



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

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-56850101-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-56850101-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

## MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., propietaria del Kit Multiempaque denominado HIPOSTEROL 10/134 – 20/134 – 40/134 / ATORVASTATINA – FENOFIBRATO, compuesto por la Especialidad Medicinal denominada LIPIBEC / ATORVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CALCICO) 10 mg – 20 mg – 40 mg; aprobado por Certificado N° 47.261; y la Especialidad Medicinal denominada MINUSLIP / FENOFIBRATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, FENOFIBRATO MICRONIZADO 134 mg; aprobado por Certificado N°44.278; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-105437248-APN-DERM#ANMAT ; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-105437346-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en los Certificados Nros.: 47.261 y 44.278, cuando los mismos se presenten acompañados de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-56850101-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.09.21 21:42:05 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.09.21 21:42:07 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**“HIPOSTEROL”**

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

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

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

**INDUSTRIA ARGENTINA**

**VENTA BAJO RECETA**

**FORMULA:**

***HIPOSTEROL® 10/134:***

Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatina (como Atorvastatina cálcico) 10 mg  
Excipientes: ludipress 127.6 mg , croscarmelosa sódica 6 mg, carbonato de calcio liviano 3 mg, estearato de magnesio 2 mg, hp opadry II 85F 28751 4.5 mg.

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

Cada cápsula contiene: Fenofibrato micronizado 134 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 52.09mg, almidón pregelatinizado 17.05 mg, polivinilpirrolidona reticulada 3.89 mg, lauril sulfato de sodio 18.0 mg, almidón glicolato de sodio 22.78 mg, fumaril estearato sódico 3.35 mg.

***HIPOSTEROL® 20/134:***

Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatina (como Atorvastatina cálcico) 20 mg  
Excipientes: ludipress 255.20 mg, croscarmelosa sódica 12 mg, carbonato de calcio liviano 6 mg, estearato de magnesio 4 mg, hp opadry II 85F 28751 9 mg.

Cada cápsula contiene: Fenofibrato micronizado 134 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 52.09 mg, almidón pregelatinizado 17.05 mg, polivinilpirrolidona reticulada 3.89 mg, lauril sulfato de sodio 18.0 mg, almidón glicolato de sodio 22.78 mg, fumaril estearato sódico 3.35 mg.

***HIPOSTEROL® 40/134:***

Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatina (como Atorvastatina cálcico) 40 mg

Excipientes: ludipress 510.42 mg, croscarmelosa sódica 24 mg, carbonato de calcio liviano 12 mg, estearato de magnesio 8 mg, hp opadry II 85F 28751 18 mg.

Cada cápsula contiene: Fenofibrato micronizado 134 mg  
Excipientes: lactosa monohidrato 52.09 mg, almidón pregelatinizado 17.05 mg, polivinilpirrolidona reticulada 3.89 mg, lauril sulfato de sodio 18.09 mg, almidón glicolato de sodio 22.78 mg, fumaril estearato sódico 3.35 mg.

#### **ACCION TERAPEUTICA:**

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

#### **INDICACIONES**

Hiposterol está indicado como complemento para dietas y otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, ejercicio, reducción de peso) en el tratamiento de la hiperlipidemia mixta en pacientes adultos con un alto riesgo cardiovascular para reducir los triglicéridos y aumentar el nivel de colesterol HDL cuando los valores de colesterol LDL se controlan suficientemente al recibir tratamiento con atorvastatina en monoterapia.

#### **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES**

##### **ACCION FARMACOLOGICA:**

Hiposterol contiene fenofibrato y atorvastatina, que tienen mecanismos de acción diferentes y efectos

aditivos en la reducción de los lípidos séricos. A continuación, se explican las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de los dos principios activos de Hiposterol.

**Atorvastatina**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes modificadores de los lípidos: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Código ATC: C10AA05

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 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.

En un estudio de dosis respuesta, 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 concuerdan con lo observado 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.

#### Fenofibrato

Grupo farmacoterapéutico: agentes hipolipemiantes/Reductores de las tasas de colesterol y triglicéridos / fibratos, Código ATC: C10AB05

El fenofibrato es un derivado del ácido fíbrico cuyo efecto sobre los lípidos en humanos se realiza mediante la activación del receptor de la actividad proliferativa de los peroxisomas, PPAR ("Peroxisome proliferator Activated Receptor type").

Gracias a la activación del PPAR, el fenofibrato hace aumentar la lipólisis y la eliminación de las partículas aterogénicas ricas en triglicéridos del plasma, activando la lipoproteína lipasa y reduciendo la producción de la apoproteína CIII. La activación del PPAR favorece también el aumento de la síntesis de apoproteínas AI y AII.

Ambos efectos del fenofibrato sobre las lipoproteínas conducen a la reducción de las fracciones de baja y muy baja densidad (VLDL y LDL) que contienen la apoproteína B y a un aumento de la fracción lipoproteínica de alta densidad (HDL) que contiene las apoproteínas AI y AII.

Además, mediante la modulación de la síntesis y del catabolismo de las VLDL, el fenofibrato aumenta el aclaramiento de las LDL, reduciendo los niveles de partículas pequeñas y densas de las LDL, que suelen estar elevados en los fenotipos de lipoproteínas aterogénicas, trastorno común en los pacientes con riesgo cardiovascular. Durante los ensayos clínicos llevados a cabo con fenofibrato, el nivel de colesterol total disminuyó entre el 20 y el 25%, el de los triglicéridos entre un 40 y un 55% y el del HDL-colesterol aumentó entre un 10 y un 30%.

En los pacientes hipercolesterolémicos, donde los niveles de LDL-colesterol disminuyeron entre un 20 y un 35%, el efecto global sobre el colesterol dio como resultado una disminución de los cocientes colesterol total / colesterol HDL, LDL-colesterol / HDL-colesterol, o Apo B / Apo AI, todos ellos indicadores del riesgo aterógeno.

Existen evidencias de que el tratamiento con fibratos puede reducir los episodios de cardiopatía coronaria pero no se ha demostrado que reduzca la mortalidad por cualquier causa en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular.

El estudio de lípidos ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) fue un estudio aleatorizado y controlado por placebo de 5518 enfermos de diabetes mellitus tipo 2 tratados con fenofibrato además de simvastatina. El tratamiento de fenofibrato más simvastatina no mostró ninguna diferencia significativa comparado con la monoterapia de simvastatina en los resultados primarios compuestos de infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal y muerte cardiovascular (índice de riesgo [HR] 0,92, 95% IC 0,79-1,08, p = 0,32;

reducción absoluta de riesgo: 0,74%). En el subgrupo previamente especificado de enfermos dislipidémicos, definidos como los pertenecientes al tercio inferior de HDL-C ( $\leq 34$  mg/dl ó 0,88 mmol/L) y el tercio superior de TG ( $\geq 204$  mg/dl ó 2,3 mmol/L) al inicio, el tratamiento de fenofibrato más simvastatina demostró una reducción relativa del 31% comparado con la monoterapia de simvastatina en el resultado primario compuesto (índice de riesgo [HR] 0,69, 95% IC 0,49-0,97,  $p = 0,03$  ; reducción de riesgo absoluto: 4,95%). En el análisis de otro subgrupo previamente especificado se identificó una interacción del tratamiento-por género estadísticamente significativa ( $p = 0,01$ ) que indica una posible ventaja de la politerapia en hombres ( $p = 0,037$ ) pero un riesgo potencialmente mayor en los resultados primarios en las mujeres tratadas con politerapia comparado con la monoterapia de simvastatina ( $p = 0,069$ ). Esto no se observó en el antedicho subgrupo de dislipidémicos pero tampoco hubo muestras claras de ventajas para las mujeres dislipidémicas tratadas con fenofibrato más simvastatina, y no se puede excluir un posible efecto nocivo en este subgrupo.

Los depósitos de colesterol extravasculares (xantomas tendinosos y tuberosos) pueden sufrir, bajo tratamiento con fenofibrato, una reducción importante e incluso una desaparición total.

Pacientes con elevados niveles de fibrinógeno tratados con fenofibrato presentaron una reducción significativa de este parámetro, igual que aquellos que tenían una elevada tasa de Lp(a). Otros marcadores de la inflamación como la Proteína C Reactiva disminuyeron con el tratamiento con fenofibrato.

El efecto uricosúrico del fenofibrato conduce a la reducción en un 25% aproximadamente del nivel de ácido úrico, reducción que puede beneficiar a los pacientes dislipidémicos con hiperuricemia.

Se ha demostrado un efecto antiagregante plaquetario del fenofibrato en animales, también en el hombre en el curso de un estudio clínico. Se manifiesta por una disminución de la agregación plaquetaria inducida por ADP, ácido araquidónico y epinefrina.

## **PROPIEDADES FARMACOCINETICAS**

### **Absorción:**

#### **Atorvastatina:**

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

Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina son menores (aproximadamente 30% para la Cmax y AUC) después de la administración vespertina comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del C – LDL es la misma

independientemente de la hora del día en que se administre el medicamento (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

**Fenofibrato:**

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

**Distribución:**

**Atorvastatina:**

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

**Fenofibrato:**

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

**Metabolismo:**

**Atorvastatina:**

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

**Eliminación:**

**Atorvastatina:**

Atorvastatina y sus metabolitos son eliminados principalmente en bilis después de su metabolismo hepático y/o extrahepático, sin embargo, la droga no parece sufrir recirculación enterohepática. La vida media de eliminación plasmática de Atorvastatina en el hombre es de aproximadamente 14 horas, pero la vida media de la actividad inhibitoria sobre HMG –

CoA reductasa es de 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos. Menos del 2% de una dosis de Atorvastatina se recupera en la orina después de la administración oral.

**Fenofibrato:**

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

**POSOLOGIA y FORMA DE ADMINISTRACION**

Antes de iniciar el tratamiento con Hiposterol, se deben descartar otras causas secundarias de dislipidemia y prescribir a los pacientes una dieta normalizada para reducir el colesterol y los triglicéridos, que deberán seguir durante todo el tratamiento.

**Posología**

La dosis recomendada es de un comprimido y una cápsula al día. Los pacientes deben mantener las restricciones dietéticas instauradas antes del tratamiento. La respuesta al tratamiento debe vigilarse mediante la determinación de los valores de lípidos séricos. El tratamiento con Hiposterol suele ir seguido de una rápida reducción de dichos valores, aunque, si en el plazo de tres meses no ha conseguido una respuesta suficiente, deberá suspenderse.

**Poblaciones especiales**

**Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad):**

No es necesario ajuste de dosis. Se recomienda la dosis normal de adulto, excepto en pacientes con disminución de la función renal hasta tasa de filtrado glomerular  $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  (ver Insuficiencia renal).

**Pacientes con insuficiencia renal:**

Si bien no es necesario un ajuste de la dosis para atorvastatina, no debe usarse fenofibrato en pacientes con insuficiencia renal grave, definida por una TFGe  $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ .

Para niveles de TFG entre 30 y 59  $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ , la dosis de fenofibrato no debe exceder los 100 mg de fenofibrato habitual o 67 mg de fenofibrato micronizado una vez al día.

La administración de fenofibrato se debe interrumpir si la TFGe disminuye de forma constante hasta  $<30\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$  durante el seguimiento.

**Pacientes con insuficiencia hepática:**

Hiposterol no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática.

**Población pediátrica: ( $< 18$  años de edad)** No se ha establecido la seguridad y eficacia de este producto en la población pediátrica.

**Forma de administración:** Vía oral.

Durante el tratamiento con atorvastatina más fenofibrato el paciente deberá realizar una dieta hipograsa estándar para disminuir el colesterol y los triglicéridos. Las dosis de atorvastatina más fenofibrato deberán ajustarse individualmente de acuerdo a las metas recomendadas para cada paciente en base a guías internacionales de tratamiento.

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

### **CONTRAINDICACIONES**

Debido a su contenido de atorvastatina, Hipostetol está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad a atorvastatina o a alguno de los excipientes de este medicamento
- en pacientes con enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad
- durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen medidas anticonceptivas adecuadas.
- en pacientes tratados con los antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir

Debido a su contenido de Fenofibrato, Hiposterol está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad al fenofibrato o a alguno de sus excipientes
- En pacientes con insuficiencia hepática (incluyendo cirrosis biliar y una anormalidad de la función hepática inexplicable persistente)
- En pacientes con enfermedad de la vesícula biliar conocida
- En pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>)
- En pacientes con pancreatitis aguda o crónica, con la excepción de pancreatitis aguda debida a hipertrigliceridemia severa.
- En pacientes con reacciones conocidas de fotosensibilidad o fototoxicidad durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.

### **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**

#### **Atorvastatina**

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

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Historia previa de toxicidad muscular con estatina o fibrato
- Historia previa de enfermedad hepática y / o cuando se consumen cantidades importantes de alcohol
- En personas de edad avanzada (edad > 70 años), la necesidad de tal medida debe ser considerada, de acuerdo con la presencia de otros factores predisponentes para rabdomiólisis



- Situaciones en las que se puede producir un aumento de los niveles plasmáticos, como interacciones medicamentosas (véase la sección "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.") y poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas.

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

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

Los niveles de CPK no deben ser medidos luego de realizar ejercicio intenso o en presencia de algún otro factor alternativo que signifique una dificultad en la interpretación de los resultados de dicho dosaje. En el caso de que los niveles de CPK están significativamente elevados (> 5 veces el LSN), la medición deberá repetirse entre 5 y 7 días después para confirmar el resultado

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

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

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

mg es incierto y el riesgo potencial de accidente cerebrovascular hemorrágico se debe considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento.

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

**Musculoesquelético:** Atorvastatina como otros inhibidores de la HMG-CoA puede en raras ocasiones afectar el músculo esquelético y causar mialgia, miositis y miopatía que puede progresar a rhabdomiólisis, una potencial condición con riesgo de vida caracterizada por una marcada elevación de los niveles de creatinquinasa (CPK) mayores a 10 veces el límite máximo normal, mioglobinemia y mioglobinuria pueden desencadenar fallo renal.

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

En pocos casos, se ha reportado que las estatinas indujeron *de novo* o agravaron una miastenia gravis o miastenia ocular pre existentes. Atorvastatina debería interrumpirse en caso de agravamiento de los síntomas. Se ha reportado recurrencia cuando se volvió a administrar la misma estatina o una diferente.

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

#### **Diabetes Mellitus**

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

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

### **Tratamiento concomitante con otros medicamentos:**

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

La atorvastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación. Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de Atorvastatina y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

#### **Población pediátrica**

No se ha establecido todavía la seguridad de atorvastatina sobre el desarrollo en la población pediátrica.

### **Fenofibrato**



#### Causas secundarias de hiperlipidemia

Las hipercolesterolemias secundarias causadas por diabetes mellitus de tipo 2 no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemia, trastorno obstructivo hepático o alcoholismo, deben ser adecuadamente tratadas antes de considerar el tratamiento con fenofibrato. Se pueden observar hipercolesterolemias secundarias relacionadas al tratamiento farmacológico con diuréticos,  $\beta$ -bloqueantes, estrógenos, progestágenos, anticonceptivos orales combinados, inmunosupresores e inhibidores de la proteasa. En estos casos es preciso determinar si su hiperlipidemia es primaria o secundaria (los eventuales altos niveles lipídicos pueden ser causados por estos medicamentos)

#### Función hepática

Al igual que con otros hipolipemiantes, se han reportado aumentos en los niveles de transaminasas en algunos pacientes. En la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios, leves y asintomáticos. Se recomienda monitorizar los niveles de transaminasa cada 3 meses durante los primeros 12 meses de tratamiento. Se debe prestar atención a los pacientes que desarrollen incrementos de los niveles de transaminasa y el tratamiento debe discontinuarse si los niveles de ASAT (SGOT) y ALAT (SGPT) aumentan más de tres veces sobre el límite superior del valor normal. Si se producen síntomas indicativos de hepatitis (p.e. ictericia, prurito), y el diagnóstico es confirmado por las pruebas de laboratorio, se debe interrumpir el tratamiento con fenofibrato.

#### Páncreas

Se ha observado la aparición de pancreatitis en pacientes en tratamiento con fenofibrato (ver Contraindicaciones y Reacciones Adversas). Este acontecimiento puede ser el resultado de una falta de eficacia en pacientes con una hipertrigliceridemia grave, de un efecto directo del fármaco, o de un fenómeno secundario en el cual interviene la formación de cálculos biliares o sedimentos con obstrucción del conducto biliar común.

#### Músculo

Se han notificado casos de toxicidad muscular, incluyendo raramente casos de rabdomiólisis, en pacientes con tratamiento con fibratos y otros hipolipemiantes, con o sin insuficiencia renal. La incidencia de estos trastornos aumenta en caso de hipoalbuminemia e insuficiencia renal previa.

El riesgo de desarrollar rabdomiólisis puede aumentar en pacientes predispuestos a miopatías y/o rabdomiólisis, incluyendo a mayores de 70 años, historial personal o familiar de trastornos musculares hereditarios, insuficiencia renal, hipotiroidismo y a los que ingieren grandes cantidades de alcohol. Deberá tenerse especial precaución con estos pacientes y sopesar cuidadosamente la relación entre los posibles beneficios y los riesgos de la terapia con fenofibrato.

Se sospechará toxicidad muscular en pacientes que presenten mialgia difusa, miositis, calambres musculares, debilidad muscular y/o elevaciones marcadas de CPK (superiores a 5 veces el valor normal). En tales casos, se suspenderá el tratamiento con fenofibrato.

El riesgo de toxicidad muscular puede aumentar cuando el medicamento se administra en asociación con otros fibratos o con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, especialmente en caso de existir trastornos musculares anteriores. En consecuencia, la co-prescripción de fenofibrato con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros fibratos deberá reservarse a

aquellos pacientes que presenten una grave dislipidemia asociada a un alto riesgo cardiovascular pero sin antecedentes de afecciones musculares y con un control estricto de la toxicidad muscular potencial.

#### Función renal

Fenofibrato está contraindicado en insuficiencia renal (Ver Contraindicaciones).

Fenofibrato debe utilizarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada de 30 a 59 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (Ver Posología)

Se han reportado aumentos reversibles en los niveles de creatinina sérica en pacientes que recibieron monoterapia con fenofibrato o coadministrado con estatinas. Los aumentos del nivel de creatinina sérica se mantuvieron generalmente estables en el tiempo, no hay evidencias de los aumentos continuados de la creatinina sérica con la terapia a largo plazo y tienden a volver al nivel basal después de la interrupción del tratamiento.

Durante los ensayos clínicos, el 10% de los pacientes tenían un aumento de la creatinina por encima de 30 mmol / L del valor basal con la administración conjunta de fenofibrato combinado con simvastatina, frente al 4,4% con la administración de estatinas en monoterapia. El 0,3% de los pacientes con tratamiento combinado tuvo aumentos clínicamente relevantes de la creatinina a los valores > 200 mmol / L.

El tratamiento debe ser interrumpido cuando el nivel de creatinina es de 50% por encima del límite superior normal. Se recomienda monitorizar los niveles de creatinina durante los 3 primeros meses del tratamiento y periódicamente a partir de entonces.

#### Excipiente(s)

##### Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

##### Atorvastatina

##### 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 la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) 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 la 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 ezetimibe.

#### Inhibidores de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina (ver Tabla 1 y la información específica a continuación). 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 (por ejemplo, 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 la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver Tabla 1). 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 la 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 la CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

#### Inductores de la 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 la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), no 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.

#### Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco

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 fueron inferiores (aproximadamente un 25%) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los fármacos se administraron por separado.

#### Ácido fusídico

El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiolisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de Atorvastatina se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico..

#### Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes (Ver Tabla 2)

##### Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentaron 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

En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con Warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina 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.

#### *Población pediátrica:*

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

Tabla 1

Medicamento administrado concomitantemente y regimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio en el AUC&	Recomendación clínica #
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días del 14 al 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	↑ 9,4 veces	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.
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg OD durante 28 días	↑ 8,7 veces	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.
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg OD durante 4 días	↑ 5,9 veces	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.
Claritromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg OD durante 8 días	↑ 4,4 veces	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID los días 5-7, aumentar a 400 mg BID el día 8), días 5-18, 30 min	40 mg OD durante 4 días	↑ 3,9 veces	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis

después de la dosis de atorvastatina			de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg OD durante 4 días	↑ 3,3 veces	
Itraconazol 200 mg OD, 4 días	40 mg SD	↑ 3,3 veces	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 4 días	↑ 2,5 veces	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg OD durante 28 días	↑ 1,7 veces <sup>^</sup>	Sin recomendación específica
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	10 mg OD durante 7 días	8,3	La administración concomitante con medicamentos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 días	10 mg SD	1,95	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir.
Jugo de pomelo, 240 ml OD*	40 mg, SD	↑ 37%	No se recomienda la administración concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 OD, 28 días	40 mg, SD	↑ 51%	Tras el inicio o después de un ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda la

			adecuada monitorización clínica de estos pacientes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	10 mg, SD	↑ 33%^	Se recomienda la dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, SD	↑ 18%	Sin recomendación específica
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg OD durante 4 semanas	↓ menos del 1%^	Sin recomendación específica
Suspensión antiácida de hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml QID, 2 semanas	10 mg OD durante 4 semanas	↓ 35%^	Sin recomendación específica
Efavirenz 600 mg OD, 14 días	10 mg durante 3 días	↓ 41%	Sin recomendación específica
Rifampina 600 mg OD, 7 días (administración concomitante)	40 mg SD	↑ 30%	Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampina, con monitorización clínica.
Rifampina 600 mg OD, 5 días (dosis separadas)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40mg SD	↑ 35%	Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.



& Los datos indicados como un cambio de x-veces representan la relación simple entre la administración concomitante y atorvastatina sola (es decir, 1-vez = sin cambio). Los datos dados como % representan el % de diferencia frente a atorvastatina sola (es decir, 0% = sin cambio).

# Ver la significación clínica en las secciones Advertencias y Precauciones e Interacciones.

\* Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos metabolizados por el CYP3A4. La ingesta de un vaso de 240 ml de zumo 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 la fracción activa (atorvastatina y metabolitos).

^ Actividad total equivalente de atorvastatina

Aumento indicado como “↑”, reducción como “↓”

OD = una vez al día; SD = dosis única; BID = dos veces al día; QID = cuatro veces al día

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

Atorvastatina y regimen posológico	Medicamentos administrados concomitantemente		
	Medicamento/Dosis (mg)	Cambio en AUC&	Recomendación clínica
80 mg OD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg OD, 20 días	↑ 15%	Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.
40 mg OD durante 22 días	Anticonceptivos orales OD, 2 meses - noretindrona 1 mg - etinil estradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Sin recomendación específica.
80 mg OD durante 15 días	* Fenazona, 600 mg SD	↑ 3%	Sin recomendación específica.

& Los datos dados como % representan el % de diferencia frente a atorvastatina sola (es decir, 0% = sin cambio).

\* La administración concomitante de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona mostró pocos efectos o efectos indetectables sobre el aclaramiento de fenazona.

Aumento indicado como “↑”, reducción como “↓”

OD = una vez al día; SD = dosis única

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



## **Fenofibrato**

### **Anticoagulantes orales:**

El fenofibrato potencia el efecto de los anticoagulantes orales y puede incrementar el riesgo de hemorragia. En pacientes que están recibiendo terapia anticoagulante, la dosis de anticoagulante deberá ser reducida un tercio al comienzo del tratamiento y después si es necesario ajustarla gradualmente en función de los controles INR (International Normalised Ratio).

### **Ciclosporina**

Se han observado algunos casos graves reversibles de deterioro de la función renal, durante el tratamiento concomitante de fenofibrato y ciclosporina. Se controlará pues con especial atención la función renal de estos pacientes y se suspenderá el tratamiento con fenofibrato en caso de grave alteración de los parámetros biológicos.

### **Inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros fibratos**

El riesgo de toxicidad muscular grave aumenta cuando el fenofibrato es utilizado en asociación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa o con otros fibratos. Esta asociación terapéutica debe utilizarse con precaución y se vigilará atentamente cualquier signo de toxicidad muscular (ver Advertencias y Precauciones de uso)

### **Glitazonas**

Se han comunicado casos de reducción paradójica reversible de colesterol HDL durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por lo tanto, se recomienda monitorizar el colesterol HDL si se añade uno de estos tratamientos al otro e interrumpir el tratamiento si el colesterol HDL es demasiado bajo.

### **Enzimas del P450 citocromo**

Estudios in vitro con microsomas de hígado humano indican que tanto el fenofibrato como el ácido fenofibrato no son inhibidores del citocromo (CYP) P 450 isoformas CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 o CYP1A2. Son inhibidores con baja intensidad del CYP2C19 y del CYP2A6, inhibidores con baja a moderada intensidad del CYP2C9 a concentraciones terapéuticas.

Los pacientes a los que se administró conjuntamente fenofibrato y medicamentos con un estrecho índice terapéutico metabolizados por CYP2C19, CYP2A6, y en especial CYP2C9 deberían controlarse estrechamente y, si fuera necesario, se recomienda ajustar la dosis de estos medicamentos.

## **Fertilidad, embarazo y Lactancia**

### **Atorvastatina**

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

embarazadas, mujeres que busquen un embarazo o se sospeche que lo estén. El tratamiento con Atorvastatina debe suspenderse durante la duración del embarazo o hasta que este determinado que no está embarazada (ver CONTRAINDICACIONES).

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

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

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

#### **Fenofibrato**

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

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

#### **Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad:**

**Atorvastatina:** En un estudio carcinogénico de 2 años en ratas con niveles de dosis de 10, 30 y 100 mg/kg diarios, 2 tumores aislados se encontraron en los músculos de hembras tratadas con altas dosis: en una había un rhabdomyosarcoma y en la otra, había un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor plasmático AUC (0 - 24) de aproximadamente 16 veces la exposición media de la droga en el plasma en el hombre después de una dosis oral de 80 mg. Un estudio carcinogénico de 2 años en ratones a los que se les administraron 100, 200 o 400 mg/kg diarios dieron como resultado un aumento significativo en los adenomas del hígado en machos con dosis elevadas y carcinomas en el hígado en hembras con dosis elevadas. Estos descubrimientos aparecieron en valores plasmáticos AUC (0 - 24) de aproximadamente 6 veces la exposición media de la droga en el plasma en el hombre después de una dosis oral de 80 mg. In vitro, Atorvastatina no fue ni mutagénico ni clastogénico en los tests siguientes con o sin activación metabólica: el Test Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*; el test HGPRT a continuación del test de mutación en células de pulmón de hamsters chinos y el test de aberraciones cromosómicas en células de pulmón de hamsters chinos. Atorvastatina dio un resultado negativo en el test in vivo de micronúcleos en ratón.

Los estudios en ratas realizados con dosis de hasta 175 mg/kg (15 veces la exposición humana) no produjeron cambios en la fertilidad. Hubo aplasia y aspermia en el epidídimo en 2 de 10 ratas tratadas con 100 mg/kg diarios de Atorvastatina durante 3 meses (16 veces la AUC en el hombre con la dosis de 80 mg); los resultados en el testículo fueron significativamente más bajos con 30 y 100 mg/kg y el resultado epididimal fue más bajo con 100 mg/kg. Las ratas macho a las que se les dio 100 mg/kg diarios durante 11 semanas previas al apareamiento, habían disminuido la motilidad del esperma, la concentración de espermátides y habían aumentado el esperma anormal. Atorvastatina no causó efectos adversos en los parámetros del semen, o sobre la histopatología de los órganos reproductores en perros que recibieron dosis de 10, 40 o 120 mg/kg durante dos años.

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

**Conducción y uso de máquinas:**

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

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

**EFFECTOS ADVERSOS**

**Atorvastatina:**

**Resumen del perfil de seguridad**

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

**Lista de las reacciones adversas**

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

Infecciones

Frecuentes: nasofaringitis

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Raro: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Reacciones alérgicas

Muy raras: anafilaxia

Trastornos metabólicos y nutricionales

Frecuentes: hiperglucemia

Poco frecuentes: hipoglucemia, aumento de peso, anorexia

Desórdenes psiquiátricos

Poco frecuentes: pesadillas, insomnio

#### Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza

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

Raras: neuropatía periférica

Frecuencia no conocida: Miastenia grave

#### Trastornos oculares

Poco frecuentes: visión borrosa

Raros: alteraciones visuales

Frecuencia no conocida: Miastenia ocular

#### Trastornos otorrinolaringológicos.

Frecuentes: Dolor faringolaríngeo, epistaxis

Poco frecuentes: tinnitus

Muy raros: pérdida de la audición

#### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: constipación, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea

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

#### Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: hepatitis

Raras: colestasis

Muy raras: insuficiencia hepática

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: urticaria, rash cutáneo, prurito, alopecia

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

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

Poco frecuentes: dolor de cuello, fatiga muscular

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

Muy rara: síndrome tipo lupus

Frecuencia no conocida: miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES")

#### Del aparato reproductor y trastornos mamarios

Muy raras: ginecomastia

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

#### Laboratorio

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

Poco frecuente: Orina: glóbulos blancos

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

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

Los siguientes eventos adversos han sido reportados con algunas estatinas:

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

Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (el ayuno de glucosa en sangre  $\geq 5.6$  mmol / L, IMC > 30 kg / m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, la historia de la hipertensión).

#### **Población pediátrica**

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

Se han reportado los siguientes efectos adversos:

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

#### **Fenofibrato**

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

#### Desordenes de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Disminución de la hemoglobina y los leucocitos.

#### Desordenes del oído y del laberinto:

Comunes: Vértigo.

Desordenes vasculares:

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

Desordenes gastrointestinales:

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

Poco frecuentes: Pancreatitis.

Desordenes hepatobiliares:

Poco frecuentes: Elevación de las transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatitis, cálculos biliares.

Desordenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

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

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

Desordenes del sistema nervioso:

Común: Cefaleas.

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

Desordenes de la piel y del tejido subcutáneo:

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

Raras: Alopecia.

Desordenes renales y urinarios:

Raros: Aumento de la creatinina sérica y urea.

Desordenes generales y del sitio de administración:

Muy raras: Astenia sexual.

Otros:

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite una supervisión continua de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de [Safety.Argentina@teva.com.ar](mailto:Safety.Argentina@teva.com.ar). También pueden comunicarse con el Sistema Nacional de



Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

## **SOBREDOSIFICACION**

### **Atorvastatina**

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

### **Fenofibrato**

Aún no se han reportado casos en los que se haya producido sobredosis no tratada.

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

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

## **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:**

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

## **PRESENTACIONES:**

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificados Nros. y 47.261 y 44.278

IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.





## **MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Fecha de última revisión:

[LOGO]



**anmat**  
COLOMBO Rosana Beatriz  
CUIL 27184764712





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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-56850101- IVAX - Prospecto - Multiempaque

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.09.07 17:45:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.09.07 17:45:06 -03:00

## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **“HIPOSTEROL”**

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

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

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

**INDUSTRIA ARGENTINA**

**VENTA BAJO RECETA**

#### **FORMULA:**

##### **HIPOSTEROL® 10/134:**

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

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

Cada cápsula contiene: Fenofibrato micronizado 134 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona reticulada, lauril sulfato de sodio, almidón glicolato de sodio, fumaril estearato sódico c.s.

##### **HIPOSTEROL® 20/134:**

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

Cada cápsula contiene: Fenofibrato micronizado 134 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona reticulada, lauril sulfato de sodio, almidón glicolato de sodio, fumaril estearato sódico c.s.

##### **HIPOSTEROL® 40/134:**

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

Cada cápsula contiene: Fenofibrato micronizado 134 mg



Excipientes: lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona reticulada, lauril sulfato de sodio, almidón glicolato de sodio, fumaril estearato sódico c.s.

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

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

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

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

### **¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?**

Hiposterol contiene dos principios activos: Atorvastatina y fenofibrato. Ambos son fármacos modificadores del colesterol/lípidos.

Hiposterol se utiliza en combinación con una dieta pobre en grasas en adultos

- Para reducir las cifras de colesterol «malo» (colesterol LDL). Lo consigue reduciendo las concentraciones en la sangre del colesterol total y de unas sustancias grasas llamadas triglicéridos.

- Para aumentar las cifras de colesterol «bueno» (colesterol HDL).

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

#### **¿Quiénes no deben tomar HIPOSTEROL®?**

No debe utilizar este medicamento:

- Si es alérgico o hipersensible a cualquier componente de estos medicamentos.
- Si sufre enfermedad grave del hígado o riñón o de la vesícula biliar.
- Si tiene o ha tenido alguna enfermedad que afecte al hígado.
- Si tiene o ha tenido resultados anómalos injustificados en los test sanguíneos de función hepática.
- Pacientes con anormalidad persistente de la función hepática y en pacientes con litiasis biliar preexistente.
- Si está embarazada o amamantando.
- Si es una mujer en edad fértil y no utiliza medidas anticonceptivas adecuadas
- Si usa la combinación de glecaprevir/pibrentasvir para el tratamiento de la hepatitis C.
- Si posee intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa. Este medicamento contiene lactosa, consulte a su médico antes de tomarlo
- En niños menores de 18 años.
- Mientras tome otros medicamentos (tales como otros fibratos o un medicamento antiinflamatorio llamado ketoprofeno)

- Si ha tenido una reacción alérgica o lesión cutánea causada por la luz solar o por la luz UV.
- Si padece pancreatitis (inflamación del páncreas que provoca dolor abdominal) no causada por altos niveles de grasa en sangre

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

Informe a su médico:

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

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

### **¿Puedo tomar HIPOSTEROL® con otros medicamentos?**

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

Tomar HIPOSTEROL® con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

- Anticoagulantes orales (por ej: warfarina)
- Perhexilina

- Medicamentos utilizados para modificar el funcionamiento de su sistema inmunológico, por ejemplo ciclosporina.
- Ciertos antibióticos o medicamentos antifúngicos, por ejemplo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol, posaconazol, rifampicina, ácido fusídico. (Si tiene que tomar ácido fusídico oral para tratar una infección bacteriana tendrá que dejar de usar este medicamento. Su médico le indicará cuándo podrá reiniciar el tratamiento con Hiposterol. El uso de Atorvastatina con ácido fusídico puede producir debilidad muscular, sensibilidad o dolor (rabdomiólisis)).
- 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 cardiaco, por ejemplo, digoxina, verapamilo, amiodarona.
- Medicamentos utilizados en el tratamiento del SIDA, por ejemplo, ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, combinación de tripanavir/ritonavir, etc.
- Algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de hepatitis C, como telaprevir.
- Otros medicamentos que se sabe que interactúan con Atorvastatina incluyen ezetimiba (que reduce el colesterol), warfarina (que reduce la coagulación sanguínea), anticonceptivos orales, estiripentol (anticonvulsivo para tratar la epilepsia), cimetidina (utilizada para el ardor de estómago y úlcera péptica), fenazona (un analgésico), colchicina (usado para el tratamiento de la gota), antiácidos (productos para la indigestión que contienen aluminio o magnesio).
- Medicamentos obtenidos sin receta médica: hierba de San Juan.
- Algunos medicamentos empleados para el tratamiento de la hepatitis C, como telaprevir, boceprevir y la combinación de elbasvir/grazoprevir
  
- Otros medicamentos usados para controlar los niveles de grasas en sangre (como estatinas o fibratos). Esto se debe a que al tomar otra estatina u otro fibrato al mismo tiempo que Hiposterol puede aumentar el riesgo de problemas musculares
  
- Un tipo de medicamentos para tratar la diabetes (tales como rosiglitazona o pioglitazona)

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

### **Toma de Hiposterol con alimentos, bebidas y alcohol**

Ver sección **¿CÓMO DEBO TOMAR Hiposterol?** para las instrucciones de cómo tomar este medicamento. Por favor tenga en cuenta lo siguiente:

*Jugo de pomelo* 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 la atorvastatina.

#### *Alcohol*

Evite beber mucho alcohol mientras toma este medicamento.

#### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en período de lactancia, piensa que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

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

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

#### **Conducción y uso de máquinas**

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.

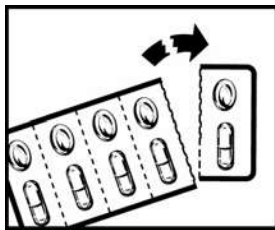
#### **Hiposterol contiene lactosa.**

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

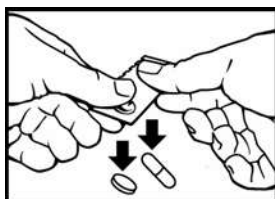
### **¿CÓMO DEBO TOMAR HIPOSTEROL®?**

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

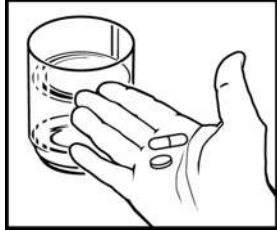
1. Corte el blister de aluminio por la línea troquelada. Cada sector contiene la dosis diaria recomendada de HIPOSTEROL.



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



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



#### **¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?**

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

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

#### **Si interrumpe el tratamiento:**

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

#### **¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?**

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

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

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

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

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

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



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

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

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

Por su contenido de atorvastatina:

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

**Raros:** pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes:

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 o rotura o cambio de color de la orina a rojo-marrón y especialmente, si al mismo tiempo tiene malestar o tiene fiebre alta, puede ser debida a una rotura anormal de los músculos que puede ser mortal y causar problemas en los riñones.

**Muy raros:** pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes:

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 tipo lupus (incluyendo erupción, trastornos articulares y efectos en las células sanguíneas).

### **Otros posibles efectos adversos debidos a atorvastatina:**

*Efectos adversos frecuentes* (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) incluyen:

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 creatina quinasa 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



*Efectos adversos poco frecuentes* (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes) incluyen:

- 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)
- 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, habones, 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

*Efectos adversos raros* (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes) incluyen:

- alteraciones en la vista
- hemorragias o moratones no esperados
- colestasis (condición en la cual el flujo normal de la bilis desde el hígado hasta la vesícula biliar y los intestinos se ve afectado)
- lesión en el tendón

*Efectos adversos muy raros* (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes) incluyen:

- 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 y mujeres).

*Frecuencia no conocida* (no se puede estimar la frecuencia 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.

Por su contenido de Fenofibrato:

En algunos pacientes se presentan molestias digestivas u otras alteraciones gastrointestinales,



así como dolores musculares, aumento de las enzimas hepáticas (transaminasas) y reacciones alérgicas en la piel.

**Los efectos adversos más severos incluyen:**

- Trastornos de la sangre y del aparato circulatorio.
- Aumento de enzimas hepáticas.
- Dolores, calambres o debilidad muscular.

**Los efectos indeseados más frecuentes pueden incluir:**

- Vértigo, náuseas, vómitos, gases, dolor de panza, diarrea.
- Dolor de cabeza.
- Reacciones alérgicas en la piel.

Comunicación de efectos adversos

Si experimentás cualquier posible efecto adverso, ya sea que aparezca o no en el prospecto, consultá a tu médico.

Te alentamos a comunicar las reacciones adversas al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de [Safety.Argentina@teva.com.ar](mailto:Safety.Argentina@teva.com.ar). También, podés comunicarte con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

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

**¿CÓMO DEBO CONSERVAR HIPOSTEROL®?**

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

**PRESENTACIONES**

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

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

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Fecha de última revisión:

[LOGO]



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-56850101- IVAX - inf pacientes - Multiempaque.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.09.07 17:45:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.09.07 17:45:17 -03:00