siguiente se muestran los eventos adversos informados en $\geq 2\%$ de los pacientes de estudios clínicos controlados con placebo, sin evaluación de la causa:

Handwritten scribbles and a large stylized signature.

LABORATORIOS BETA S.A.

Handwritten signature
LABORATORIOS BETA S.A.
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Med. N° 9969 - Lib. N° 36 - Folio: 36

LABORATORIOS BETA S.A.

Handwritten signature
RODOLFO MONTMAYSSON
APODERADO N° 12145

5770



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

Localización Evento adverso	Placebo N = 270	Atorvastatin 10 mg N = 863	Atorvastatin 20 mg N = 36	Atorvastatin 40 mg N = 79	Atorvastatin 80 mg N = 94
Generales					
Infección	10,0	10,3	2,8	10,1	7,4
Cefalea	7,0	5,4	16,7	2,5	6,4
Lesión accidental	3,7	4,2	0,0	1,3	3,2
Síndrome gripal	1,9	2,2	0,0	2,5	3,2
Dolor abdominal	0,7	2,8	0,0	3,8	2,1
Dolor lumbar	3,0	2,8	0,0	3,8	1,1
Reacción alérgica	2,6	0,9	2,8	1,3	0,0
Astenia	1,9	2,2	0,0	3,8	0,0
Aparato digestivo					
Constipación	1,8	2,1	0,0	2,5	1,1
Diarrea	1,5	2,7	0,0	3,8	5,3
Dispepsia	4,1	2,3	2,8	1,3	2,1
Flatulencia	3,3	2,1	2,8	1,3	1,1
Aparato respiratorio					
Sinusitis	2,6	2,8	0,0	2,5	6,4
Faringitis	1,5	2,5	0,0	1,3	2,1
Piel y anexos					
Rash	0,7	3,9	2,8	3,8	1,1
Sistema musculoesquelético					
Artralgias	1,5	2,0	0,0	5,1	0,0
Mialgias	1,1	3,2	5,6	1,3	0,0

Los siguientes eventos adversos se informaron, sin evaluación de la causa, en los pacientes durante los estudios clínicos del atorvastatin. Los eventos con * ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes y los demás en $< 2\%$.

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

Aparato digestivo: náuseas*, gastroenteritis, pruebas de función hepática anormales, colitis, vómitos, gastritis, boca seca, hemorragia rectal, esofagitis, eructos, glositis, ulceración de la boca, anorexia, aumento del apetito, estomatitis, dolor biliar, queratitis, úlcera duodenal, disfagia, enteritis, melena, hemorragia gingival, úlcera gástrica, tenesmo, estomatitis ulcerativa, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática.

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

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL

FARMA. S. A. S.
DIRECTOR LEGAL
Mat. N° 9900 - L. 5733 - 19. 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMAYSSON
APODERADO N° 19.148

6770



Sistema nervioso: insomnio*, mareos*, parestesias, somnolencia, amnesia, sueños anormales, disminución de la libido, inestabilidad emocional, incoordinación, neuropatía periférica, tortícolis, parálisis facial, hiperkinesia, depresión, hipoestesia, hipertonia.

Aparato musculoesquelético: artritis*, calambres en las piernas, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contractura tendinosa, miositis.

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

Aparato urogenital: infección del tracto urinario*, aumento de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, litiasis renal, nocturia, epididimitis, mama fibroquística, menorragia, albuminuria, agrandamiento de las mamas, nefritis, incontinencia urinaria, retención urinaria, eyaculación anormal.

Órganos de los sentidos: ambliopía, acúfenos, sequedad de la conjuntiva, alteraciones de la refracción, hemorragia ocular, sordera, glaucoma, parosmia, pérdida del gusto, disgeusia.

Aparato cardiovascular: palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, hipotensión postural, flebitis, arritmia, angina de pecho, hipertensión.

Alteraciones metabólicas y nutricionales: edema periférico*, hiperglucemia, aumento de la creatinfosfoquinasa, gota, aumento de peso, hipoglucemia.

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

Durante la comercialización de atorvastatin se han informado eventos adversos no listados precedentemente los cuales, sin tener en cuenta la asignación causal, incluyen los siguientes: anafilaxia, edema angioneurótico, exantemas bullosos (incluso eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, y necrolisis epidérmica tóxica), rabdomiolisis, fatiga, ruptura tendinosa, insuficiencia hepática fatal y no fatal, mareos, depresión, neuropatía periférica, y pancreatitis. Ha habido raros reportes asociados con todas las estatinas de alteraciones cognitivas (por ejemplo, pérdida de memoria, amnesia, confusión); por lo general no han sido serios, y reversibles con la interrupción del tratamiento, con tiempos variables hasta el comienzo de los síntomas (1 día hasta años) y su resolución (mediana de 3 semanas).

SOBREDOSIFICACION

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

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

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063


Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"


Tel: (0221) 451-5555

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

6770



PRESENTACIONES

Envases con 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N° 47.022.

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Directora Técnica: Liliana D. Gil - Farmacéutica.


Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Fecha de la última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA D. GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

