



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-3771-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 19 de Abril de 2018

Referencia: 1-0047-0000-17090-17-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-17090-17-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada HIPOSTEROL / ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CALCICA) – FENOFIBRATO, Forma farmacéutica y concentración: ATORVASTATINA: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / FENOFIBRATO: CAPSULAS – ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CALCICA) 10 mg – FENOFIBRATO 134 mg / ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CALCICA) 20 mg – FENOFIBRATO 134 mg / ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CALCICA) 40 mg – FENOFIBRATO 134 mg; aprobada por Certificado N° 47.261 (ATORVASTATINA) y 44.278 (FENOFIBRATO).

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada HIPOSTEROL / ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CALCICA) – FENOFIBRATO, Forma farmacéutica y concentración: ATORVASTATINA: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / FENOFIBRATO: CAPSULAS – ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CALCICA) 10 mg – FENOFIBRATO 134 mg / ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CALCICA) 20 mg – FENOFIBRATO 134 mg / ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CALCICA) 40 mg – FENOFIBRATO 134 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-09908635-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.261 (ATORVASTATINA) y 44.278 (FENOFIBRATO), cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifiqúese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-17090-17-2

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.04.19 09:23:04 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUT
30715117564
Date: 2018.04.19 09:23:06 -03'00'

teva

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO

"HIPOSTEROL"

**ATORVASTATINA Comprimidos recubiertos 10 mg.
FENOFIBRATO Cápsulas 134 mg.**

**ATORVASTATINA Comprimidos recubiertos 20 mg.
FENOFIBRATO Cápsulas 134 mg.**

**ATORVASTATINA Comprimidos recubiertos 40 mg.
FENOFIBRATO Cápsulas 134 mg.**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

HIPOSTEROL® 10/134:

Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatina (como Atorvastatina cálcico) 10 mg
Excipientes: ludipress, croscarmelosa sódica, carbonato de calcio liviano, estearato de magnesio, hp opadry II 85F 28751 c.s.

La ranura del comprimido de Lipibec® 10 mg sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir el comprimido en dosis iguales.

Cada cápsula contiene: Fenofibrato micronizado 134 mg
Excipientes: lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona reticulada, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio c.s.

HIPOSTEROL® 20/134:

Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatina (como Atorvastatina cálcico) 20 mg
Excipientes: ludipress, croscarmelosa sódica, carbonato de calcio liviano, estearato de magnesio, hp opadry II 85F 28751 c.s.

Cada cápsula contiene: Fenofibrato micronizado 134 mg
Excipientes: lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona reticulada, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio c.s.

HIPOSTEROL® 40/134:

Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatina (como Atorvastatina cálcico) 40 mg
Excipientes: ludipress, croscarmelosa sódica, carbonato de calcio liviano, estearato de magnesio, hp opadry II 85F 28751 c.s.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Acordado
IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT

teva

ORIGINAL



Cada cápsula contiene: Fenofibrato micronizado 134 mg
Excipientes: lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona reiculada, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio c.s.

ACCION TERAPEUTICA:

Hipolipemiente. (Código ATC: Atorvastatina: C10A A05; Fenofibrato: C10A B05).

INDICACIONES

La administración del atorvastatina con fenofibrato está indicada, junto con una dieta apropiada, para reducir los niveles elevados de colesterol total (C-Total), colesterol LDL (C-LDL), apo B y triglicéridos (TG) y para aumentar el colesterol HDL (C-HDL), en pacientes con dislipidemia mixta (Fredickson Tipo IIb), Síndrome Metabólico o hipercolesterolemia primaria.

Los agentes hipolipemiantes deben ser utilizados junto con una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol cuando la respuesta a la dieta y a las intervenciones no farmacológicas han sido inadecuadas.

El exceso de peso corporal y la ingesta de alcohol pueden ser factores importantes para la hipertrigliceridemia y deberán ser corregidos antes de cualquier tratamiento medicamentoso.

El ejercicio físico puede ser una medida auxiliar importante. Las enfermedades, que contribuyen a la hiperlipidemia, como hipotiroidismo o diabetes mellitus, deberán ser buscadas y tratadas adecuadamente. La terapia con estrógenos, como con diuréticos tiazídicos y beta-bloqueantes puede asociarse con incrementos de triglicéridos plasmáticos, especialmente en sujetos con hipertrigliceridemia familiar. En esos casos, la suspensión del agente etiológico específico puede obviar la necesidad de un tratamiento medicamentoso.

El uso de medicamentos sólo debe considerarse cuando se ha hecho lo posible por obtener resultados satisfactorios con métodos no medicamentosos. Si se toma la decisión de utilizar medicamentos, se deberá instruir al paciente de que esto no reduce la importancia de cumplir con una dieta.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLOGICA:

Atorvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG - CoA reductasa, la enzima que limita la velocidad de conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A en mevalonato, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol. El colesterol y los triglicéridos circulan a través del flujo sanguíneo como parte de complejos de lipoproteínas. Mediante la ultracentrifugación, estos complejos se dividen en fracciones de HDL (lipoproteínas de alta densidad), IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), LDL (lipoproteínas de baja densidad), y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Los triglicéridos (TG) y el colesterol en el hígado son incorporados a la VLDL y son liberados en el plasma para distribuirse en los tejidos periféricos. La LDL se forma de la VLDL y es catabolizada principalmente a través del receptor LDL de alta afinidad.

Los estudios clínicos y patológicos muestran que los elevados niveles plasmáticos del colesterol total (C - Total), colesterol LDL (C - LDL) y apolipoproteína B (apo B) promueven


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado
IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT

la aterosclerosis en humanos y son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, mientras que los niveles de C - HDL se asocian con una disminución de riesgo cardiovascular.

Las investigaciones epidemiológicas han establecido que la mortalidad y la morbilidad cardiovascular varían directamente según el nivel de C - Total y C - LDL e inversamente con el nivel de C - HDL. Atorvastatina reduce el C - Total y C - LDL y apo B en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota (FH), formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta. Atorvastatina también reduce el C - VLDL y TG y produce aumentos variables de C - HDL y apolipoproteína A-1. Atorvastatina reduce el C - Total, C - LDL, C - VLDL, apo B, TG y C - no - HDL y aumenta el C-HDL en pacientes con hipertrigliceridemia aislada. Atorvastatina reduce el C-IDL (colesterol de lipoproteínas de densidad intermedia) en pacientes con disbetalipoproteinemia.

Atorvastatina, 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 Y FORMA DE ADMINISTRACION).


Fenofibrato es un agente regulador de los lípidos séricos disponible en cápsulas con activo micronizado para administración oral. El nombre químico para el fenofibrato es 2-[4-(4-clorobenzoil) fenoxi]-2-metil-ácido propiónico, 1-metiletil éster.

Sólidas evidencias clínicas han demostrado que elevados niveles de colesterol total (C total), colesterol lipoproteico de baja densidad (C-LDL) y apolipoproteína B (apo B), un complejo de transporte de membrana para LDL, están asociados con la aterosclerosis humana. De manera similar, bajos niveles de colesterol lipoproteico de alta densidad (C-HDL) y su complejo de transporte, apolipoproteína A (apo AI y apo AII) están asociados con la evolución de aterosclerosis. Investigaciones epidemiológicas han establecido que la morbilidad y la mortalidad cardiovascular varían directamente con el nivel de C total, C-LDL y triglicéridos, y de manera inversa con el nivel de HDL-C.

El ácido fenofibrato, el metabolito activo de fenofibrato, produce reducciones en el colesterol total, el colesterol LDL, la apolipoproteína B, los triglicéridos totales y triglicéridos ricos en lipoproteínas (VLDL), al tiempo que incrementa la lipoproteína de alta densidad (HDL) y las apoproteínas apo AI y apo AII. Los efectos del ácido fenofibrato observados en la práctica clínica han sido explicados *in vivo* en ratones transgénicos e *in vitro* en cultivos de hepatocitos humanos mediante la activación del receptor activador de proliferación de peroxisomas α (PPAR α). Mediante este mecanismo, el fenofibrato aumenta la lipólisis y eliminación de partículas ricas en triglicéridos del plasma activando la lipasa lipoproteica y reduciendo la producción de apoproteínas C-III (un inhibidor de la actividad de la lipasa lipoproteica). La disminución resultante de triglicéridos produce una alteración en el tamaño y composición del LDL de partículas pequeñas y densas (que serían aterogénicas debido a su propensión a la oxidación), a grandes partículas flotantes. Estas partículas más grandes contienen una afinidad mayor con los receptores de colesterol y son catabolizadas rápidamente. La activación del PPAR α también induce un incremento en la síntesis de apoproteínas A-I, A-II y colesterol HDL. El fenofibrato puede reducir la colesterolemia en un 20 a 25% y la triglicéridemia en un 40 a 50%.



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado
IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

El fenofibrato también reduce los niveles de ácido úrico sérico en personas hiperuricémicas y normales aumentando la excreción urinaria de ácido úrico.

Fenofibrato 134 mg cápsulas es una forma farmacéutica de fenofibrato de elevada biodisponibilidad, que permite obtener concentraciones plasmáticas terapéuticas eficaces con una única dosis diaria.

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS**Absorción:****Atorvastatina:**

Atorvastatina se absorbe rápidamente después de su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas ocurren en el término de una a dos horas. El grado de absorción aumenta en proporción a la dosis de Atorvastatina. La biodisponibilidad absoluta de Atorvastatina (droga principal) es aproximadamente del 14% y la biodisponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es aproximadamente del 30%. La disponibilidad sistémica baja se atribuye a una depuración presistémica en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo de primer paso hepático. Aunque la comida disminuye el alcance y grado de absorción de la droga en un 25% y 9%, respectivamente, cuando se mide por medio de la Cmax y AUC, la reducción del C - LDL es similar cuando Atorvastatina se administra con o sin comidas.

Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina son menores (aproximadamente 30% para la Cmax y AUC) después de la administración vespertina comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del C - LDL es la misma independientemente de la hora del día en que se administre el medicamento (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

Fenofibrato:

El fenofibrato es bien absorbido por el tracto gastrointestinal. Los niveles plasmáticos máximos de ácido fenofibrico ocurren dentro de las 6 a 8 horas posteriores a la administración. La absorción de fenofibrato micronizado se incrementa en un 35% cuando se administra con alimentos en comparación con la condición del ayuno.

Distribución:**Atorvastatina:**

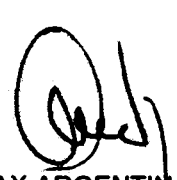
El volumen medio de distribución de Atorvastatina es de aproximadamente 381 litros. Atorvastatina se une en un 98% a las proteínas del plasma. La relación sangre/plasma de aproximadamente 0,25 indica una pobre penetración de la droga en los glóbulos rojos. Sobre la base de las observaciones en ratas, Atorvastatina parece ser secretado en la leche materna. (ver CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Fenofibrato:

En voluntarios sanos, se obtuvieron niveles estables de ácido fenofibrico en plasma dentro de los 5 días y no se observó acumulación después de la administración de dosis múltiples. La unión a las proteínas séricas fue de aproximadamente el 99% en sujetos normales e hiperlipidémicos.

Metabolismo:**Atorvastatina:**

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado
IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT

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 Atorvastatina. 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 Atorvastatina, de acuerdo con los aumentos de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina en el hombre después de una administración conjunta con eritromicina, un conocido inhibidor de esta isoenzima (ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones con otros medicamentos). En animales, el ortohidroximetabolito es posteriormente glucuronizado.

Fenofibrato:

Después de la administración oral, el fenofibrato es rápidamente hidrolizado por esterasas a su metabolito activo, el ácido fenofibrico; no se detectó fenofibrato sin modificaciones en plasma. El ácido fenofibrico se conjuga principalmente con el ácido glucurónico y luego es excretado en la orina. Los datos de metabolismo in vivo indican que ni el fenofibrato ni el ácido fenofibrico experimentan un metabolismo oxidativo (por ej. citocromo P450) de una manera considerable.

Eliminación:

Atorvastatina:

Atorvastatina y sus metabolitos son eliminados principalmente en bilis después de su metabolismo hepático y/o extrahepático, sin embargo, la droga no parece sufrir recirculación enterohepática. La vida media de eliminación plasmática de Atorvastatina en el hombre es de aproximadamente 14 horas, pero la vida media de la actividad inhibitoria sobre HMG - CoA reductasa es de 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos. Menos del 2% de una dosis de Atorvastatina se recupera en la orina después de la administración oral.

Fenofibrato:

Después de la absorción, el fenofibrato se excreta principalmente en la orina en forma de metabolitos, fundamentalmente el ácido fenofibrico y glucuronido de ácido fenofibrico. Después de la administración del fenofibrato radiomarcado, aproximadamente el 60% de la dosis apareció en la orina y el 25% fue excretado en las heces. El ácido fenofibrico se elimina con una vida media de 20 horas, permitiendo una administración diaria en un entorno clínico.

Poblaciones especiales:

Geriatría:

Atorvastatina:

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

Fenofibrato:

No es necesario ajustar la dosis. Se recomienda la dosis usual, excepto que exista disminución de la función renal con un índice de filtración glomerular estimado (eGFR) < 60 ml/min/1.73 (ver Pacientes con insuficiencia renal).



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado
IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT

**Pediatría:****Atorvastatina:**

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

Fenofibrato:

No está recomendado su uso en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Sexo:**Atorvastatina:**

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

Fenofibrato:

No se ha observado diferencia farmacocinética entre hombres y mujeres con respecto al fenofibrato.

Insuficiencia renal:**Atorvastatina:**

La enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina o la disminución del C - LDL; por lo que no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

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

Fenofibrato:

Fenofibrato no debe ser utilizado si se presenta insuficiencia renal severa, definida como eGFR < 30 ml/min por 1.73 m².

Si el eGFR se encuentra entre 30 y 59 ml/min por 1.73 m², la dosis de Fenofibrato no debe exceder los 67 mg por día.

Si durante el seguimiento del tratamiento, el eGFR disminuye constantemente a < 30 ml/min por 1.73m², el tratamiento con Fenofibrato debe ser discontinuado.

Insuficiencia hepática:**Atorvastatina:**

Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina aumentan notablemente en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica. La C_{max} y la AUC son cuatro veces mayores en pacientes con enfermedad Childs - Pugh A. En pacientes con la enfermedad Childs - Pugh B la C_{max} aumenta aproximadamente 16 veces y la AUC aumenta 11 veces (ver CONTRAINDICACIONES).

POSOLOGIA y FORMA DE ADMINISTRACION

Durante el tratamiento con atorvastatina más fenofibrato el paciente deberá realizar una dieta hipograsa estándar para disminuir el colesterol y los triglicéridos. Las dosis de



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado
IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT



atorvastatina más fenofibrato deberán ajustarse individualmente de acuerdo a las metas recomendadas para cada paciente en base a guías internacionales de tratamiento. **AMBOS, EL COMPRIMIDO DE ATORVASTATINA y LA CAPSULA DE FENOFIBRATO, DEBERÁN TOMARSE CONJUNTAMENTE 1 VEZ AL DÍA, antes o después de las comidas.** La dosis inicial recomendada es 1 comprimido de 10 mg de atorvastatina más 1 cápsula de 134 mg de fenofibrato.

Después del inicio y/o titulación de atorvastatina más fenofibrato, los niveles de lípidos deben analizarse dentro de las 2 a 4 semanas siguientes y se debe ajustar la dosis en función de los resultados obtenidos.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta): La mayoría de los pacientes se controlan con atorvastatina 10 mg administrado una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas, y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica: Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de atorvastatina al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con un secuestrador de ácidos biliares.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica: Sólo se dispone de datos limitados. La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día. Atorvastatina debe utilizarse en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de las LDL) en estos pacientes o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular: En los estudios de prevención primaria, la dosis fue de 10 mg al día. Pueden necesitarse dosis mayores para alcanzar los niveles de C-LDL de acuerdo con las guías actuales.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal: la enfermedad renal leve a moderada no requiere modificación de las dosis de atorvastatina ni de fenofibrato. (Ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS – Poblaciones especiales).

La dosis diaria recomendada de HIPOSTEROL está compuesta por una cápsula de Fenofibrato Micronizado (color naranja) y un comprimido recubierto de Atorvastatina, de forma oval (color blanco).


CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Atorvastatina, a Fenofibrato o a cualquier componente de estos medicamentos.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática severa, incluyendo cirrosis biliar primaria. Pacientes con anomalía persistente de la función hepática y en pacientes con litiasis biliar preexistente

Embarazo y lactancia y en niños.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado
IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT

Atorvastatina.

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

Fenofibrato

Está contraindicado en:

- Embarazo, lactancia,
- Niños y adolescentes menores de 18 años.
- Pacientes con insuficiencia hepática severa.
- Pacientes con insuficiencia renal severa (eGFR < 30 ml/min/1.73m²).
- Enfermedad de la vesícula, o con cirrosis biliar.
- Fotofobia o reacción fototóxica.
- Pancreatitis crónica o aguda, con la excepción de pancreatitis aguda acompañada de una severa hipertrigliceridemia.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**Atorvastatina**

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

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

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

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

Los niveles de CPK no deben ser medidos luego de realizar ejercicio intenso o en presencia



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Agoerado
IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT

de algún otro factor alternativo que signifique una dificultad en la interpretación de los resultados de dicho dosaje. En el caso de que los niveles de CPK están significativamente elevados (> 5 veces el LSN), la medición deberá repetirse entre 5 y 7 días después para confirmar el resultado.

Durante el Tratamiento: Se debe pesquisar en los pacientes la presencia de dolor muscular, calambres o debilidad especialmente si está acompañada de malestar general o fiebre. De presentar estos síntomas mientras el paciente está tratado con Atorvastatina se deben medir sus niveles de CPK. Si estos están significativamente elevados (>5 veces el valor máximo normal) se debe considerar discontinuar el tratamiento. Si los síntomas resuelven y los niveles de CPK retornan a la normalidad la reintroducción de Atorvastatina o la introducción de una estatina alternativa puede ser considerada, a la dosis mínima y bajo monitoreo estricto. Atorvastatina debe ser discontinuada si una elevación significativa de CPK (>10 veces el límite máximo normal) ocurre o si hay diagnóstico o sospecha de rabdomiólisis.

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

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

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

Musculoesquelético: Atorvastatina como otros inhibidores de la HMG-CoA puede en raras ocasiones afectar el músculo esquelético y causar mialgia, miositis y miopatía que puede progresar a rabdomiólisis, una potencial condición con riesgo de vida caracterizada por una


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Asesorado
IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT

marcada elevación de los niveles de creatinquinasa (CPK) mayores a 10 veces el límite máximo normal, mioglobinemia y mioglobinuria pueden desencadenar fallo renal.

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

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

Diabetes Mellitus

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

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

Fenofibrato

Antes de iniciar la terapia con Fenofibrato, debe aplicarse un tratamiento adecuado a las causas secundarias de las dislipidemias, tales como diabetes mellitus tipo 2 sin controlar, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemia, insuficiencia hepática obstructiva, alcoholismo.

Se ha informado toxicidad muscular, incluyendo casos muy raros de rhabdomiólisis, con la administración de fibratos y otros agentes reductores de lípidos. Estos trastornos pueden aparecer con mayor frecuencia en casos de hipoalbuminemia, insuficiencia renal preexistente, personas mayores de 70 años, historia personal o familiar de desórdenes musculares hereditarios, hipotiroidismo o consumo excesivo de alcohol. En todo paciente que presente miositis, y/o una importante elevación de la CPK de origen muscular (superior a 5 veces el normal), debe interrumpirse el tratamiento.

El riesgo de lesión muscular puede verse incrementado en caso de asociación con otro fibrato o con un inhibidor de la HMG Co-A reductasa (ver INTERACCIONES), especialmente en casos de pre-existir una lesión muscular. Consecuentemente, la co-prescripción de


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA

Apoderado
IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT



Fenofibrato con una estatina debería estar reservada para casos de pacientes con combinación de dislipidemias severas y un alto riesgo cardiovascular sin ninguna historia de daño muscular.

Cuando se administren conjuntamente Fenofibrato y anticoagulantes orales, deberá reducirse la dosis de estos últimos (generalmente a la mitad de la dosis habitual), efectuándose determinaciones periódicas del tiempo de protrombina (RIN), para mantenerlo dentro de los rangos deseados y prevenir complicaciones por sangrado (ver Interacciones con otros medicamentos).

Fenofibrato se encuentra contraindicado en caso de insuficiencia renal severa.

Fenofibrato debería utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. La dosis debería ser ajustada en pacientes con un índice de filtración glomerular estimado de 30 a 59 ml/minuto/1.73m².

En pacientes que reciben Fenofibrato como monoterapia o en combinación con estatinas, se reportaron casos de elevación reversible de la creatinina sérica. La elevación de la creatinina sérica fue generalmente estable en el tiempo sin evidencia de incremento continuo durante terapias a largo plazo y tendiendo a volver a su estado basal luego de discontinuar el tratamiento.

El tratamiento debería ser interrumpido cuando los niveles de creatinina se encuentren 50% sobre el límite superior de lo normal. Se recomienda que los niveles de creatinina sean monitoreados durante los primeros 3 meses luego de iniciar el tratamiento y luego de manera periódica.

Se debe monitorear la respuesta a la terapia por determinación de los valores de lípidos en sangre (colesterol total, LDL-C, triglicéridos). Si al cabo de un periodo de 3 a 6 meses de administración del fármaco junto con dieta hipograsa no se obtiene una satisfactoria reducción de los lípidos séricos, deberá recurrirse a otros medios terapéuticos complementarios o diferentes.

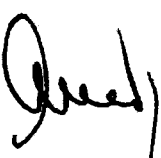
Se han observado aumentos transitorios de las transaminasas hepáticas en algunos enfermos. Por tal motivo es conveniente efectuar un control sistemático de las transaminasas cada 3 meses durante los primeros 12 meses de tratamiento. En caso de elevación de las transaminasas (SGTP o SGOT) mayor a 3 veces el valor máximo normal, se recomienda la interrupción del tratamiento. Se recomienda no asociar el Fenofibrato con drogas potencialmente hepatotóxicas e IMAO.

El desarrollo de colelitiasis es un posible efecto adverso con el uso crónico de fibratos. Por tal motivo deben efectuarse controles diagnósticos periódicos y estar alertado ante la aparición de sintomatología compatible con litiasis biliar. No es aconsejable utilizar fibratos en pacientes con litiasis biliar clínicamente significativa. Debe utilizarse con precaución en pacientes con úlcera péptica.

En pacientes hiperlipidémicos que consuman estrógenos o anticonceptivos que contengan estrógenos se deberá determinar si la hiperlipidemia es de naturaleza primaria o secundaria (posibles elevaciones de los valores de lípidos causada por los estrógenos orales).

Efectos teratogénicos: Los resultados de los estudios realizados en animales no evidenciaron efectos teratogénicos inducidos por fenofibrato.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Autorizado
IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT



Embarazo: Debido a la ausencia de estudios controlados en embarazadas, no se aconseja el uso de fenofibrate durante la gestación.

Lactancia: Al no contar con información respecto de la excreción del fenofibrate en leche humana, se desaconseja su prescripción durante el período de lactancia.

Uso pediátrico: aun no ha sido evaluada la eficacia y seguridad del fenofibrate en niños, por lo cual no se recomienda su empleo en este grupo etario.

Interacciones medicamentosas


Atorvastatina

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

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

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


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado
IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT

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

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

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

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

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

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

Cimetidina: Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina y la reducción del C - LDL no se alteraron con la administración en forma conjunta de cimetidina.

Digoxina: Cuando se administraron en forma conjunta dosis múltiples de Atorvastatina y digoxina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en un estado estable aumentaron aproximadamente un 20%. Los pacientes que toman digoxina deben monitorearse en forma apropiada.

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

Ezetimibe: El uso ezetimibe en forma individual se asocia con eventos musculares, incluyendo rhabdomiolisis. Por lo tanto, el riesgo de estos eventos se puede aumentar con el

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA

Apoderado
IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT

uso concomitante de ezetimibe y Atorvastatina. Se recomienda un control clínico adecuado de estos pacientes.

Anticonceptivos orales: La administración en forma conjunta de Atorvastatina 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 Atorvastatina.

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

Función endócrina: Los inhibidores HMG - CoA reductasa interfieren con la síntesis del colesterol y teóricamente pueden atenuar la producción de esteroides adrenales y/o gonadales. Los estudios clínicos han mostrado que Atorvastatina no reduce la concentración plasmática basal de cortisol o la reserva adrenal. No se ha estudiado en un número adecuado de pacientes, los efectos de los inhibidores HMG - CoA reductasa sobre la fertilidad masculina. Se desconocen, si hubiere, los efectos sobre el axis gonadal pituitario en mujeres premenopáusicas. Se debe tener cuidado si un inhibidor HMG - CoA reductasa se administra en forma concomitante con drogas que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad: En un estudio carcinogénico de 2 años en ratas con niveles de dosis de 10, 30 y 100 mg/kg diarios, 2 tumores aislados se encontraron en los músculos de hembras tratadas con altas dosis: en una había un rhabdomyosarcoma y en la otra, había un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor plasmático AUC (0 - 24) de aproximadamente 16 veces la exposición media de la droga en el plasma en el hombre después de una dosis oral de 80 mg. Un estudio carcinogénico de 2 años en ratones a los que se les administraron 100, 200 o 400 mg/kg diarios dieron como resultado un aumento significativo en los adenomas del hígado en machos con dosis elevadas y carcinomas en el hígado en hembras con dosis elevadas. Estos descubrimientos aparecieron en valores plasmáticos AUC (0 - 24) de aproximadamente 6 veces la exposición media de la droga en el plasma en el hombre después de una dosis oral de 80 mg. In vitro, Atorvastatina 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. Atorvastatina 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 epididimo en 2 de 10 ratas tratadas con 100 mg/kg diarios de Atorvastatina durante 3 meses (16 veces la AUC en el hombre con la dosis de 80 mg); los resultados en el testículo fueron significativamente más bajos con 30 y 100 mg/kg y el resultado epididimal fue más bajo con



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Asesorado
IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT

100 mg/kg. Las ratas macho a las que se les dio 100 mg/kg diarios durante 11 semanas previas al apareamiento, habían disminuido la motilidad del esperma, la concentración de espermátides y habían aumentado el esperma anormal. Atorvastatina no causó efectos adversos en los parámetros del semen, o sobre la histopatología de los órganos reproductores en perros que recibieron dosis de 10, 40 o 120 mg/kg durante dos años.

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

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

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

Población pediátrica: Solo se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco en adultos. No se conoce el grado de las interacciones en la población pediátrica. Para la población pediátrica se deben tener en cuenta las interacciones y advertencias anteriormente mencionadas para adultos.

Fenofibrato

No debe asociarse el uso de Fenofibrato con perhexilina debido a la posibilidad de desarrollar hepatitis aguda. La utilización conjunta de Fenofibrato con otros fibratos o inhibidores de la HMG CoA reductasa (lovastatin, rosuvastatina, simvastatina u otras estatinas) incrementa el riesgo de padecer efectos adversos musculares.

La asociación de fibratos con anticoagulantes orales incrementa el riesgo de sangrado, debido al aumento del efecto anticoagulante consecuente al desplazamiento de la unión de estas drogas con las proteínas plasmáticas. Cuando se administren conjuntamente Fenofibrato y anticoagulantes orales, deberá reducirse la dosis de estos últimos (generalmente a la mitad de la dosis habitual), efectuándose determinaciones periódicas del tiempo de protrombina (RIN), para mantenerlo dentro de los rangos deseados y prevenir complicaciones por sangrado. De la misma manera, el Fenofibrato puede potencialmente desplazar de sus sitios de unión proteica drogas tales como la fenitoína o la tolbutamida, debiendo tener precaución al administrar dichos fármacos conjuntamente.

Se reportaron algunos casos de insuficiencia renal reversible durante la administración concomitante de Fenofibrato y Ciclosporina. La función renal de estos pacientes debe ser

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA

Apoderado
IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT

monitoreada de cerca y debe discontinuarse el tratamiento con Fenofibrato en casos de alteraciones severas en los parámetros de laboratorio.

Estudios de interacciones in vitro sugieren un desplazamiento de la fenilbutazona de los sitios de unión a proteínas del plasma. En concordancia con otros fibratos, el Fenofibrato induce funciones mixtas de oxidasas microsomales envueltas en el metabolismo de los ácidos grasos en roedores y puede interactuar con drogas metabolizadas por estas enzimas.

Conducción y uso de máquinas:

No se ha observado que este medicamento afecte a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Este producto contiene lactosa. Si posee intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa, no debe consumir este producto.

EFFECTOS ADVERSOS

Atorvastatina:

Resumen del perfil de seguridad

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

Lista de las reacciones adversas

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

Infecciones

Frecuentes: nasofaringitis

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Raro: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico


Frecuentes: Reacciones alérgicas

Muy raras: anafilaxia

Trastornos metabólicos y nutricionales

Frecuentes: hiperglucemia

Poco frecuentes: hipoglucemia, aumento de peso, anorexia


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
ApoDERADO
IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT

Desórdenes psiquiátricos

Poco frecuentes: pesadillas, insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza

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

Raras: neuropatía periférica

Trastornos oculares

Poco frecuentes: visión borrosa

Raras: alteraciones visuales

Trastornos otorrinolaringológicos.

Frecuentes: Dolor faringolaríngeo, epistaxis

Poco frecuentes: tinnitus

Muy raros: pérdida de la audición

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: constipación, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea

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

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: hepatitis

Raras: colestasis

Muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: urticaria, rash cutáneo, prurito, alopecia

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

Poco frecuentes: dolor de cuello, fatiga muscular

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

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

Del aparato reproductor y trastornos mamarios

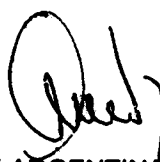
Muy raras: ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Aprobado
IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT

Laboratorio

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

Infrecuente: Orina: glóbulos blancos

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los niveles de transaminasas séricas elevadas han sido reportados en pacientes tratados con Atorvastatina. Estos cambios fueron generalmente leves, transitorios y no requirieron la interrupción del tratamiento. Clínicamente importantes (> 3 veces superiores normales límite) elevaciones de las transaminasas séricas ocurrieron en 0.8% de los pacientes sobre la Atorvastatina. Estas elevaciones fueron relacionadas a la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

Se observaron niveles elevados de creatinquinasa sérica superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad en el 2,5% de los pacientes tratados con Atorvastatina, similar al observado en otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa en los ensayos clínicos. Niveles superiores a 10 veces el límite superior normal, se produjeron en el 0,4% de los pacientes tratados con Atorvastatina.

Los siguientes eventos adversos han sido reportados con algunas estatinas:

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

Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (el ayuno de glucosa en sangre ≥ 5.6 mmol / L, IMC > 30 kg / m², triglicéridos elevados, la historia de la hipertensión).

Población pediátrica

En base a los datos disponibles, se espera que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños sea igual a la de los adultos. Actualmente la experiencia sobre la seguridad a largo plazo en la población pediátrica es limitada.

Se han reportado los siguientes efectos adversos:

- Trastornos del sistema nervioso: Frecuente: Cefalea
- Trastornos gastrointestinales: Frecuente: Dolor abdominal
- Exploraciones complementarias: Frecuentes: Alanina aminotransferasa elevada, creatinfosfoquinasa elevada en sangre

Fenofibrato

La frecuencia de los eventos adversos se clasifican según: muy frecuentes (> 1/10), comunes (> 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (> 1 / 1,000 a < 1/100), raras (> 1 / 10,000 a < 1 / 1,000), muy raras (< 1 / 10,000), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Desordenes de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Disminución de la hemoglobina y los leucocitos.



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCE LA
Apoderado
IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT

Desordenes del oído y del laberinto:

Comunes: Vértigo.

Desordenes vasculares:

Raras: Tromboembolismo (embolismo pulmonar, trombosis de las venas profundas).

Desordenes gastrointestinales:

Comunes: Náuseas, vómitos, flatulencias, diarrea y dolor abdominal.

Poco frecuentes: Pancreatitis.

Desordenes hepatobiliares:

Poco frecuentes: Elevación de las transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatitis, cálculos biliares.

Desordenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Poco frecuente: Toxicidad muscular (mialgia difusa, miositis, calambres y debilidad muscular).

Muy raras: Rabdomiolisis (en especial en pacientes con insuficiencia renal preexistente), por lo general reversibles con la suspensión del tratamiento.

Desordenes del sistema nervioso:

Común: Cefaleas.

Raras: Fatiga, debilidad, somnolencia y mareos. Neuropatía periférica.

Desordenes de la piel y del tejido subcutáneo:

Común: Rash cutáneo, urticaria, prurito o reacciones de fotosensibilidad.

Raras: Alopecia.

Desordenes renales y urinarios:

Raros: Aumento de la creatinina sérica y urea.

Desordenes generales y del sitio de administración:

Muy raras: Astenia sexual.

Otros:

Con el uso de otros fibratos se han descrito efectos adversos tales como anemia, leucopenia, eosinofilia, agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, y arritmias cardíacas. Por este motivo se debe estar alertado sobre la posibilidad de aparición de alguno de ellos durante el tratamiento con Fenofibrato.

Notificación de reacciones adversas sospechosas:

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



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Aporado
IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT

teva

ORIGINAL



http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/indic.html

SOBREDOSIFICACION

Atorvastatina

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

Fenofibrato

Aún no se han reportado casos en los que se haya producido sobredosis no tratada. En caso de sobredosis, el tratamiento, que debe iniciarse sin demoras, es sintomático y de sostén. Deberá inducirse el vómito, tomando las precauciones adecuadas para evitar la aspiración del mismo, especialmente en el caso de niños. No debe inducirse el vómito en pacientes con alteraciones de la conciencia o en niños menores de un año de edad. Con posterioridad a la emesis se puede intentar la absorción de la droga restante en el estómago con carbón activado. Si no se puede inducir el vómito o ello está contraindicado, efectuar lavado gástrico. También pueden utilizarse catárticos salinos en dosis adecuadas a la sobredosis ingerida. Después de administrar el tratamiento de urgencia, se debe mantener al paciente bajo vigilancia médica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 658-7777.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

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

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos de ATORVASTATINA 10 mg., 20 mg ó 40 mg. + 15, 30 y 60 cápsulas de FENOFIBRATO 134 mg.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificados Nros. 44.278 y 47.261


IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:/.....

[LOGO]


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado
IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-09908798-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 7 de Marzo de 2018

Referencia: 17090-17-2 prospecto hiposterol.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117504
Date: 2018.03.07 14:52:14 -0300

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117504
Date: 2018.03.07 14:52:16 -0300

teva

ORIGINAL



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

"HIPOSTEROL"

**ATORVASTATINA Comprimidos recubiertos 10 mg.
FENOFIBRATO Cápsulas 134 mg.**

**ATORVASTATINA Comprimidos recubiertos 20 mg.
FENOFIBRATO Cápsulas 134 mg.**

**ATORVASTATINA Comprimidos recubiertos 40 mg.
FENOFIBRATO Cápsulas 134 mg.**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

HIPOSTEROL® 10/134:

Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatina (como Atorvastatina cálcico) 10 mg
Excipientes: ludipress, croscarmelosa sódica, carbonato de calcio liviano, estearato de magnesio, hp opadry II 85F 28751 c.s.

La ranura del comprimido de Lipibec® 10 mg sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir el comprimido en dosis iguales.

Cada cápsula contiene: Fenofibrato micronizado 134 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona reticulada, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio c.s.

HIPOSTEROL® 20/134:

Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatina (como Atorvastatina cálcico) 20 mg
Excipientes: ludipress, croscarmelosa sódica, carbonato de calcio liviano, estearato de magnesio, hp opadry II 85F 28751 c.s.

Cada cápsula contiene: Fenofibrato micronizado 134 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona reticulada, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio c.s.

HIPOSTEROL® 40/134:

Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatina (como Atorvastatina cálcico) 40 mg
Excipientes: ludipress, croscarmelosa sódica, carbonato de calcio liviano, estearato de magnesio, hp opadry II 85F 28751 c.s.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
IF-2018-00908635-APN-DERM#ANMAT

teva

ORIGINAL



Cada cápsula contiene: Fenofibrato micronizado 134 mg
Excipientes: lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona reticulada, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio c.s.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Fenofibrato pertenece a un grupo de medicamentos comúnmente conocidos como fibratos. Estos medicamentos se usan para reducir el nivel de grasas (lípidos) en la sangre.

Fenofibrato se usa, junto con una dieta baja en grasas y otros tratamientos no médicos como ejercicio y pérdida de peso, para reducir los niveles de grasas en la sangre.

Fenofibrato puede usarse junto con otros medicamentos [estatinas] en ciertas circunstancias cuando una estatina sola no controla los niveles de grasa en la sangre.

Atorvastatina pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como estatinas, que son medicamentos que regulan los lípidos (grasas).

Atorvastatina se utiliza para reducir los lípidos como el colesterol y los triglicéridos en la sangre cuando una dieta baja en grasas y los cambios en el estilo de vida por si solos han fracasado.


¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR HIPOSTEROL® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar HIPOSTEROL®?

No debe utilizar este medicamento:

- Si es alérgico o hipersensible a cualquier componente de estos medicamentos.
- Si sufre o enfermedad de riñón grave.
- Si tiene o ha tenido alguna enfermedad que afecte al hígado.
- Si tiene o ha tenido resultados anómalos injustificados en los test sanguíneos de función hepática.
- Pacientes con anomalía persistente de la función hepática y en pacientes con litiasis biliar preexistente.
- Si está embarazada o amamantando.
- En niños menores de 18 años.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
IF 2018-02908635-APN-DERM#ANMAT

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar HIPOSTEROL®?

Informe a su médico:

- si ha tenido un ictus anterior con sangrado en el cerebro, o tiene pequeños embolsamientos de líquido en el cerebro debidos a ictus anteriores
- si tiene problemas de riñón
- si tiene la glándula tiroidea con baja actividad (hipotiroidismo)
- si tiene dolores musculares repetidos o injustificados, antecedentes personales o familiares de problemas musculares
- si ha tenido anteriormente problemas musculares durante el tratamiento con otros medicamentos para reducir los lípidos (por ejemplo, con otra estatina o fibratos)
- si está tomando o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento llamado ácido fusídico (un medicamento para las infecciones bacterianas) tanto por vía oral como por vía inyectable. La combinación de ácido fusídico y atorvastatina puede conducir a serios problemas musculares (rabdomiolisis)
- si bebe regularmente grandes cantidades de alcohol
- si tiene antecedentes de problemas de hígado
- si tiene más de 70 años
- si tiene insuficiencia respiratoria grave

En cualquiera de estos casos, su médico podrá indicarle si debe realizarse análisis de sangre antes y, posiblemente, durante el tratamiento con Atorvastatina para predecir el riesgo de sufrir efectos adversos relacionados con el músculo.

¿Puedo tomar HIPOSTEROL® con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.


Tomar HIPOSTEROL® con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

- Anticoagulantes orales (por ej: warfarina)
- Perhexilina
- Medicamentos utilizados para modificar el funcionamiento de su sistema inmunológico, por ejemplo ciclosporina.
- Ciertos antibióticos o medicamentos antifúngicos, por ejemplo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol, posaconazol, rifampicina, ácido fusídico.
- Otros medicamentos para regular los niveles de los lípidos, por ejemplo, gemfibrozilo, otros fibratos, colestipol.
- Algunos bloqueantes de los canales del calcio utilizados en el tratamiento de la angina de pecho o para la tensión arterial alta, por ejemplo, amlodipino, diltiazem; medicamentos para regular su ritmo cardíaco, por ejemplo, digoxina, verapamilo, amiodarona.



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
IF 2018-00908635-APN-DERM#ANMAT

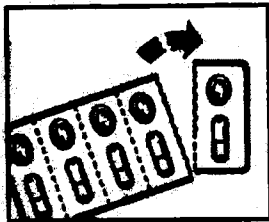
- Medicamentos utilizados en el tratamiento del SIDA, por ejemplo, ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, combinación de tripanavir/ritonavir, etc.
- Algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de hepatitis C, como telaprevir.
- Otros medicamentos que se sabe que interactúan con Atorvastatina Amneal incluyen ezetimiba (que reduce el colesterol), warfarina (que reduce la coagulación sanguínea), anticonceptivos orales, estiripentol (anticonvulsivo para tratar la epilepsia), cimetidina (utilizada para el ardor de estómago y úlcera péptica), fenazona (un analgésico), colchicina (usado para el tratamiento de la gota), antiácidos (productos para la indigestión que contienen aluminio o magnesio) y boceprevir (usado para tratar una enfermedad del hígado llamada hepatitis C).
- Medicamentos obtenidos sin receta médica: hierba de San Juan.

Si no está seguro pregunte a su médico o farmacéutico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

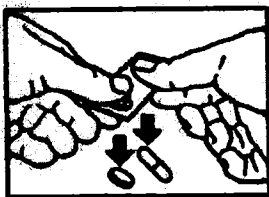
¿CÓMO DEBO TOMAR HIPOSTEROL®?

Tome HIPOSTEROL® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración del tratamiento.

1. Corte el blister de aluminio por la línea troquelada. Cada sector contiene la dosis diaria recomendada de HIPOSTEROL.



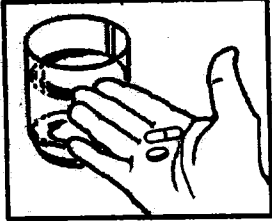
2. Presione sobre las burbujas para liberar la cápsula y el comprimido.



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
IF-2018-00908635-APN-DERM#ANMAT

3. Ingiera la cápsula de Fenofibrato Micronizado y el comprimido de Atorvastatin en una única toma, en el momento del día que le indique su médico.



¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

Si ha olvidado una sola dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si es casi el momento de tomar su próxima dosis, no tome la dosis olvidada y tome su próxima dosis de la forma prescrita. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si no está seguro o ha olvidado varias dosis informe a su médico.

Si interrumpe el tratamiento:

No deje de tomar su medicamento, a menos que su médico se lo indique.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si toma más de la dosis recetada de HIPOSTEROL®, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

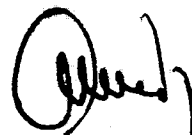
En algunos pacientes este medicamento puede causar un aumento transitorio de ciertas enzimas del hígado (transaminasas). Por este motivo, su médico controlará periódicamente el funcionamiento del hígado durante el tratamiento.

Si después de 3 a 6 meses de tratamiento no ejerce el efecto satisfactorio, su médico puede que emplee otro tratamiento complementario o diferente.

Informe a su médico si padece debilidad muscular constante. Pueden ser necesarios pruebas y medicamentos adicionales para diagnosticar y tratar esto.

Mientras usted esté tomando este medicamento su médico vigilará detenidamente si tiene diabetes o está en riesgo de desarrollar diabetes. Es probable que esté en riesgo de desarrollar diabetes si tiene niveles altos de azúcares y grasas en sangre, sobrepeso y presión arterial alta.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
IF-2018-00908635-APN-DERM#ANMAT

teva

ORIGINAL



Este producto contiene lactosa. Si posee intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa, no debe consumir este producto.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER HIPOSTEROL®?

Al igual que todos los medicamentos, HIPOSTEROL® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

- Dolores intestinales
- inflamación de las fosas nasales, dolor de garganta, sangrado por la nariz
- reacciones alérgicas en la piel
- aumentos en los niveles de azúcar en la sangre (si es usted diabético vigile sus niveles de azúcar en sangre), aumento de la creatina quinasa en sangre
- dolor de cabeza
- náuseas, estreñimiento, flatulencias, indigestión, diarrea
- dolor en las articulaciones, dolor en los músculos y dolor de espalda
- resultados de los análisis de sangre que pueden mostrar un funcionamiento anormal del hígado

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede 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".

¿CÓMO DEBO CONSERVAR HIPOSTEROL®?

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

PRESENTACIONES


Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos de ATORVASTATINA 10 mg., 20 mg ó 40 mg. + 15, 30 y 60 cápsulas de FENOFIBRATO 134 mg.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.278 y 47.261.
IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:/.....
[LOGO]


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCEILA
IF 2018-00908635-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-09908635-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 7 de Marzo de 2018

Referencia: 17090-17-2 inf paciente hiposterol.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117964
Date: 2018.03.07 14:51:47 -0300'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117964
Date: 2018.03.07 14:51:48 -0300'