



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-98073916- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-98073916- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita la aprobación de nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LIPIFEN / ATORVASTATINA; forma farmacéutica y concentración: Comprimidos Recubiertos / ATORVASTATINA 10 mg, Comprimidos Recubiertos / ATORVASTATINA 20 mg, Comprimidos Recubiertos / ATORVASTATINA 40 mg; aprobada por Certificado N° 47.174.

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 la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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 sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LIPIFEN / ATORVASTATINA; forma farmacéutica y concentración: Comprimidos Recubiertos / ATORVASTATINA 10 mg, Comprimidos Recubiertos / ATORVASTATINA 20 mg, Comprimidos Recubiertos / ATORVASTATINA 40 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2023-133147854-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-133148014-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.174 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

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

EX-2023-98073916- -APN-DGA#ANMAT

mb

rp

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.12.05 18:26:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.05 18:26:54 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

LIPIFEN®
ATORVASTATINA
10 mg - 20 mg - 40 mg
Comprimidos recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es LIPIFEN y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar LIPIFEN
- 3- ¿Cómo tomar LIPIFEN?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1- ¿QUÉ ES LIPIFEN Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

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

LIPIFEN 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.

Si usted presenta un riesgo elevado de enfermedad cardiaca, LIPIFEN también puede utilizarse para reducir este riesgo incluso aunque sus niveles de colesterol

ATOR_PACTE_DB_V02_AEMPS_MAR 2023_ARG



sean normales.

Durante el tratamiento debe seguirse una dieta estándar baja en colesterol.

2- ANTES DE TOMAR LIPIFEN:

No tome LIPIFEN:

- Si es alérgico a atorvastatina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Si tiene o ha tenido alguna enfermedad que afecte al hígado.
- Si tiene o ha tenido resultados anómalos injustificados en las pruebas sanguíneas de función hepática.
- Si es una mujer en edad fértil y no utiliza medidas anticonceptivas adecuadas.
- Si está embarazada o intentando quedar embarazada.
- Si está amamantando.
- Si usa la combinación de glecaprevir/pibrentasvir para el tratamiento de la hepatitis C.

Tenga especial cuidado:

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar LIPIFEN:

- Si tiene insuficiencia respiratoria grave.
- Si está tomando o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento llamado ácido fusídico (utilizado para tratar las infecciones bacterianas) por vía oral o por inyección. La combinación de ácido fusídico y LIPIFEN puede provocar problemas musculares graves (rabdomiólisis).
- Si ha tenido un accidente cerebrovascular anterior con sangrado en el cerebro, o tiene pequeñas colecciones de líquido en el cerebro debidos a accidentes cerebrovasculares anteriores.
- Si tiene problemas de riñón.
- Si tiene una glándula tiroidea con baja actividad (hipotiroidismo).
- Si tiene dolores musculares repetidos o injustificados, antecedentes personales o familiares de problemas musculares.
- Si ha tenido anteriormente problemas musculares durante el tratamiento con otros medicamentos para reducir los lípidos (por ejemplo, con otra

ATOR_PACTE_DB_V02_AEMPS_MAR 2023_ARG



estatina o fibratos).

- Si bebe regularmente grandes cantidades de alcohol.
- Si tiene antecedentes de problemas de hígado.
- Si tiene más de 70 años.
- Si tiene o ha tenido miastenia (una enfermedad que cursa con debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar) o miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares), ya que las estatinas a veces pueden agravar la enfermedad o provocar la aparición de miastenia

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

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

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

Tenga en cuenta que:

Debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Existen algunos medicamentos que pueden afectar el correcto funcionamiento de LIPIFEN o los efectos de estos medicamentos pueden verse modificados por LIPIFEN. Este tipo de interacción puede disminuir el efecto de uno o de los dos medicamentos. Alternativamente este uso conjunto puede aumentar el riesgo o la gravedad de los efectos adversos, incluyendo el importante deterioro muscular, conocido como rabdomiólisis (descrito anteriormente):

- 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,

ATOR_PACTE_DB_V02_AEMPS_MAR 2023_ARG



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.
- Letemovir, un medicamento que ayuda a evitar enfermedades causadas por citomegalovirus.
- Medicamentos utilizados en el tratamiento del SIDA, por ejemplo, ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir combinado con ritonavir, etc.
- Algunos medicamentos empleados para el tratamiento de la hepatitis C, como telaprevir, boceprevir y la combinación de elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/ sofosbuvir.
- Otros medicamentos que se sabe que interaccionan con LIPIFEN 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 (utilizada para el tratamiento de la gota) y antiácidos (productos para la indigestión que contienen aluminio o magnesio)
- Medicamentos obtenidos sin receta médica: hierba de San Juan.
- Si necesita tomar ácido fusídico oral para tratar una infección bacteriana tendrá que dejar de usar este medicamento temporalmente. Su médico le indicará cuándo es seguro reiniciar el tratamiento con LIPIFEN. Tomar LIPIFEN en combinación con ácido fusídico puede provocar raramente debilidad muscular, dolor a la palpación o dolor (rabdomiólisis).

Al momento de tomar atorvastatina, por favor tenga en cuenta lo siguiente:

- No tome más de uno o dos pequeños vasos de jugo de pomelo al día debido a que en grandes cantidades el jugo de pomelo puede alterar los efectos de LIPIFEN.
- Evite beber mucho alcohol mientras toma este medicamento.

No tome LIPIFEN si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada.

ATOR_PACTE_DB_V02_AEMPS_MAR 2023_ARG



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

No tome LIPIFEN si está amamantando a su hijo.

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

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

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

LIPIFEN contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

LIPIFEN contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3- ¿CÓMO TOMAR LIPIFEN?

Antes de iniciar el tratamiento, su médico le pondrá una dieta baja en colesterol, que debe usted seguir también durante el tratamiento con LIPIFEN.

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

Los comprimidos de LIPIFEN deben tragarse enteros con un vaso de agua y pueden tomarse a cualquier hora del día con o sin comida. No obstante, intente tomar todos los días su comprimido siempre a la misma hora.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

ATOR_PACTE_DB_V02_AEMPS_MAR 2023_ARG

Su médico decidirá la duración del tratamiento con LIPIFEN.

Pregunte a su médico si usted cree que el efecto de LIPIFEN es demasiado fuerte o demasiado débil.

Si olvidó tomar LIPIFEN:

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

Si tomó más LIPIFEN del que debe:

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

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

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

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

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

ATOR_PACTE_DB_V02_AEMPS_MAR 2023_ARG



Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- Reacción alérgica grave que provoca hinchazón de la cara, lengua y garganta que puede producir gran dificultad para respirar.
- Enfermedad grave con descamación severa e inflamación de la piel; ampollas en la piel, boca, genitales y ojos, y fiebre. Erupción cutánea con manchas de color rosa-rojo, especialmente en las palmas de las manos o plantas de los pies que pueden formar ampollas.
- Debilidad en los músculos, dolor a la palpación, dolor, rotura o coloración marrón rojiza de la orina y especialmente, si al mismo tiempo tiene malestar o tiene fiebre alta, puede ser debida a una rotura anormal de los músculos (rabdomiólisis). La rotura anormal de los músculos no siempre desaparece, incluso después de haber dejado de tomar atorvastatina, y puede ser mortal y causar problemas en los riñones.

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

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

Otros posibles efectos adversos con LIPIFEN:

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

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

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

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

ATOR_PACTE_DB_V02_AEMPS_MAR 2023_ARG

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

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

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

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

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

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

- Debilidad muscular constante
- Miastenia grave (una enfermedad que provoca debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar)
- Miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares)

Consulte a su médico si presenta debilidad en los brazos o las piernas que empeora después de periodos de actividad, visión doble o caída de los párpados, dificultad para tragar o dificultad para respirar.

ATOR_PACTE_DB_V02_AEMPS_MAR 2023_ARG

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

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

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información, 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.

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

En su envase original, al abrigo de la luz y humedad, a temperatura ambiente (15° C - 30° C).

6- INFORMACIÓN ADICIONAL:

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de 10 mg, contiene:

Atorvastatina Cálcica Trihidrato	10,82 mg
<i>(equivalente a Atorvastatina</i>	<i>10,00 mg)</i>
Carbonato de Calcio 90%	
Croscarmelosa Sódica	

ATOR_PACTE_DB_V02_AEMPS_MAR 2023_ARG



Cellactosa
Estearato de Magnesio
Opadry Blanco

Cada comprimido recubierto de 20 mg, contiene:

Atorvastatina Cálcica Trihidrato	21,65 mg
<i>(equivalente a Atorvastatina</i>	<i>20,00 mg)</i>
Carbonato de Calcio 90%	
Croscarmelosa Sódica	
Cellactosa	
Estearato de Magnesio	
Opadry Blanco	

Cada comprimido recubierto de 40 mg, contiene:

Atorvastatina Cálcica Trihidrato	40,30 mg
<i>(equivalente a Atorvastatina</i>	<i>40,00 mg)</i>
Carbonato de Calcio 90%	
Croscarmelosa Sódica	
Cellactosa	
Estearato de Magnesio	
Opadry Blanco	

Presentaciones:

Envases conteniendo 10, 30 y 90 comprimidos recubiertos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 47.174

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

ATOR_PACTE_DB_V02_AEMPS_MAR 2023_ARG



DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (MONTE VERDE S.A.).

Fecha de última revisión: ___/___/___

ATOR_PACTE_DB_V02_AEMPS_MAR 2023_ARG





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. LIPIFEN EX-2023-98073916- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.08 09:13:27 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.08 09:13:28 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

LIPIFEN®
ATORVASTATINA
10 mg - 20 mg - 40 mg
Comprimidos recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 10 mg, contiene:

Atorvastatina Cálcica Trihidrato	10,82 mg
<i>(equivalente a Atorvastatina</i>	<i>10,00 mg)</i>
Carbonato de Calcio 90%	23,30 mg
Croscarmelosa Sódica	4,55 mg
Cellactosa	106,78 mg
Estearato de Magnesio	1,55 mg
Opadry Blanco	7,00 mg

Cada comprimido recubierto de 20 mg, contiene:

Atorvastatina Cálcica Trihidrato	21,65 mg
<i>(equivalente a Atorvastatina</i>	<i>20,00 mg)</i>
Carbonato de Calcio 90%	46,60 mg
Croscarmelosa Sódica	9,10 mg
Cellactosa	213,55 mg
Estearato de Magnesio	3,10 mg
Opadry Blanco	14,00 mg

Cada comprimido recubierto de 40 mg, contiene:

Atorvastatina Cálcica Trihidrato	40,30 mg
<i>(equivalente a Atorvastatina</i>	<i>40,00 mg)</i>
Carbonato de Calcio 90%	93,20 mg
Croscarmelosa Sódica	18,20 mg
Cellactosa	427,10 mg
Estearato de Magnesio	6,20 mg
Opadry Blanco	28,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

ATOR_PROSP_DB_V02_AEMPS_MAR 2023_ARG

Página 13 de 35



Agente modificador de los lípidos. Inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Código ATC: C10AA05

INDICACIONES:

Hipercolesterolemia:

Atorvastatina está indicada como tratamiento adicional a la dieta en la reducción de niveles elevados de colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL), apoproteína B y triglicéridos en adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años con hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia familiar (variante heterocigótica) o hiperlipidemia combinada (mixta) (Correspondiente a los tipos IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson), cuando la respuesta obtenida con la dieta u otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada.

Atorvastatina también está indicada, para reducir el colesterol total y colesterol LDL en adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular:

Prevención de acontecimientos cardiovasculares en adultos considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción:

Atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante responsable de la conversión del 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol. Los triglicéridos y el colesterol se incorporan a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el hígado y se liberan al plasma para su distribución por los tejidos periféricos.

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se forman a partir de las VLDL y se catabolizan principalmente a través del receptor con elevada afinidad para las LDL (receptor LDL).



Atorvastatina reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol y de lipoproteínas inhibiendo en el hígado la HMG-CoA reductasa y la subsiguiente biosíntesis hepática de colesterol y aumentando el número de receptores hepáticos para la LDL en la superficie celular, lo que da lugar a un incremento de la absorción y el catabolismo de las LDL.

Atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas LDL. Atorvastatina produce un profundo y sostenido aumento en la actividad de los receptores para la LDL, junto con una modificación beneficiosa en la calidad de las LDL circulantes. Atorvastatina es eficaz en la reducción del colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una población que no responde habitualmente al tratamiento con fármacos hipolipemiantes.

Atorvastatina ha demostrado reducir las concentraciones de colesterol total (30%-46%), el colesterol-LDL (41%-61%), la apoproteína B (34%-50%) y los triglicéridos (14%-33%) y producir aumentos variables en el HDL-C y la apolipoproteína A1. Estos resultados han sido observados en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, diversas formas de hipercolesterolemia no familiar y en la hiperlipidemia mixta, incluyendo pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente.

Se ha demostrado que las reducciones en el colesterol total, colesterol LDL y apoproteína B reducen el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular.

Farmacocinética:

Absorción:

Después de la administración oral, atorvastatina es absorbida en forma rápida, logrando una concentración pico plasmática (C_{max}) dentro de 1 a 2 horas. El porcentaje de la absorción aumenta en proporción con la dosis de atorvastatina. Tras su administración oral, los comprimidos recubiertos de atorvastatina tienen una biodisponibilidad del 95% al 99% comparados con la de las soluciones orales. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina (droga madre) es de aproximadamente el 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente el 30%. La baja disponibilidad sistémica es atribuida al clearance presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o metabolismo de primer paso hepático.

Distribución:

El volumen medio de distribución de atorvastatina es de aproximadamente 381 litros. Atorvastatina se une a las proteínas plasmáticas en $\geq 98\%$.

Metabolismo:

Atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4 en derivados orto y parahidroxilados y en varios productos de la beta-oxidación. Aparte de utilizar otras rutas metabólicas, estos productos son posteriormente metabolizados mediante glucuronidación. *In vitro*, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto- y parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa circulante se atribuye a los metabolitos activos.

Excreción:

Atorvastatina y sus metabolitos son eliminados principalmente en la bilis después del metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, atorvastatina no parece sufrir una recirculación enterohepática significativa.

La vida media

de eliminación plasmática de atorvastatina en el hombre es de aproximadamente 14 horas. La vida media de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 20 a 30 horas debido al efecto de los metabolitos activos.

Atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de los transportadores de eflujo, Pglucoproteína (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son mayores en los ancianos sanos que en los adultos jóvenes, mientras que los efectos sobre los lípidos fueron comparables a los observados en poblaciones de pacientes más jóvenes.

Población pediátrica:

El aclaramiento oral aparente de atorvastatina en los sujetos pediátricos sería similar al de los adultos cuando se escala alométricamente por peso corporal. Las reducciones en el C-LDL y CT son concordantes en todo el rango de exposición a atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina.



Género:

Las concentraciones en plasma de atorvastatina y sus metabolitos activos en mujeres difieren de aquéllas determinadas en hombres (aprox. 20% mayores para C_{max} y 10% menores para AUC). Estas diferencias entre hombres y mujeres no fueron clínicamente significativas, ni produjeron diferencias clínicamente significativas en los efectos sobre los lípidos.

Insuficiencia Renal:

La enfermedad renal no afecta a las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos, ni a sus efectos sobre los lípidos.

Insuficiencia Hepática:

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos aumentan notablemente (aproximadamente 16 veces la C_{max} y aproximadamente 11 veces el AUC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Child-Pugh B).

Polimorfismo SLOC1B1:

La absorción hepática de todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa incluyendo atorvastatina, implica al transportador OATP1B1. En pacientes con polimorfismo SLOC1B1 existe el riesgo de un aumento en la exposición a atorvastatina, que puede llevar a un riesgo aumentado de rabdomiólisis. El polimorfismo en el gen que codifica el OATP1B1 (SLOC1B1 c.521CC) está asociado con una exposición a atorvastatina 2,4-veces superior (AUC) que en individuos sin esta variante genotípica (c.521TT). También es posible una absorción genéticamente alterada de atorvastatina en estos pacientes. Se desconocen las posibles consecuencias.

Datos de seguridad preclínica:

Atorvastatina fue negativa en el potencial mutagénico y clastogénico en una batería de 4 estudios *in vitro* y en un estudio *in vivo*. Atorvastatina no fue carcinogénica en ratas, pero dosis elevadas en ratones (resultante en 6-11 veces el AUC_{0-24h} alcanzado en humanos con la dosis más alta recomendada) mostró adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras.

Existe evidencia a partir de los estudios experimentales en animales que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden afectar el desarrollo embrionario o fetal. En ratas, conejos y perros Atorvastatina no tuvo efecto sobre la fertilidad, ni resultó teratogénica, no obstante, con dosis tóxicas para las madres se observó toxicidad fetal en ratas y conejos. El desarrollo de las



camadas de ratas se retrasó y se redujo la supervivencia post-natal durante la exposición de las madres a dosis altas de atorvastatina. En ratas existe evidencia de transferencia placentaria. En ratas las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son similares a las de la leche. Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

Antes de recibir atorvastatina, el paciente debe haber llevado a cabo una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol y debe continuar con ella durante el tratamiento con atorvastatina.

Las dosis deben individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.

La dosis inicial habitual es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta):

La mayoría de los pacientes se controlan con 10 mg de atorvastatina 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 secuestrante 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 (por ejemplo, aféresis de las LDL) en estos pacientes o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular:

La dosis es 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales.

Posología en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

No es necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática:

Atorvastatina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Atorvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa.

Edad avanzada:

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

Población pediátrica:

Hipercolesterolemia:

El uso en pediatría solo se debe realizar por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser reevaluados de forma periódica para verificar su progreso.

La dosis inicial recomendada de atorvastatina, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica a partir de los 10 años, es de 10 mg al día. La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo recomendado del tratamiento. Los ajustes de dosis se deben realizar a intervalos de 4 o más semanas. El ajuste de la dosis hasta 80 mg al día está respaldado por los datos de estudios en adultos y por los datos clínicos limitados de estudios en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de entre 6 y 10 años de edad procedentes de estudios abiertos.

Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes de menos de 10 años. Para esta población pueden ser más adecuadas otras formas farmacéuticas/dosis.

Administración concomitante con otros medicamentos:



En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no superará los 20 mg/día.

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina.

Forma de administración:

Atorvastatina se administra por vía oral. La dosis diaria de atorvastatina se toma en una única toma y se puede administrar a cualquier hora con o sin comida.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Enfermedad hepática activa o elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad.
- Embarazo, lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen las adecuadas medidas anticonceptivas.
- Pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir (antivirales contra la hepatitis C).

ADVERTENCIAS:

Efectos hepáticos:

Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deberán realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta(s) anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas tres veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o interrupción del tratamiento con atorvastatina.

Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Prevención del accidente cerebrovascular mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL):

En un análisis post-hoc de los subtipos de accidente cerebrovascular en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que recientemente habían padecido un accidente cerebrovascular o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina en dosis de 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico previo o infarto lacunar, no se ha establecido el balance beneficio riesgo de atorvastatina en dosis de 80 mg, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico antes de iniciar el tratamiento.

Efectos en el músculo esquelético:

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rabdomiólisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) (más de diez veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria que pueden causar insuficiencia renal.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o tras el tratamiento con algunas estatinas. La MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatinin fosfoquinasa en el suero, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas, anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa positivos y mejora con inmunodepresores.

Antes de comenzar el tratamiento:

La prescripción de atorvastatina en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiólisis, debe realizarse con precaución. Se deben determinar los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) antes de comenzar el tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias.
- Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato.
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol.



- En ancianos (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rhabdomiólisis.
- Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas.

En estas situaciones, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente. Si inicialmente los niveles de CPK se encuentran significativamente elevados, excediendo en más de cinco el valor máximo de normalidad, no se debe iniciar el tratamiento.

Determinación de la creatinfosfokinasa (CPK):

Los niveles de CPK no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CPK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CPK están significativamente elevados (más de cinco veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

Durante el tratamiento:

- Debe indicarse a los pacientes la importancia de comunicar de forma inmediata la aparición de dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar.
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que estén recibiendo tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CPK y en caso de niveles que excedan más de cinco veces el valor máximo de normalidad, el tratamiento se debe interrumpir.
- Si los síntomas musculares son graves o suponen molestias diarias para el paciente, debe valorarse la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CPK no se encuentren elevados más de cinco veces el valor máximo de normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CPK se normalizan, se puede considerar el tratamiento con atorvastatina o con otras estatinas, a dosis mínimas y bajo estrecha vigilancia.
- Debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CPK (más de diez veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha una rhabdomiólisis.

Tratamiento concomitante con otros medicamentos:

El riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc). El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado, por el uso concomitante de gemfibrozil y otros derivados del ácido fibrico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (por ejemplo, boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina o ezetimiba. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen), en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.

Atorvastatina no se debe administrar concomitantemente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o en los 7 días siguientes a la suspensión del tratamiento con ácido fusídico. En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico en combinación con estatinas. Se debe aconsejar a los pacientes que acudan inmediatamente a su médico si presentan síntomas de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

Se puede reanudar el tratamiento con estatinas siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria una administración prolongada de ácido fusídico sistémico (p. ej., para el tratamiento de infecciones graves), la necesidad de administrar concomitantemente atorvastatina y ácido fusídico únicamente se debe considerar caso por caso y bajo una estrecha supervisión médica.

Enfermedad pulmonar intersticial:



Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración. Los síntomas pueden incluir disnea, tos no productiva y malestar general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

Diabetes Mellitus:

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas.

Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l o de 100,8 a 124,2 mg/dl, IMC > 30kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Miastenia grave:

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes. Atorvastatina debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

PRECAUCIONES:

Población pediátrica:

No se ha observado ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso.

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia

observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosagalactosa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Interacciones:

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 anteriormente mencionadas en adultos y las advertencias.

- Efecto de medicamentos administrados concomitantemente con atorvastatina:

Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina esta identificada como un sustrato de los transportadores de eflujo P-glicoproteína (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibríco y ezetimiba.

Inhibidores de CYP 3A4:

Los inhibidores potentes de CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina. Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC como elbasvir/grazoprevir, e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de dosis inicial y máxima



inferiores de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente (Ver Tabla 1).

Los inhibidores moderados de CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

Inductores de CYP3A4:

La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, no obstante, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes.

Inhibidores de las proteínas transportadoras:

Los inhibidores de las proteínas transportadoras pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Ciclosporina y letermovir son inhibidores de los transportadores implicados en la distribución de atorvastatina, es decir de OATP1B1/1B3, P-gp, y BCRP lo que conduce a un aumento en la exposición sistémica de atorvastatina (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre las concentraciones de atorvastatina en el hepatocito. Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia.



No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina.

Gemfibrozilo/derivados del ácido fibrico:

El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiolisis. El riesgo estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fibrico y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y debe monitorizarse adecuadamente al paciente.

Ezetimiba:

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiolisis. El riesgo de esos acontecimientos puede por tanto estar aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes.

Colestipol:

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son inferiores (proporción de concentración de atorvastatina: 0,74) cuando es coadministrada con colestipol. No obstante, los efectos sobre los lípidos son mayores cuando se administran conjuntamente.

Ácido fusídico:

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico y estatinas. El mecanismo de esta interacción (farmacodinámico, farmacocinético o ambos) todavía se desconoce. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, se debe suspender el tratamiento con atorvastatina durante el tratamiento con ácido fusídico.

Colchicina:

Aunque no se han realizado estudios de interacciones con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina cuando se administró de forma conjunta con colchicina, por lo que debe procederse con suma cautela cuando se prescriba atorvastatina con colchicina.

- Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes:

Digoxina:



Cuando se administran conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentan ligeramente. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

Anticonceptivos orales:

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol.

Warfarina:

La administración concomitante de atorvastatina (80 mg/día) con warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya determinado el tiempo de protrombina, podrán monitorizarse los tiempos de protrombina a los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con atorvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.

Tabla 1: Efecto de los medicamentos administrados concomitantemente sobre la farmacocinética de atorvastatina.

Medicamento administrado concomitantemente	Recomendación clínica con atorvastatina
Glecaprevir + Pibrentasvir	La administración concomitante de medicamentos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada.
Tipranavir + Ritonavir Telaprevir Ciclosporina	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, no superar los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Lopinavir + Ritonavir Claritromicina	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.



Saquinavir + Ritonavir Darunavir + Ritonavir Itraconazol Fosamprenavir + Ritonavir Fosamprenavir	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes
Elbasvir + Grazoprevir Letemovir	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan elbasvir, grazoprevir o letermovir.
Jugo de pomelo*	No se recomienda la administración concomitante de grandes cantidades de jugo de pomelo (más de 240 ml) y atorvastatina.
Diltiazem	Tras el inicio o después de un ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda la adecuada monitorización clínica de estos pacientes
Eritromicina	Se recomienda la dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes
Rifampicina	Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, con monitorización clínica.
Gemfibrozil Fenofibrato	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes
Boceprevir	Se recomienda una dosis de inicio inferior y la monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe superar una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con boceprevir.
Nelfinavir Amlodipina Cimetidina Colestipol Suspensión antiácida de hidróxidos de magnesio y aluminio Efavirenz	Sin recomendación específica
* Contiene uno o más componentes que inhiben al CYP3A4 y puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos metabolizados por CYP3A4. La ingesta de un vaso de 240 ml de jugo de pomelo también produjo una reducción del AUC del 20,4% del metabolito activo ortohidroxi. Grandes cantidades de jugo de pomelo (más de 1,2 l al día durante 5 días) aumentaron el AUC de atorvastatina 2,5 veces y el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina y metabolitos) 1,3 veces.	

Tabla 2: Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente.

Medicamento administrado concomitantemente	Recomendación clínica con atorvastatina
Digoxina	Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.



Anticonceptivos orales (noretindrona + etinil estradiol)	Sin recomendación específica
Fenazona	
Tipranavir + ritonavir	
Fosamprenavir	
Fosamprenavir + ritonavir	

Mujeres en edad fértil:

Las mujeres en edad fértil deben utilizar las medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento.

Embarazo:

Atorvastatina está contraindicada durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado ensayos clínicos controlados con atorvastatina en mujeres embarazadas. Raramente se han recibido notificaciones de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina de inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción.

El tratamiento de la madre con atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato que es un precursor en la biosíntesis del colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico y normalmente la interrupción del tratamiento hipolipemiante durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria.

Por esta razón, no se debe utilizar atorvastatina en mujeres embarazadas, que intentan quedar embarazadas o sospechan que pudieran estarlo. El tratamiento con atorvastatina debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada.

Lactancia:

Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos se excretan a través de la leche humana. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos eran similares a las encontradas en la leche. Debido a su potencial para causar graves reacciones adversas, las mujeres que reciban atorvastatina no deben amamantar a sus hijos.

Atorvastatina está contraindicada durante la lactancia.



Fertilidad:

En estudios en animales, atorvastatina no tuvo efectos sobre la fertilidad en machos ni hembras.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de atorvastatina sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS:

En base a los datos de los estudios clínicos publicados y de la amplia experiencia posterior a la comercialización, se presenta a continuación el perfil de reacciones adversas de atorvastatina.

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($\leq 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Nasofaringitis.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Rara	Trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmune	Frecuente	Reacciones alérgicas.
	Muy rara	Anafilaxia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Hiperglucemia.
	Poco frecuente	Hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Pesadillas, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea.
	Poco frecuentes	Mareos, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia.
	Rara	Neuropatía periférica.
	No conocida	Miastenia grave
Trastornos oculares	Poco frecuente	Visión borrosa.
	Rara	Alteración visual.
	No conocida	Miastenia ocular
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Acúfenos.
	Muy rara	Pérdida de audición.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Dolor faringolaríngeo, epistaxis.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Constipación, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea.

ATOR_PROSP_DB_V02_AEMPS_MAR 2023_ARG

Página 31 de 35



	Poco frecuentes	Vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuente	Hepatitis.
	Rara	Colestasis.
	Muy rara	Insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia.
	Raras	Edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda.
	Poco frecuentes	Dolor de cuello, fatiga muscular.
	Raras	Miopatía, miositis, rabdomiolisis, rotura muscular, tendinopatía a veces complicada con ruptura.
	Muy rara	Síndrome tipo lupus
	No conocida	Miopatía necrosante inmunomediada
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy rara	Ginecomastia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Malestar, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia.
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Test de función hepática anormal, niveles elevados de creatin fosfoquinasa en sangre.
	Poco frecuente	Test de glóbulos blancos en orina positivo.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes que recibían atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el uso de atorvastatina puede producir niveles elevados de creatinquinasa en suero 3 veces superiores al máximo de normalidad. Con menor frecuencia pueden observarse incrementos en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad.

Población pediátrica:

Los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10 y 17 años de edad tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de reacciones adversas en general similar al de los pacientes tratados con placebo, las reacciones adversas más frecuentes observadas en ambos grupos, con independencia de la evaluación de la causalidad, fueron las infecciones. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de la atorvastatina en pacientes adultos.

Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamiento de uso prolongado.
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l ó $\geq 100,8$ mg/dl, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

No existe tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. En caso de sobredosis, el paciente debe ser tratado sintomáticamente y deben implementarse medidas de soporte. Deben realizarse pruebas de función hepática y monitorizar los niveles séricos de CPK.

Debido a la amplia unión de la droga a las proteínas del plasma, no se espera que la hemodiálisis aumente significativamente el clearance de atorvastatina.



**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONSERVACIÓN:

En su envase original, al abrigo de la luz y humedad, a temperatura ambiente (15° C - 30° C).

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 10, 30 y 90 comprimidos recubiertos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

CERTIFICADO N°: 47.174

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (MONTE VERDE S.A.).

ATOR_PROSP_DB_V02_AEMPS_MAR 2023_ARG

Página 34 de 35



Fecha de última revisión: ___/___/___



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370

ATOR_PROSP_DB_V02_AEMPS_MAR 2023_ARG

Página 35 de 35



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. LIPIFEN EX-2023-98073916- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.08 09:13:18 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.08 09:13:18 -03:00