



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

"2010- Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

5334

BUENOS AIRES, **14 SEP 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009963-10-7 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 una nueva presentación de venta tipo multiempaque o kit o pack con cambio de nombre y modificación de rótulos y prospectos para las Especialidades Medicinales LIPIBEC / ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO), Comprimidos Recubiertos 10mg, 20mg y 40mg, Certificado N° 47.261 y MINUSLIP / FENOFIBRATE, Comprimidos 134mg, Certificado N° 44.278.

Que los proyectos de prospectos presentados se adecuan a la normativa aplicable, Ley 16463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N° 5904/96 y 2349/97.

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 a foja 131 y 132 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

"2010- Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

5334

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. -Autorízase el cambio de prospectos presentado para el Kit o pack Multiempaque denominado LIPIBEC MAX, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – COMPRIMIDOS; compuesta por las Especialidades Medicinales denominadas LIPIBEC / ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO), Comprimidos Recubiertos 10mg, 20mg y 40mg, Certificado N° 47.261 y MINUSLIP / FENOFIBRATE, Comprimidos 134mg, Certificado N° 44.278, aprobada por Disposición ANMAT N° 2638/10, propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 61 a 77, 78 a 94 y 95 a 111.

ARTICULO 2°.- Agrégase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2638/10, los prospectos autorizados por las fojas 61 a 77, de las aprobadas en el Artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



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

"2010- Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

5334

ARTICULO 3°.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N°: 47.261 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°.- Practíquense la atestación correspondiente al Certificado N° 44.278 cuando los mismos se presenten acompañados de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 5°.- Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al Certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-009963-10-7

DISPOSICION N°:

5334

js

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010- Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**5334**..., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.261 y de acuerdo a lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/Genérico/s: LIPIBEC MAX, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – COMPRIMIDOS.-

Compuesto por los productos denominados:

Nombre Comercial / Genérico/s: LIPIBEC / ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO), Comprimidos Recubiertos 10mg, 20mg y 40mg, Disposición ANMAT N° 3983/98, autorizado por Expediente N° 1-0047-0000-002255-98-3, Certificado N° 47.261.-

Nombre Comercial / Genérico/s: MINUSLIP / FENOFIBRATE, Comprimidos 134mg, Certificado N° 44.278.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Cambio de prospectos.	Anexo de Disposición N° 2638/10.-	Prospectos de fs. 61 a 77, 78 a 94 y 95 a 111, corresponde desglosar de fs. 61 a 77.-



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

"2010- Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

El presente sólo tiene valor anexo al certificado de Autorización antes mencionado. Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a IVAX ARGENTINA S.A., titular del certificado de Autorización N° 47.261 en la Ciudad de Buenos Aires, a losdías, del mes de 2010.

14 SEP 2010

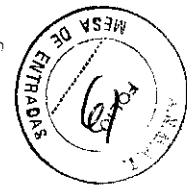
Expediente N° 1-0047-0000-009963-10-7

DISPOSICION N°

js

5334

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO ADJUNTO AL ENVASE DE VENTA

"LIPIBEC Max"

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

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

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

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo:

Atorvastatin (como Atorvastatin cálcico)	10,00 mg.	20,00 mg.	40,00 mg.
Carbonato de calcio	12,50 mg.	25,00 mg.	50,00 mg.
Celulosa microcristalina	55,50 mg.	111,00 mg.	222,00 mg.
Lactosa	59,85 mg.	119,70 mg.	239,42 mg.
Croscarmelosa sódica	3,00 mg.	6,00 mg.	12,00 mg.
Polisorbato 80	1,50 mg.	3,00 mg.	6,00 mg.
Hidroxipropilcelulosa	2,50 mg.	5,00 mg.	10,00 mg.
Estearato de magnesio	3,75 mg.	7,50 mg.	15,00 mg.

Cubierta:

HP Opadry II 85F 28751	4,50 mg.	9,00 mg.	18,00 mg.
------------------------	----------	----------	-----------

Cada cápsula contiene:

Fenofibrato	134,00 mg.
Lactosa monohidrato	64,00 mg.
Almidón pregelatinizado	20,00 mg.
Polivinilpirrolidona reticulada	7,50 mg.
Lauril sulfato de sodio	12,00 mg.
Croscarmelosa sódica	10,00 mg.
Estearato de magnesio	2,50 mg.

ACCION TERAPEUTICA:

Hipolipemiente


 IVAX Argentina S.A.
 ROSANA SOLOMBO
 FARMACEUTICA
 Directora Técnica


 IVAX Argentina S.A.
 ALFREDO WEBER
 Gerente General
 Apoderado

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES**Mecanismos de acción:**

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

Los estudios clínicos y patológicos muestran que los elevados niveles plasmáticos del colesterol total (C - Total), colesterol LDL (C - LDL) y apolipoproteína B (apo B) promueven la aterosclerosis en humanos y son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, mientras que los niveles de C - HDL se asocian con una disminución de riesgo cardiovascular.


En animales, Atorvastatin reduce los niveles de colesterol en el plasma y los niveles de lipoproteínas al inhibir la HMG - CoA reductasa y la síntesis del colesterol en el hígado y al aumentar el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular para aumentar la captación y catabolismo de LDL. Atorvastatin también reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. Atorvastatin reduce el C-LDL en algunos pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (FH), una población que raramente responde a otro u otros medicamentos para reducir los lípidos.

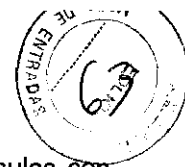
Varios estudios clínicos han demostrado que los niveles elevados de C - Total, C - LDL y apo B (un complejo de membrana para el C - LDL) promueven la aterosclerosis en humanos. Asimismo, los niveles reducidos de C - HDL (y su complejo de transporte, apo A) se asocian con el desarrollo de aterosclerosis. Las investigaciones epidemiológicas han establecido que la mortalidad y la morbilidad cardiovascular varían directamente según el nivel de C - Total y C - LDL e inversamente con el nivel de C - HDL. Atorvastatin 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. Atorvastatin también reduce el C - VLDL y TG y produce aumentos variables de C - HDL y apolipoproteína A-1. Atorvastatin 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. Atorvastatin reduce el C-IDL (colesterol de lipoproteínas de densidad intermedia) en pacientes con disbetalipoproteinemia.

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

Atorvastatin, así como también algunos de sus metabolitos, son farmacológicamente activos en el hombre. El hígado es el primer sitio de acción y el principal lugar de síntesis del colesterol y de depuración del LDL. La dosificación del medicamento se asocia mejor con la reducción del colesterol LDL que la concentración sistémica del medicamento. La individualización de la dosis de la droga debe basarse en la respuesta terapéutica (ver Posología / Dosificación - Modo de administración).


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado



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 trigliceridemia en un 40 a 50%.

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

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

Farmacocinética

Absorción:

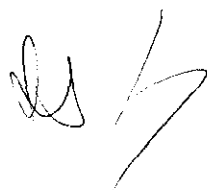
Atorvastatin:

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

Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin son menores (aproximadamente 30% para la Cmax y AUC) después de la administración vespertina comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del C - LDL es la misma independientemente de la hora del día en que se administre el medicamento (ver Posología / Dosificación - Modo de administración).


 IVAX Argentina S.A.
 ROSANA COPOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica


 IVAX Argentina S.A.
 ALFREDO WEBER
 Gerente General
 Apoderado



**Fenofibrato:**

El fenofibrato es bien absorbido por el tracto gastrointestinal. Los niveles plasmáticos máximos de ácido fenofibrato 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:**Atorvastatin:**

El volumen medio de distribución de Atorvastatin es de aproximadamente 381 litros. Atorvastatin se une en un 98% a las proteínas del plasma. La relación sangre/plasma de aproximadamente 0,25 indica una pobre penetración de la droga en los glóbulos rojos. Sobre la base de las observaciones en ratas, Atorvastatin parece ser secretado en la leche materna. (ver Contraindicaciones, Embarazo y Lactancia y Precauciones: Mujeres en período de lactancia).

Fenofibrato:

En voluntarios sanos, se obtuvieron niveles estables de ácido fenofibrato 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:**Atorvastatin:**

Es extensamente metabolizado a derivados orto- y parahidroxilados y varios productos de beta-oxidación. La inhibición in vitro de HMG - CoA reductasa por los metabolitos orto- y parahidroxilados es equivalente a la de Atorvastatin. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria circulante sobre la HMG - CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos. Los estudios in vitro indican la importancia del citocromo P450 3A4 en el metabolismo de Atorvastatin, de acuerdo con los aumentos de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin en el hombre después de una administración conjunta con eritromicina, un conocido inhibidor de esta isoenzima (ver Precauciones, Interacciones de la droga). 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 fenofibrato; no se detectó fenofibrato sin modificaciones en plasma. El ácido fenofibrato 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 fenofibrato experimentan un metabolismo oxidativo (por ej. citocromo P450) de una manera considerable.

Eliminación:**Atorvastatin:**


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

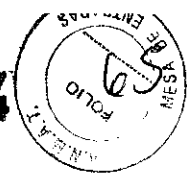
Fenofibrato:

Después de la absorción, el fenofibrato se excreta principalmente en la orina en forma de metabolitos, fundamentalmente el ácido fenofibrato y glucuronido de ácido fenofibrato. 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 fenofibrato se elimina con una vida media de 20 horas, permitiendo una administración diaria en un entorno clínico.


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica




IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

**Poblaciones especiales:****Geriatría:****Atorvastatin:**

Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin son mayores (aproximadamente 40% para la C_{max} y 30% para la AUC) en individuos mayores sanos (edad = 65 años) que en adultos jóvenes. Los datos clínicos indican un grado mayor de disminución del LDL con cualquier dosis de la droga en la población de pacientes mayores en comparación con los adultos jóvenes (ver Precauciones; uso en ancianos).

Fenofibrato:

En voluntarios mayores de 77 a 87 años de edad, la depuración oral del ácido fenofibrato después de una dosis oral simple de fenofibrato fue de 1,2 L/h, que se compara con 1,1 L/h en adultos jóvenes. Esto indica que una posología similar puede utilizarse en ancianos, sin incrementar la acumulación de la droga o metabolitos.

Pediatría:**Atorvastatin:**

No se dispone de estudios farmacocinéticos en población pediátrica.

Fenofibrato:

No se ha investigado el fenofibrato durante períodos adecuados y bien controlados en pacientes pediátricos.

Sexo:**Atorvastatin:**

Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin 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 Atorvastatin entre hombres y mujeres.

Fenofibrato:

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

Insuficiencia renal:**Atorvastatin:**

La enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin o la disminución del C – LDL; por lo que no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver Posología/Dosificación - Modo de administración). Hemodiálisis: aunque no se han realizado estudios en pacientes con enfermedad renal terminal, la hemodiálisis no aumenta significativamente la depuración de Atorvastatin debido a que la droga se encuentra extensamente unida a las proteínas plasmáticas.

Fenofibrato:


En un estudio realizado en pacientes con deficiencia renal grave (depuración de creatinina < 50 ml/min), el índice de depuración del ácido fenofibrato fue ampliamente reducido y el compuesto se acumuló durante dosis crónicas. Sin embargo, en pacientes con deficiencia renal moderada (depuración de creatinina de 50 a 90 mL/min), la depuración y el volumen oral de distribución de ácido fenofibrato se incrementaron en comparación con adultos sanos.


Insuficiencia hepática:**Atorvastatin:**

Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin 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).

INDICACIONES

La administración del atorvastatin con fenofibrato está indicada, junto con una dieta apropiada, para reducir los niveles elevados de colesterol total (C-Total), colesterol LDL


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado



(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.

POSOLOGIA / DOSIFICACION – Modo de Administración

Durante el tratamiento con atorvastatin más fenofibrato el paciente deberá realizar una dieta hipograsa estándar para disminuir el colesterol y los triglicéridos. Las dosis de atorvastatin 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 ATORVASTATIN y LA CAPSULA DE FENOFIBRATO, DEBERÁN TOMARSE CONJUNTAMENTE 1 VEZ AL DIA, antes o después de las comidas.

La dosis inicial recomendada es 1 comprimido de 10 mg de atorvastatin más 1 cápsula de 134 mg de fenofibrato.

LA DOSIS MÁXIMA DE ATORVASTATIN ES DE 40 mg POR DÍA.

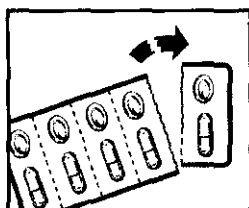
LA DOSIS MÁXIMA DE FENOFIBRATO ES SIEMPRE 1 CAPSULA DE 134 mg POR DÍA.

Después del inicio y/o titulación de atorvastatin 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.

Modo de Administración:

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

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

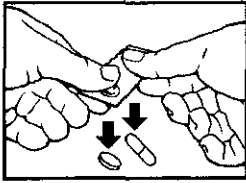


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

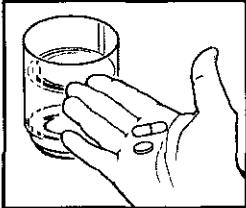
IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado



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



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.



Dosis en pacientes con insuficiencia renal: la enfermedad renal leve a moderada no requiere modificación de las dosis de atorvastatin ni de fenofibrato. (Ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquier componente de estos medicamentos. En 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.

Atorvastatin.

Enfermedad hepática activa o niveles de transaminasas séricas persistente e inexplicablemente elevados. (Ver ADVERTENCIAS).

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

ATORVASTATIN DEBE SER ADMINISTRADO A MUJERES EN EDAD FERTIL SÓLO CUANDO TALES PACIENTES TENGAN MUY POCAS POSIBILIDADES DE QUEDAR EMBARAZADAS Y HAYAN SIDO INFORMADAS DE LOS RIESGOS POTENCIALES.


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

El fenofibrato está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa o insuficiencia hepática severa, incluyendo cirrosis biliar primaria, en pacientes con anomalía persistente de la función hepática, y en pacientes con litiasis biliar preexistente (véase ADVERTENCIAS).

El fenofibrato está contraindicado en el embarazo, durante la lactancia, y en los niños.


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado



**ADVERTENCIAS****Atorvastatin.****Miopatía y rhabdomiólisis**

Atorvastatin, al igual que otras estatinas, ocasionalmente pueda causar miopatía manifestada a través de síntomas como dolor muscular, aumento de la sensibilidad y debilidad con aumento en los valores de CPK mayor a 10 veces su valor normal. La miopatía puede tomar a veces la forma de rhabdomiólisis que puede o no cursar con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria; raramente han sucedido casos fatales. El riesgo de miopatía se incrementa con el aumento de los niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma.

El uso concomitante de atorvastatin con las siguientes drogas incrementa el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis:

- Inhibidores potentes del CYP3A4: Ciclosporina, itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, Inhibidores de la proteasa del VIH, nefazodona, o cantidades elevadas de jugo de pomelo (más de 950 ml por día), particularmente cuando se utilicen dosis elevadas de atorvastatin.
- Otras drogas: gemfibrozil, particularmente cuando se utilicen dosis elevadas de atorvastatin.
- Otras drogas reductoras de los lípidos (otros fibratos o niacina a dosis >1gr/día) que puedan causar miopatía cuando se las administra solas
- Danazol: particularmente con dosis elevadas de atorvastatin.

Consecuentemente:

1. El uso concomitante de atorvastatin con ciclosporina, itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, Inhibidores de la proteasa del VIH, nefazodona, o cantidades elevadas de jugo de pomelo (más de 950 ml por día) debe ser evitado. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina no puede ser evitado se deberá suspender el tratamiento con atorvastatin durante el tiempo que dure la terapéutica antiinfecciosa. El tratamiento concomitante con medicamentos que tengan un efecto inhibitorio potente sobre el CYP3A4 a dosis terapéuticas debería ser evitado.
2. El riesgo de miopatía se encuentra aumentado cuando se administra atorvastatin junto con gemfibrozil u otros fibratos,
3. Se deberá tener cuidado cuando se prescriban dosis mayores a 1 gr/día de Niacina junto con atorvastatin para el tratamiento de las dislipidemias, ya que la niacina puede causar miositis cuando se la administra sola a las dosis mencionadas. El beneficio potencial sobre el nivel de lípidos deberá ser cuidadosamente establecido antes de asumir el riesgo de asociar atorvastatin con niacina.
4. No se deberán administrar dosis superiores a los 10 mg de atorvastatin en pacientes tratados crónicamente con ciclosporina o danazol. Los beneficios de la asociación de atorvastatin con dichas drogas deberán ser cuidadosamente establecidos antes de asumir el riesgo que implica la asociación.
5. Se le debe advertir a los pacientes que deben informar de inmediato dolores musculares inexplicables, sensibilidad o debilidad, particularmente si son acompañados de malestar o fiebre. La presencia de estos síntomas o de determinaciones de fosfoquinasa (CPK) mayores a 10 veces el valor normal definen la presencia de miopatía. La terapia con Atorvastatin debe interrumpirse si los niveles elevados de CPK persisten o se sospecha o diagnostica miopatía. En la mayoría de los casos los cuadros de miopatía revierten con la suspensión del tratamiento. Deben realizarse dosajes periódicos de CPK, al inicio del tratamiento y como seguimiento de los pacientes que presentan valores elevados, aunque no hay seguridad de que tal monitoreo prevenga la aparición de miopatía severa.
6. Muchos de los pacientes que han desarrollado rhabdomiólisis estando tratados con atorvastatin presentaban historia de enfermedades complicadas, incluyendo


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

insuficiencia renal secundaria a diabetes de larga data. Este grupo de pacientes amerita un seguimiento muy cercano. La terapia con atorvastatin deberá ser discontinuada temporariamente en pacientes que vayan a someterse a cirugía electiva mayor, o cuando sobrevenga alguna condición médica o quirúrgica grave.

Enzimas hepáticas:

Los inhibidores de HMG-CoA reductasa, al igual que algunas otras terapias para reducir el colesterol, se han asociado con anomalías bioquímicas de la función hepática. Las elevaciones persistentes de las transaminasas séricas (> 3 veces el límite superior de lo normal [LSN] que ocurrieron en 2 o más ocasiones) aparecieron en el 0,7% de los pacientes que recibieron Atorvastatin en ensayos clínicos. La incidencia de estas anomalías fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3% para 10, 20, 40 y 80 mg, respectivamente. En los ensayos clínicos un paciente desarrolló ictericia. Los aumentos en las pruebas de función hepática en otros pacientes no se asociaron con ictericia ni con otros signos ni síntomas clínicos. Cuando se disminuyó la dosis, se interrumpió o discontinuó la droga, los niveles de transaminasas volvieron a los valores del pretratamiento o similares sin secuelas. Dieciocho de 30 pacientes con elevaciones persistentes de las pruebas de función hepática, continuaron el tratamiento con una dosis reducida de Atorvastatin.

Se recomienda que las pruebas de la función hepática se realicen antes y a las 12 semanas después de la iniciación de la terapia y antes de cualquier incremento de la dosis y periódicamente después de la misma (por ej. cada 6 meses). Los cambios de las enzimas hepáticas ocurren en los primeros 3 meses del tratamiento con Atorvastatin. Los pacientes que desarrollan un aumento de los niveles de transaminasas deben ser monitoreados hasta que se resuelvan las anomalías.


Si un aumento en ALT o AST > 3 veces LSN persiste, se recomienda una reducción de la dosis o el abandono de Atorvastatin. Atorvastatin debe usarse con cuidado en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o poseen antecedentes de enfermedades hepáticas. La enfermedad hepática activa o las elevaciones de transaminasas inexplicables son contraindicaciones para el uso de Atorvastatin (ver Contraindicaciones).

Fenofibrato

Función Hepática: El uso del fenofibrato ha sido asociado con incrementos en transaminasas séricas [AST (SGOT) o ALT (SGPT)]. En un análisis agrupado de 10 ensayos controlados con placebo, incrementos mayores a 3 veces el límite máximo normal de estas enzimas ocurrieron en un 5,3% de los pacientes tomando fenofibrato contra 1,1% de pacientes tratados con placebo. Cuando se analizaron las determinaciones de transaminasas ya sea después de la suspensión del tratamiento o durante el tratamiento ininterrumpido, se observó un retorno a los límites normales. La incidencia de incrementos en las transaminasas relacionados con el fenofibrato parece estar vinculada con la dosis. En un estudio de 8 semanas con distintas dosis, la incidencia de las elevaciones de ALT o AST de hasta por lo menos tres veces el límite máximo de lo normal fue del 13% en pacientes que recibieron dosis equivalentes a 134 mg -200 mg de fenofibrato por día y fue del 0% en quienes recibieron dosis equivalentes a 34 mg o 67 mg de fenofibrato por día o placebo. Se ha informado la ocurrencia de hepatitis crónica activa y colestática asociada al tratamiento con fenofibrato después de exposición durante semanas o varios años. En casos extremadamente raros se ha informado cirrosis en relación con la hepatitis crónica activa. El control periódico regular de la función del hígado, incluyendo ALT en suero (SGPT) deberá ser realizado durante todo el tratamiento con fenofibrato, y suspender el tratamiento si los niveles de enzimas continúan estando 3 veces por encima del límite normal.



IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

Colelitiasis: El fenofibrato, y el gemfibrozil pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis produciendo colelitiasis. Si se sospecha que se ha producido litiasis biliar deben indicarse los estudios apropiados de la vesícula biliar. El tratamiento con fenofibrato deberá suspenderse si se encuentran cálculos biliares.

Anticoagulantes Orales: Los anticoagulantes deben administrarse con precaución junto con el fenofibrato debido a la potenciación del efecto de los anticoagulantes sobre la prolongación del tiempo de protrombina/INR. La dosis del anticoagulante deberá reducirse para mantener el tiempo de protrombina/INR en el nivel deseado y así evitar complicaciones hemorrágicas. Se aconseja evaluar frecuentemente el tiempo de protrombina/INR hasta determinar que se haya estabilizado.

Uso combinado de estatinas (Inhibidores de la HMG-CoA reductasa) y fibratos: El uso combinado de fibratos, incluido el fenofibrato, e inhibidores de la reductasa HMG-CoA reductasa (estatinas), incluyendo atorvastatin deberá prescribirse solo cuando el beneficio sobre el control del trastorno lipídico supere el riesgo potencial que implica la combinación de este tipo de medicamentos. En un estudio de interacción medicamentosa de dosis única en 23 adultos sanos, la administración concomitante de fenofibrato y pravastatina no produjo una diferencia importante en farmacocinética del ácido fenofibrato y de pravastatina o su metabolito activo 3 α -hidroxi isopravastatina, cuando se las comparó con la administración aislada de cada uno de estos fármacos. De manera similar la administración concomitante de atorvastatin y fenofibrato no tuvo un efecto significativo sobre la cinética del fenofibrato.

El uso combinado de fibratos e inhibidores de la reductasa HMG-CoA ha sido asociado, aún en ausencia de una interacción farmacocinética marcada, con miositis y rabiomíolisis, niveles de creatinquinasa (CK) marcadamente elevados, mioglobulinuria e insuficiencia renal aguda.

La monoterapia con fibratos, incluyendo fenofibrato, ocasionalmente puede estar asociada con miositis, miopatía o rabiomíolisis. Los pacientes que reciben fenofibrato y se quejan de dolor muscular, mayor sensibilidad o debilidad muscular, deberán someterse a una evaluación médica inmediata para excluir la presencia de miopatía, incluyendo la determinación del nivel de CK en suero. Si se sospecha o diagnostica miopatía/miositis, deberá interrumpirse el tratamiento con fenofibrato.

PRECAUCIONES

Atorvastatin

Información a pacientes: Se le debe advertir a los pacientes de informar de inmediato dolores musculares inexplicables, sensibilidad o debilidad, particularmente si son acompañados de malestar o fiebre.

Interacción con otros fármacos:


El uso concomitante de atorvastatin con las siguientes drogas, inhibidoras potentes del CYP3A4, incrementa el riesgo de miopatía y rabiomíolisis: Ciclosporina, itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, Inhibidores de la proteasa del VIH, nefazodona, o cantidades elevadas de jugo de pomelo (más de 950 ml por día). (ver Advertencias - Musculoesquelético).

La asociación de atorvastatin con otras drogas hipolipemiantes que pueden causar miopatía incrementa el riesgo de dicha patología. El uso conjunto con gemfibrozil y en menor medida con otros fibratos o niacina a dosis mayores a 1 gr/día, incrementa el riesgo de miopatía. (ver Advertencias - Musculoesquelético).

Digoxina: Cuando se administraron en forma conjunta dosis múltiples de Atorvastatin 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.

Fibratos: Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol en la bilis, aumentando el riesgo de colelitiasis.


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

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

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

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

Cimetidina: Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin y la reducción del C - LDL no se alteraron con la administración en forma conjunta de cimetidina. En hombres adultos sanos dosis repetidas de cimetidina 400 mg dos veces por día no produjeron un efecto significativo sobre la biodisponibilidad oral del ezetimibe ni del ezetimibe total.

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

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

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 Atorvastatin 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.

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


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

Una droga químicamente similar en esta clase produjo degeneración nerviosa óptica (degeneración walleriana de fibras retinogeniculadas) en perros clínicamente normales en un modo dosis dependiente con una dosis que produce niveles plasmáticos de la droga alrededor de 30 veces más altos que el nivel medio de la droga en humanos que tomaron la dosis recomendada más alta.

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 rabdomiosarcoma y en la otra, había un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor plasmático AUC (0 - 24) de aproximadamente 16 veces la exposición media de la droga en el plasma en el hombre después de una dosis oral de 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, Atorvastatin no fue ni mutagénico ni clastogénico en los tests siguientes con o sin activación metabólica: el Test Ames con Salmonella typhimurium y Escherichia coli; el test HGPRT a continuación del test de mutación en células de pulmón de hamsters chinos y el test de aberraciones cromosómicas en células de pulmón de hamsters chinos. Atorvastatin dio un resultado negativo en el test in vivo de micronúcleos en ratón.

Los estudios en ratas realizados con dosis de hasta 175 mg/kg (15 veces la exposición humana) no produjeron cambios en la fertilidad. Hubo aplasia y aspermia en el epidídimo en 2 de 10 ratas tratadas con 100 mg/kg diarios de Atorvastatin 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 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 espermática y habían aumentado el esperma anormal. Atorvastatin no causó efectos adversos en los parámetros del semen, o sobre la histopatología de los órganos reproductores en perros que recibieron dosis de 10, 40 o 120 mg/kg durante dos años.

Embarazo:

Categoría X de embarazo. (Ver Contraindicaciones). No se ha establecido la seguridad en las mujeres embarazadas. Atorvastatin cruza la placenta de la rata y alcanza un nivel en el hígado fetal equivalente al del plasma materno. Atorvastatin no fue teratogénico en ratas con dosis de hasta 300 mg/kg diarios o en conejos con dosis de hasta 100 mg/kg diarios. Estas dosis dieron como resultado dosis múltiples de alrededor de 30 veces (ratas) o 20 veces (conejos) la exposición en el hombre basada en el área de superficie (mg/m²).

Lactancia:

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

Debe tenerse en cuenta que todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa están contraindicados en embarazadas y mujeres en período de lactancia.

Uso pediátrico:

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



IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

(FH). Anormalidades no clínicas o bioquímicas se informaron en estos pacientes. Ninguno de estos pacientes tenía menos de 9 años de edad.

Uso en ancianos:

No hubo diferencias en la presencia de anormalidades de laboratorio clínicamente relevantes entre la población geriátrica y los adultos jóvenes.

Fenofibrato

Pancreatitis: Se ha informado pancreatitis en pacientes tratados con fenofibrato, gemfibrozil o clofibrate. Este trastorno podría estar vinculado a hipertrigliceridemia severa, a un efecto directo del fármaco, o a la obstrucción de la vía biliar.

Reacciones de hipersensibilidad: Reacciones de hipersensibilidad aguda incluyendo sarpullido cutáneo grave que requiere hospitalización del paciente y tratamiento con esteroides ocurrieron muy raramente durante el tratamiento con fenofibrato, incluyendo informes espontáneos raros de síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En ensayos clínicos controlados se ha observado urticaria en 1,1 contra 0% y sarpullido en 1,4% contra 0,8% de pacientes de fenofibrato y placebo.

Cambios hematológicos: Se han observado disminuciones leves a moderadas de hemoglobina, hematocrito y leucocitos, al iniciar el tratamiento con fenofibrato. Sin embargo, estos niveles se estabilizan durante la administración a largo plazo. Se han recibido muy raramente informes espontáneos de trombocitopenia y agranulocitosis durante el control post-comercialización. Se recomienda efectuar periódicamente un examen sanguíneo durante los primeros 12 meses de tratamiento con fenofibrato.

Músculoesquelético: El uso de fibrates, incluyendo fenofibrato, ocasionalmente puede estar asociado con miopatía. En raras oportunidades se asoció el uso de fibrates con rabiomíolisis, generalmente en pacientes con función renal reducida. Deberá considerarse la miopatía en todo paciente con mialgia difusa, sensibilidad muscular o debilidad muscular y/o marcados aumentos en los niveles de CK.

Debe pedirse a los pacientes que informen inmediatamente cualquier dolor muscular, sensibilidad o debilidad sin explicación, particularmente si está acompañada de malestar o fiebre. Los niveles CK deberán ser evaluados en pacientes que informen estos síntomas, y el tratamiento con fenofibrato deberá ser suspendido si hay niveles de CK marcadamente elevados o se diagnostica miopatía.


Interacciones medicamentosas

Anticoagulantes Orales: Deberá ejercerse precaución cuando se administren anticoagulantes orales, especialmente de tipo cumarina, junto con fibrates, incluyendo al fenofibrato. Deberá reducirse la dosis de los anticoagulantes para mantener el tiempo de protrombina/INR en el nivel deseado y así evitar complicaciones hemorrágicas. Se aconseja controlar con frecuencia el tiempo de protrombina / INR hasta que se haya determinado definitivamente que se ha estabilizado el tiempo de protrombina / INR.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: El uso combinado de fibrates, incluido el fenofibrato, e inhibidores de la reductasa HMG-CoA (estatinas) deberá prescribirse solo cuando el beneficio sobre el control del trastorno lipídico supere el riesgo potencial que implica la combinación de este tipo de medicamentos. (Véase advertencias).

Resinas: Ya que los secuestrantes de ácidos biliares pueden unir otros medicamentos administrados simultáneamente, los pacientes deberán tomar fenofibrato 134 por lo menos 1 hora antes o 4 a 6 horas después de una resina de unión de ácido biliar para que no se impida su absorción.

Ciclosporina: Debido a que la ciclosporina puede producir nefrotoxicidad con disminuciones en la depuración de creatinina y aumentos en la creatinina sérica, y dado que la excreción renal es la principal ruta de eliminación de fibrates, incluyendo el fenofibrato, deberá considerarse la posibilidad de esta interacción. Los beneficios y riesgos de utilizar fenofibrato con inmunosupresores y otros agentes posiblemente



IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica



IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

nefrotóxicos deberá ser considerado cuidadosamente siendo aconsejable emplear la menor dosis efectiva posible.

Embarazo: Se ha demostrado que el fenofibrato es embriocida y teratogénico en ratas cuando se lo administra en dosis de 7 a 10 veces la dosis máxima recomendada en humanos y es embriocida en conejos cuando se lo administra hasta 9 veces la dosis máxima recomendada en humanos (sobre la base de mg/metros² de superficie corporal). No existen estudios adecuados y bien controlados con fenofibrato en mujeres embarazadas por lo cual su empleo en esta condición está desaconsejado. El fenofibrato deberá ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

Madres lactantes: El fenofibrato no deberá ser utilizado en madres lactantes.

Uso pediátrico: No ha sido establecida la seguridad y eficacia en los pacientes pediátricos por lo que se contraindica su empleo en los niños.

Uso geriátrico: Los fibratos se excretan esencialmente por el riñón y el riesgo de reacciones adversas a estos medicamentos puede ser mayor en pacientes con función renal disminuida. Debido a que es más probable que los pacientes ancianos tengan función renal disminuida deberá tenerse especial precaución en este grupo etario.

EFFECTOS ADVERSOS

Atorvastatin:

Atorvastatin generalmente es bien tolerado. Las reacciones adversas han sido usualmente leves a moderadas y pasajeras. En estudios clínicos controlados de 2502 pacientes, < 2% de pacientes debieron interrumpir el tratamiento debido a experiencias adversas atribuidas a Atorvastatin. Los fenómenos adversos más frecuentes que se consideran relacionados con Atorvastatin fueron constipación, flatulencias, dispepsia y dolor abdominal.

En el estudio Anglo - Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) que incluyó 10,305 participantes tratados con Atorvastatin 10 mg por día (n= 5,168) o placebo (n= 5,137), la seguridad y el perfil de tolerancia del grupo tratado con Atorvastatin fue comparable con la del grupo tratado con placebo durante un seguimiento promedio de 3,3 años.

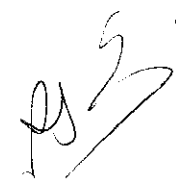
Reacciones clínicas adversas: Las experiencias adversas informadas en el 2% de los pacientes en estudios clínicos de Atorvastatin controlados contra placebo, sin reparar en la evaluación causal, se muestran en la Tabla 2.

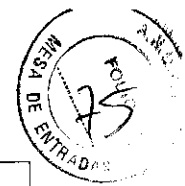
TABLA 2. Fenómenos adversos en estudios con placebo controlado (% de pacientes).

Sistema del Cuerpo/ Evento Adverso	Placebo N = 270	Atorvastatin 10 mg N = 863	Atorvastatin 20 mg N = 36	Atorvastatin 40 mg N = 79	Atorvastatin 80 mg N = 94
Cuerpo en General					
Infección	10.0	10.3	2.8	10.1	7.4
Dolor de cabeza	7.0	5.4	16.7	2.5	6.4
Lesión accidental	3.7	4.2	0.0	1.3	3.2
Gripe	1.9	2.2	0.0	2.5	3.2
Dolor abdominal	0.7	2.0	0.0	3.8	2.1
Dolor de espalda	3.0	2.8	0.0	3.8	1.1
Reacción alérgica	2.6	0.9	2.8	1.3	0.0
Astenia	1.9	2.2	0.0	3.8	0.0
Sistema Digestivo					
Constipación	1.8	2.1	0.0	2.5	1.1
Diarrea	1.5	2.7	0.0	3.8	5.3
Dispepsia	4.1	2.3	2.8	1.3	2.1
Flatulencias	3.3	2.1	2.8	1.3	1.1


 IVAX Argentina S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACEUTICA
 Directora Técnica


 IVAX Argentina S.A.
 ALFREDO WEBER
 Gerente General
 Apoderado





Sistema Respiratorio					
Sinusitis	2.6	2.8	0.0	2.5	0.4
Faringitis	1.5	2.5	0.0	1.3	2.1
Piel y Apéndices					
Rash	0.7	3.9	2.8	3.8	1.1
Sistema Musculoquelético					
Artralgia	1.5	2.0	0.0	5.1	0.0
Mialgia	1.1	3.2	5.6	1.3	0.0

Los siguientes fenómenos adversos fueron informados, independientemente de las evaluaciones de causalidad en pacientes tratados con Atorvastatin en ensayos clínicos. Los eventos escritos en letra cursiva aparecieron en el 2% de los pacientes y los eventos escritos con letra simple ocurrieron en < 2% de los pacientes.

Cuerpo en general: *dolor de pecho*, edema facial, fiebre, rigidez del cuello, malestar, reacción de fotosensibilidad, edema en general.

Sistema digestivo: *náuseas*, gastroenteritis, pruebas anormales de las funciones del hígado, colitis, vómito, gastritis, sequedad bucal, hemorragia rectal, esofagitis, eructos, glositis, úlceras en la boca, anorexia, aumento de apetito, estomatitis, cólico biliar, queilitis, úlcera duodenal, disfagia, enteritis, melena, hemorragia intestinal, úlcera estomacal, tenesmo, estomatitis ulcerosa, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática.

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

Sistema nervioso: *insomnio*, *mareos*, parestesia, somnolencia, amnesia, sueño anormal, libido disminuida, labilidad, falta de coordinación, neuropatía periférica, torticolis, parálisis facial, hipercinesia, depresión, hipoestesia, hipertonia.

Sistema musculoquelético: *artritis*, calambres en las piernas, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contractura tendinosa, miositis.

Piel y apéndices: prurito, dermatitis, alopecia, piel seca, sudor, acné, urticaria, eczema, seborrea, úlceras de piel.

Sistema urogenital: *Infección del tracto urinario*, alteración de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, cálculos renales, nocturia, epididimitis, enfermedad fibroquística, hemorragia vaginal, albuminuria, agrandamiento del pecho, metrorragia, nefritis, incontinencia urinaria, retención urinaria, urgencia urinaria, eyaculación anormal, hemorragia uterina.

Sentidos especiales: ambliopía, tinnitus, sequedad ocular, alteración de la refracción, hemorragia ocular, sordera, glaucoma, parosmia, pérdida del sabor, trastornos del sabor.

Sistema cardiovascular: palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, hipotensión postural, flebitis, arritmias, angina de pecho, hipertensión.


Alteraciones nutricionales y metabólicas: *edema periférico*, hiperglucemia, creatina fosfocinasa elevada, gota, aumento de peso, hipoglucemia.

Sistema hémico linfático: equimosis, anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, petequias.

Experiencia posterior a la comercialización

Fenofibrato

Los efectos adversos informados en el 2% o más de los pacientes que se trataron con fenofibrato durante ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo, sin importar la causalidad, se encuentran enumerados en la siguiente tabla. Los efectos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento en el 5% de los pacientes tratados con fenofibrato y en el 3% en los pacientes tratados con placebo. Las alteraciones en los exámenes de la función hepática fueron los efectos más frecuentes, causando la


 IVAX Argentina S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACEUTICA
 Directora Técnica


 IVAX Argentina S.A.
 ALFREDO WEBER
 Gerente General
 Apoderado

interrupción del tratamiento con fenofibrato en 1,6% de pacientes en ensayos a doble ciego.

SISTEMA ORGÁNICO	Fenofibrato* (N=439)	PLACEBO (N=365)
Efecto Adverso		
ORGANISMO COMO UN TODO		
Dolor abdominal	4,6%	4,4%
Dolor de espalda	3,4%	2,5%
Dolor de cabeza	3,2%	2,7%
Astenia	2,1%	3,0%
Síndrome gripal	2,1%	2,7%
APARATO DIGESTIVO		
Examen anormal de la función hepática	7,5%**	1,4%
Diarrea	2,3%	4,1%
Náuseas	2,3%	1,9%
Constipación	2,1%	1,4%
DESORDENES METABÓLICOS Y NUTRICIONALES		
Aumento de SPGT	3,0%	1,6%
Aumento de la Creatinaquinasa	3,0%	1,4%
Aumento de SGOT	3,4%**	0,5%
APARATO RESPIRATORIO		
Trastornos respiratorios	6,2%	5,5%
Rinitis	2,3%	1,1%

*Dosis equivalente a 200 mg de fenofibrato micronizado

**Significativamente diferente del placebo

SOBREDOSIFICACION

Atorvastatin

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

Fenofibrato

No existe tratamiento específico para la sobredosis con fenofibrato.

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. Debido a que el fenofibrato se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, no deberá considerarse la hemodiálisis. 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.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX

5334



PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos de ATORVASTATIN 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. 44278 y 47261
IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado



TEVA
Membro del Grupo Teva