



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-69163139-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-69163139-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 SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LIPIBEC / ATORVASTATINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CÁLCICA) 10 mg, 20 mg y 40 mg; aprobada por Certificado N° 47261.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

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

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LIPIBEC / ATORVASTATINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ATORVASTATINA (COMO ATORVASTATINA CÁLCICA) 10 mg, 20 mg y 40 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-104234083-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-104234163-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47261, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole

entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-69163139-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.09.21 21:42:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.21 21:42:13 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

**LIPIBEC
ATORVASTATINA**

Comprimidos recubiertos 10, 20 y 40 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FORMULAS:

Cada comprimido recubierto contiene:

LIPIBEC 10 mg: Atorvastatina (como Atorvastatina cálcico) 10 mg

LIPIBEC 20 mg: Atorvastatina (como Atorvastatina cálcico) 20 mg

LIPIBEC 40 mg: Atorvastatina (como Atorvastatina cálcico) 40 mg

Excipientes: ludipress (contiene lactosa, povidona y crospovidona), croscarmelosa sódica, carbonato de calcio liviano, estearato de magnesio, hp opadry II 85F 28751 c.s.

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

ACCION TERAPEUTICA:

Hipocolesterolemiante.

Código ATC: C10AA05

INDICACIONES

Prevención Primaria y Secundaria de Enfermedades Cardiovasculares

En pacientes adultos con enfermedad coronaria, o sin evidencias de la misma pero con múltiples factores de riesgo para la misma tales como edad, tabaquismo, hipertensión, bajo HDL colesterol o historia familiar de enfermedad coronaria temprana, Atorvastatina está indicada para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina

En pacientes diabéticos tipo II y sin evidencias clínicas de enfermedad coronaria, pero con múltiples factores de riesgo tales como retinopatía, albuminuria, tabaquismo o hipertensión, Atorvastatina está indicado para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares

Hipercolesterolemia

Atorvastatina está indicado:

1. Como tratamiento adyuvante a la dieta para disminuir los niveles elevados de colesterol total, LDL colesterol, apobetalipoproteínas, y triglicéridos, así como para incrementar HDL colesterol en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no-familiar) y en la dislipemia mixta (tipos Fredrickson IIa y IIb).
2. Está indicado en el tratamiento coadyuvante de la dieta en la hipertrigliceridemia presente en la dislipidemia tipo IV de Fredrickson.
3. Atorvastatina está indicado para el tratamiento de la disbetalipoproteinemia primaria (Fredrickson tipo III) que no responda adecuadamente a la dieta.

4. Atorvastatina también está indicado en la reducción del colesterol total y del LDL-colesterol en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como adyuvante a otros tratamientos hipocolesterolemiantes (ej.: aféresis de LDL) o en caso de no disponer de estos tratamientos.
5. Como tratamiento adyuvante de la dieta para reducir el colesterol total, el LDL-C y apobetalipoproteínas en jóvenes y mujeres luego de la menarca, de 10 a 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigota si después de un adecuado intento con la indicación de dieta los niveles de LDL-C son los siguientes:
 - a. LDL-C permanece mayor o igual a 190 mg/dl o
 - b. LDL-C permanece mayor o igual a 160 mg/dl y:
 - Existe un antecedente familiar de enfermedad cardiovascular prematura o
 - Existen dos o más factores de riesgo cardiovascular presentes en el paciente pediátrico.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción Farmacológica

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

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

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

Farmacodinamia

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

Farmacocinética

Absorción: 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 Posología / Dosificación - Modo de administración).

Distribución: 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, Embarazo y Lactancia y Precauciones: Mujeres en período de lactancia).

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 Precauciones, Interacciones de la droga). En animales, el ortohidroxi metabolito es posteriormente glucuronizado.

Eliminación: 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 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.

POSOLOGIA / DOSIFICACION

El paciente debe realizar una dieta estándar para disminuir el colesterol antes de recibir Atorvastatina y deberá continuarla durante el tratamiento con Atorvastatina.

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

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

Administración concomitante con otros medicamentos

En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no superará los 20 mg/día (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

La mayoría de los pacientes se controlan con Lipibec 10 mg administrado una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con Lipibec 10 mg al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis



puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con un secuestrante de ácidos biliares.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Sólo se dispone de datos limitados.

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

Prevención de la enfermedad cardiovascular

En los estudios en prevención primaria la dosis fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO**).

Insuficiencia hepática

Atorvastatina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO**). Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Uso en pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

Hipercolesterolemia:

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

La dosis inicial recomendada de atorvastatina, en pacientes a partir de los 10 años, es de 10 mg al día, con ajuste de dosis hasta 20 mg al día. El ajuste de la dosis se debe realizar de acuerdo con la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos. Es limitada la información de seguridad para pacientes pediátricos tratados con dosis superiores a 20 mg, correspondiente a aproximadamente 0,5 mg/kg.

Se dispone de escasa experiencia en niños entre 6-10 años. Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes menores de 10 años.

Para esta población pueden ser más adecuadas otras formas farmacéuticas/dosis.

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Atorvastatina o a alguno de sus excipientes.

Contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o elevación persistente e inexplicable de las transaminasas séricas que exceden 3 veces el límite máximo normal.

Contraindicado durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil con potencial de embarazo que no usen un método anticonceptivo apropiado.

Si la paciente queda embarazada mientras está tomando esta droga, la terapia debe interrumpirse y se le debe informar a la paciente sobre los riesgos potenciales que corre el feto. Contraindicado en pacientes tratados con los antivirales contra la hepatitis C (glecaprevir/pibresntasvir)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

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

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

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

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

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

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

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

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

hemorrágico previo o infarto lacunar al inicio del estudio. Para los pacientes con ACV hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance de riesgos y beneficios de Atorvastatina 80 mg es incierto y el riesgo potencial de accidente cerebrovascular hemorrágico se debe considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento.

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

Musculoesquelético: Atorvastatina como otros inhibidores de la HMG-CoA puede en raras ocasiones afectar el músculo esquelético y causar mialgia, miositis y miopatía que puede progresar a 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 preexistentes. Lipibec 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 "Reacciones adversas"). La presentación clínica puede incluir disnea, tos no productiva y deterioro general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, la terapia con estatinas debe interrumpirse.

Diabetes Mellitus

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

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

Tratamiento concomitante con otros medicamentos:

El riesgo de rhabdomiólisis 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 fibrótico, 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.

Lipibec 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 rhabdmiolisis (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 Lipibec 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 (ver Reacciones Adversas).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 fibrico 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), 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 rhabdmiolisis. 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 rhabdmiolisis 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 rhabdmiolisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de Lipibec se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico..

Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes

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	
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	
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 después de la dosis de atorvastatina	40 mg OD durante 4 días	↑ 3,9 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
Darunavir 300 mg	10 mg OD durante 4	↑ 3,3 veces	

BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días	días		atorvastatina superiores a 40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
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 [^]	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

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 rhabdomioma 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.

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 contraindicada durante la lactancia.

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Atorvastatina tiene un efecto insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

REACCIONES ADVERSAS

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 raras ($\leq 1 / 10.000$).

Infecciones

Frecuentes: nasofaringitis

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Raro: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Reacciones alérgicas

Muy raras: anafilaxia

Trastornos metabólicos y nutricionales

Frecuentes: hiperglucemia

Poco frecuentes: hipoglucemia, aumento de peso, anorexia

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 hepato biliares

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 bullosa 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 especiales de empleo")

Del aparato reproductor y trastornos mamarios

Muy raras: ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Laboratorio

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

Infrecuente: Orina: glóbulos blancos

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

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

Los siguientes eventos adversos han sido reportados con algunas estatinas:

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

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

Población pediátrica

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

Se han reportado los siguientes efectos adversos:

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

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.

También pueden comunicarse con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia>.

COLOMBO
Rosana
Beatriz

Digitally signed by COLOMBO
Rosana Beatriz
DN: serialNumber=CUIL,
27184764712, c=AR,
cn=COLOMBO Rosana Beatriz
Date: 2023.07.13 09:06:50
-03'00'



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

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

PRESENTACIONES

LIPIBEC 10 mg y 20 mg: envases conteniendo 15, 30, 60,100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos (siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo).

LIPIBEC 40 mg: envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos (siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo).

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.261

IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Informes: Dpto. Médico (0800-6663342).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:

[LOGO]

COLOMBO
Rosana
Beatriz

Digitally signed by COLOMBO
Rosana Beatriz
DN: serialNumber=CUIL
27184764712, c=AR,
cn=COLOMBO Rosana Beatriz
Date: 2023.07.13 09:07:05
-03'00'



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-69163139 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.09.05 18:38:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.09.05 18:38:18 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LIPIBEC ATORVASTATINA

Comprimidos recubiertos 10, 20 y 40 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FORMULAS:

Cada comprimido recubierto contiene:

LIPIBEC 10 mg: Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica) 10 mg

LIPIBEC 20 mg: Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica) 20 mg

LIPIBEC 40 mg: Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica) 40 mg

Excipientes: ludipress (contiene lactosa, povidona y crospovidona), croscarmelosa sódica, carbonato de calcio liviano, estearato de magnesio, hp opadry II 85F 28751 c.s.

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

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.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Atorvastatina pertenece al grupo de medicamentos que reducen el colesterol llamados estatinas (inhibidores de HMG-CoA reductasa).

Atorvastatina está indicado como terapia adjunta a una dieta para:

- reducir los niveles sanguíneos elevados de colesterol LDL (colesterol "malo").
- aumentar los niveles sanguíneos de colesterol HDL (colesterol "bueno").
- disminuir los niveles sanguíneos elevados de Triglicéridos.
- disminuir los depósitos de grasa (placas) en las paredes de los vasos sanguíneos.

Prevención Primaria y Secundaria de Enfermedades Cardiovasculares

En pacientes adultos con enfermedad coronaria, o sin evidencias de la misma, pero con múltiples factores de riesgo para la misma tales como edad, tabaquismo, hipertensión, colesterol HDL bajo o historia familiar de enfermedad coronaria temprana, Atorvastatina está indicada, incluso aunque los valores de colesterol sean normales, para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio.

- Reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares.
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina.

En pacientes diabéticos tipo II y sin evidencias clínicas de enfermedad coronaria, pero con múltiples factores de riesgo tales como retinopatía, albuminuria, tabaquismo o hipertensión, Atorvastatina está indicado para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio.
- Reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares.

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

¿Quiénes no deben tomar Atorvastatina?

No debe utilizar este medicamento si:

- es alérgico a Atorvastatina o alguno de excipientes listados en el ítem FÓRMULAS.
- tiene problemas de hígado.
- tiene inexplicables valores de laboratorio anormales de la función hepática.
- Es una mujer en edad fértil y no utiliza medidas anticonceptivas adecuadas
- está embarazada o piensa que podría estar embarazada, o está pensando en quedar embarazada. Atorvastatina podría dañar su bebé. Si usted llegase a quedar embarazada, deberá dejar de tomar Atorvastatina y llamar al médico de inmediato.
- está amamantando. Atorvastatina puede pasar a la leche materna y dañar a su bebé.
- Si usa la combinación de glecaprevir/pibrentasvir para el tratamiento de la hepatitis C.
- 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.

Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de niños menores de 10 años.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Atorvastatina?

Informe a su médico si usted:

- tiene dolor muscular inexplicable o debilidad.
- 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
- tuvo un accidente cerebrovascular hemorrágico (ACV con sangrado) previo.
- tiene o tuvo problemas de hígado.
- tiene o tuvo problemas de riñón.
- tiene más de 70 años de edad.
- toma más de 2 vasos de alcohol diarios.
- tiene problemas de tiroides.
- está embarazada, piensa que puede estar embarazada o está planeando quedar embarazada.
- está amamantando.

- posee intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa. Este medicamento contiene lactosa.
- 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).
- Presenta insuficiencia respiratoria grave

¿Puedo tomar Atorvastatina 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 Atorvastatina con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

- 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 Lipibec. El uso de Atorvastatina con ácido fusídico puede producir debilidad muscular, sensibilidad o dolor (rabdomiolisis).
- 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 interaccionan con Atorvastatina incluyen ezetimibe (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).
- hierba de San Juan.
- Algunos medicamentos empleados para el tratamiento de la hepatitis C, como telaprevir, boceprevir y la combinación de elbasvir/grazoprevir

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

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.

Toma de Lipibec con alimentos, bebidas y alcohol

Ver sección ¿CÓMO DEBO TOMAR ATORVASTATINA? para las instrucciones de cómo tomar Lipibec. 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 Lipibec.

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

No se ha demostrado la seguridad de Lipibec 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.

Lipibec 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 ATORVASTATINA?

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

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de Atorvastatina sin consultar primero a su médico.

Su médico puede realizarle análisis de sangre para controlar niveles de colesterol y función del hígado antes y durante su tratamiento con Atorvastatina. ~~Su dosis de~~

El médico puede indicarle una dieta para reducir el colesterol antes de darle Atorvastatina. Continúe con esta dieta cuando tome Atorvastatina.

Espere por lo menos 2 horas después de tomar Atorvastatina para tomar un antiácido que contenga combinación de aluminio e hidróxido de magnesio.

La dosis inicial recomendada de Atorvastatina es de 10 mg una vez al día en adultos y niños a partir de los 10 años. Su médico puede aumentarla si fuera necesario hasta alcanzar la dosis que usted necesita. Su médico adaptará la dosis a intervalos de 4 semanas o más. La dosis máxima de Atorvastatina es 80 mg una vez al día para adultos y 20 mg una vez al día para niños.

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

Su médico decidirá la duración del tratamiento con Lipibec.

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

Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes menores de 10 años.

¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

Si usted deja de tomar una dosis de Atorvastatina, sólo tome la próxima dosis cuando la tenga agendada. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Lipibec

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

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIFICACIÓN?

Si toma más de la dosis recetada de Atorvastatina, consulte a su médico, concorra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777”.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER ATORVASTATINA?

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

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 con Lipibec:

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 (coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos)
- 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.

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. 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

¿CÓMO DEBO CONSERVAR ATORVASTATINA?

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

RECORDATORIO

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

PRESENTACIONES

LIPIBEC 10 mg y 20 mg: envases conteniendo 15, 30, 60,100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos (siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo).

LIPIBEC 40 mg: envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos (siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo).

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.261
IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

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

o llamar a ANMAT Responde
0800-333-1234”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

[LOGO]

COLOMBO
O Rosana
Beatriz

Digitally signed by
COLOMBO Rosana Beatriz
DN: serialNumber=CUIL
27184764712, c=AR,
cn=COLOMBO Rosana
Beatriz
Date: 2023.07.13 09:09:09
-03'00'



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-69163139 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.09.05 18:38:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.09.05 18:38:29 -03:00