



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-76481169-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-76481169-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FABRA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto, rótulos e información para el paciente, para la Especialidad Medicinal denominada ATORVASTATINA FABRA / ATORVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ATORVASTATINA 10 mg - 20 mg; aprobado por Certificado N° 54.366.

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, ha 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;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS FABRA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada ATORVASTATINA FABRA / ATORVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ATORVASTATINA 10 mg - 20 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento: IF-2024-38483153-APN-DERM#ANMAT; el nuevo información para el paciente obrante en el documento: IF-2024-38485251-APN-DERM#ANMAT y el nuevo rótulo obrante en el documento: IF-2024-38484914-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.366, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición conjuntamente, con el prospecto, el rótulo y la información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos.

Cumplido, archívese.

EX-2023-76481169-APN-DGA#ANMAT

Flb

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.04.24 19:59:42 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.24 19:59:53 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO
ATORVASTATINA FABRA
ATORVASTATINA
Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA

ATORVASTATINA FABRA

Cada comprimido recubierto contiene:

| | | |
|----------------------------|-----------|-----------|
| Atorvastatina (cálcica) | 10,00 mg | 20,00 mg |
| Carbonato de calcio DC 90 | 23,30 mg | 46,60 mg |
| Croscarmelosa sódica | 4,55 mg | 9,10 mg |
| Estearato de magnesio | 1,55 mg | 3,10 mg |
| Celactosa c.s.p. | 150,00 mg | 300,00 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 3,45 mg | 4,14 mg |
| Polietilenglicol 400 | 0,49 mg | 0,59 mg |
| Polietilenglicol 6000 | 0,26 mg | 0,32 mg |
| Dióxido de titanio | 2,29 mg | 2,75 mg |
| Talco | 1,01 mg | 1,22 mg |

ACCIÓN TERAPEÚTICA

Hipolipemiante.

Código ATC: C10 AA05

INDICACIONES

Hipercolesterolemia

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



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

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

Prevención de la enfermedad cardiovascular

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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.

Farmacocinética:

Absorción: Atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) se alcanzan al cabo de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción con la dosis de atorvastatina. Tras su administración oral, los comprimidos recubiertos de atorvastatina tienen una biodisponibilidad del 95% al 99% comparados con la de las soluciones orales. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina es de aproximadamente un 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente un 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye a un aclaramiento pre-sistémico en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo hepático de primer paso.

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

Biotransformación: Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 a sus derivados orto- y parahidroxilados y a distintos productos de la beta-oxidación. A parte de



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

utilizar otras rutas metabólicas, estos productos son posteriormente metabolizados mediante glucuronidación. In vitro, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto- y parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa circulante se atribuye a los metabolitos activos.

Eliminación: Atorvastatina se elimina principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, atorvastatina no parece sufrir una recirculación enterohepática significativa. La semivida de eliminación plasmática de atorvastatina en el hombre es de aproximadamente 14 horas. La semivida de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 20 a 30 horas debido al efecto de los metabolitos activos.

Atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de los transportadores de eflujo, 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.

Polimorfismo SLOC1B1

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

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

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

Existe evidencia a partir de los estudios experimentales en animales que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden afectar el desarrollo embrionario o fetal. En ratas, conejos y perros atorvastatina no tuvo efecto sobre la fertilidad, ni resultó teratogénica, no obstante, con dosis tóxicas para las madres se observó toxicidad fetal en ratas y conejos. El desarrollo de las camadas de ratas se retrasó y se redujo la supervivencia post-natal durante la exposición de las madres a dosis altas de atorvastatina. En ratas existe evidencia de transferencia placentaria. En ratas las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son similares a las de la leche. Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Forma de administración:

El paciente debe ser tratado con una dieta hipolipemiante estándar antes de recibir ATORVASTATINA FABRA y deberá continuar con esta dieta durante el tratamiento con ATORVASTATINA FABRA.

Hipercolesterolemia (Heterocigota Familiar y No Familiar) y Dislipidemia Mixta (tipos IIa y IIb de Frederickson).

La dosis inicial recomendada de ATORVASTATINA FABRA es de 10 mg una vez por día. El rango de dosificación es de 10 a 80 mg una vez por día. ATORVASTATINA FABRA puede administrarse como dosis única en cualquier momento del día, con las comidas o alejado de ellas. El tratamiento debe individualizarse de acuerdo con el objetivo terapéutico y la respuesta. Los niveles de lípidos se deben analizar al cabo de 2 a 4 semanas de iniciar el tratamiento y/o de titular la dosis de Atorvastatina y ajustar la posología como corresponda.

Como el objetivo del tratamiento es reducir el colesterol-LDL se recomienda controlarlo al iniciar el tratamiento y para evaluar la respuesta. Sólo si no se dispone de medios para determinar los niveles de colesterol-LDL, puede usarse colesterol total para evaluar la respuesta al tratamiento.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

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

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

La dosificación de ATORVASTATINA FABRA en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 10 a 80 mg diarios. En estos pacientes, ATORVASTATINA FABRA debe usarse como tratamiento concomitante de otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de LDL) o si no se dispone de tales tratamientos.

Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica

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

Terapia Concomitante

ATORVASTATINA FABRA puede utilizarse asociado con una resina ligadora de ácidos biliares para lograr un efecto aditivo. Por lo general, debe evitarse la asociación de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y los fibratos.

En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir o letermovir para la profilaxis de la infección por citomegalovirus de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no superará los 20 mg/día.

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

Posología en Pacientes con Insuficiencia Renal



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

La enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas de ATORVASTATINA FABRA ni su efecto reductor del colesterol-LDL; por lo tanto, no es necesario ajustar la posología en pacientes con disfunción renal.

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 hepática

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

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 reevaluados de forma periódica para verificar su progreso.

La dosis inicial recomendada de atorvastatina, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica a partir de los 10 años, es de 10 mg al día. La dosis se puede aumentar hasta 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 20mg, correspondiente a aproximadamente 0,5 mg/kg.

Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de entre 6 y 10 años de edad procedentes de estudios abiertos. Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes de menos de 10 años.

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado

- en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los componentes de este medicamento o a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
- 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.
- tratados con los antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir.

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 está 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 fibrótico y ezetimiba.

Inhibidores de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina. Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC (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.

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de 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.

Inhibidores de los transportadores



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

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

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

Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco

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

Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabiomiólisis. 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 rabiomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico y estatinas. El mecanismo de esta interacción (farmacodinámico, farmacocinético o ambos) todavía se desconoce. Se han notificado casos de rabiomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, se debe suspender el tratamiento con atorvastatina durante el tratamiento con ácido fusídico.

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 (ver Advertencias).

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

| Medicamento administrado concomitantemente y régimen 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 |

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

| | | | |
|--|----------------------------|------------------------------|--|
| Darunavir 300 mg BID/Ritonavir 100 mg BID,9 días | 10 mg OD durante 4 días | ↑ 3,3 veces | más baja. Con dosis de 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 | |
| Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días | 10 mg OD durante 4 días | ↑ 2,3 veces | |
| Nelfinavir 1250 mg BID,14 días | 10 mg OD durante 28 días | ↑ 1,7 veces [^] | Sin recomendación específica. |
| Zumo 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 mg 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. |
| Glecaprevir 400 mg OD/Pibrentasvir 120 mg OD, 7 días | 10 mg OD durante7 días | 8,3 | La administración, concomitante con medicamentos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada |
| 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. |
| Fenofibrato 160 mg OD,7 días | 40mg SD | ↑ 3% | Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes. |
| 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 |

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

| | | | |
|--|--|--|---------------------------------------|
| | | | que contengan elbasvir o grazoprevir. |
|--|--|--|---------------------------------------|

& 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).

* 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 zumo 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 régimen 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

ADVERTENCIAS

Efectos hepáticos

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de atorvastatina.

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

Prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL)



Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento.

Efectos en el músculo esquelético

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rabdomiólisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria que puede producir insuficiencia renal.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina quinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

Antes de comenzar el tratamiento

Atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiólisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias
- Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol
- En ancianos (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiólisis
- Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas.

En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente. Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

Determinación de la creatina quinasa



Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

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

Durante el tratamiento

- Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir
- En los casos en los que los síntomas sean severos y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados \leq 5 veces el valor máximo de normalidad
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente
- Debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha rabdomiólisis

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

Tratamiento concomitante con otros medicamentos

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

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

Atorvastatina no 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



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

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 rabdomiólisis (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 la seguridad en el desarrollo en la población pediátrica.

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos a largo plazo. Los síntomas que presenta pueden incluir disnea, tos no productiva y empeoramiento general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente padece enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus

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

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

PRECAUCIONES:

Interacciones

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 está 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 ezetimiba.

Inhibidores de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina. Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC (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.

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de 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.

Inhibidores de los transportadores

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



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

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

Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco

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

Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. 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.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico y estatinas. El mecanismo de esta interacción (farmacodinámico, farmacocinético o ambos) todavía se desconoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, se debe suspender el tratamiento con atorvastatina durante el tratamiento con ácido fusídico.

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 (ver Advertencias).

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

| Medicamento administrado concomitantemente y régimen 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. |
| Clarithromicina 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 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 | |
| Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días | 10 mg OD durante 4 días | ↑ 2,3 veces | |
| Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días | 10 mg OD durante 28 días | ↑ 1,7 veces [^] | Sin recomendación específica. |

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

| | | | |
|---|----------------------------|------------------|---|
| Zumo 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 mg 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.. |
| 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 |
| 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 | 40 mg SD | ↑ 35% | Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes. |
| Fenofibrato 160 mg OD, 7 días | 40 mg SD | ↑ 3% | Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes. |
| 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. |

& 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).

* 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 zumo 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 régimen 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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

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

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

Lactancia

Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos se excretan a través de la leche humana. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos eran similares a las encontradas en la leche. Debido a su potencial para causar graves

reacciones adversas, las mujeres que reciban atorvastatina no deben amamantar a sus hijos. Atorvastatina está contraindicada durante la lactancia.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Pacientes de edad avanzada

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

Pediatría

En un estudio abierto de 8 semanas se trataron pacientes pediátricos (6-17 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota y con un C-LDL basal ≥ 4 mmol/L, que se encontraban en el Estadio 1 de la clasificación de Tanner (N=15) y en el Estadio ≥ 2 de la clasificación de Tanner (N=24), con comprimidos masticables de 5 o 10 mg o con comprimidos recubiertos con película de 10 o 20 mg de atorvastatina una vez al día, respectivamente. El peso corporal era la única covariable significativa en el modelo farmacocinético poblacional de atorvastatina. El aclaramiento oral aparente de atorvastatina en los sujetos pediátricos parecía ser similar al de los adultos cuando se escalaba alométricamente por peso corporal. Se observaron reducciones concordantes en el C-LDL y CT en todo el rango de exposición a atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

REACCIONES ADVERSAS:

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

Infecciones e infestaciones: Frecuente: nasofaringitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Raro: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune: Frecuente: reacciones alérgicas. Muy raro: anafilaxia.



Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuente: hiperglucemia. Poco frecuente: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia.

Trastornos psiquiátricos: Poco frecuente: pesadillas, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuente: cefalea. Poco frecuente: mareos, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia. Raro: neuropatía periférica. Frecuencia no conocida: miastenia grave.

Trastornos oculares: Poco frecuente: visión borrosa. Rara: alteración visual. Frecuencia no conocida: miastenia ocular.

Trastornos del oído y del laberinto: Poco frecuente: acúfenos. Muy raros: pérdida de audición.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuente: dolor faringolaríngeo, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea. Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis.

Trastornos hepato-biliares: Poco frecuente: hepatitis. Raras: colestasis. Muy raras: insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo: Poco frecuente: urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia. Rara: 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 en las articulaciones, dolor de espalda. Poco frecuente: dolor de cuello, fatiga muscular. Raras: miopatía, miositis, rabdomiólisis, rotura muscular, tendinopatía a veces complicada con ruptura. Muy raras: síndrome tipo lupus. Frecuencia no conocida: miopatía necrosante inmunomediada.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Muy raros: ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Poco frecuentes: malestar, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia.

Exploraciones complementarias

Frecuente: test de función hepática anormal, niveles elevados de creatina quinasa en sangre. Poco frecuente: test de glóbulos blancos en orina positivo. Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes que recibían atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes que recibían atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (>3 veces por encima del valor máximo de normalidad) de las transaminasas séricas. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

En ensayos clínicos, al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, un 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina presentaron niveles elevados de creatina quinasa en suero 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron incrementos en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad.

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10 y 17 años de edad tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de reacciones adversas en general similar al de los

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

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

La base de datos de seguridad clínica incluye datos de seguridad de 520 pacientes pediátricos que recibieron atorvastatina, de los cuales 7 eran <6 años, 121 estaban en el intervalo entre 6 a 9 años y 392 pacientes estaban en el intervalo de 10 a 17 años. Según los datos disponibles, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a los notificados en adultos.

Trastornos en el sistema nervioso

Frecuente: Cefalea

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Dolor abdominal

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Alanina aminotransferasa elevada, creatinfosfoquinasa elevada en sangre

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.

SOBREDOSIS

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de Atorvastatina. En caso de sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instituir medidas de apoyo si se requieren. Debido a la gran ligadura de la droga a las proteínas plasmáticas, es improbable que la hemodiálisis pueda incrementar significativamente el “clearance” de Atorvastatina.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel. 011-4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas – Tel. 011-4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura entre 15 y 30 °C al abrigo de la luz y la humedad.

PRESENTACIONES

10, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos. Estos dos últimos para uso hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 54366

Director técnico:

Dr. Guillermo Fabra - Farmacéutico.



Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas



LABORATORIOS FABRA S.A.

Planta Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 –Munro – Prov. de Buenos Aires

Teléfono: 4756-1216 - info@fabra.com.ar - www.fabra.com.ar

Planta: Carlos Gardel 3180 –Olivos – Prov. de Buenos Aires

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADO DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-76481169 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.16 11:09:56 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.16 11:09:57 -03:00



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

INFORMACION PARA EL PACIENTE
ATORVASTATINA FABRA
ATORVASTATINA
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

Contenido de la información para el paciente

- 1. QUÉ ES ATORVASTATINA Y PARA QUÉ SE UTILIZA**
- 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR ATORVASTATINA FABRA**
- 3. CÓMO USAR ATORVASTATINA FABRA**
- 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**
- 5. CONSERVACIÓN DE ATORVASTATINA FABRA**
- 6. PRESENTACIONES E INFORMACIÓN ADICIONAL**

1. Qué es atorvastatina y para qué se utiliza

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

Atorvastatina se utiliza para reducir los lípidos como el colesterol y los triglicéridos en la sangre cuando una dieta baja en grasas y los cambios en el estilo de vida por si solos han fracasado. Si usted presenta un riesgo elevado de enfermedad cardiaca, atorvastatina también puede utilizarse para reducir este riesgo incluso aunque sus niveles de colesterol sean normales. Durante el tratamiento debe seguirse una dieta estándar baja en colesterol.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Atorvastatina Fabra

No tome Atorvastatina Fabra

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Atorvastatina Fabra

- si tiene insuficiencia respiratoria grave,



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

- si está tomando o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento llamado ácido fusídico (un medicamento utilizado para tratar las infecciones bacterianas) por vía oral o por inyección. La combinación de ácido fusídico y atorvastatina puede provocar problemas musculares graves (rabdomiólisis),
- si ha tenido un ictus anterior con sangrado en el cerebro, o tiene pequeños embolsamientos de líquido en el cerebro debidos a ictus anteriores,
- si tiene problemas de riñón,
- si tiene una glándula tiroidea con baja actividad (hipotiroidismo),
- si tiene dolores musculares repetidos o injustificados, antecedentes personales o familiares de problemas musculares,
- si ha tenido anteriormente problemas musculares durante el tratamiento con otros medicamentos para reducir los lípidos (por ejemplo, con otra estatina o fibratos),
- si bebe regularmente grandes cantidades de alcohol,
- si tiene antecedentes de problemas de hígado,
- si tiene más de 70 años.
- si tiene o ha tenido miastenia (una enfermedad que cursa con debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar) o miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares), ya que las estatinas a veces pueden agravar la enfermedad o provocar la aparición de miastenia.

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

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

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

Otros medicamentos y Atorvastatina Fabra

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Existen algunos medicamentos que pueden afectar el correcto funcionamiento de atorvastatina o los efectos de estos medicamentos pueden verse modificados por atorvastatina. Este tipo de interacción puede disminuir el efecto de uno o de los dos medicamentos. Alternativamente este uso conjunto puede aumentar el riesgo o la gravedad de los efectos adversos, incluyendo el importante deterioro muscular, conocido como rabdomiólisis:

Medicamentos utilizados para modificar el funcionamiento de su sistema inmunológico, por ejemplo ciclosporina.

Ciertos antibióticos o medicamentos antifúngicos, por ejemplo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol, posaconazol, rifampicina, ácido fusídico.

Otros medicamentos para regular los niveles de los lípidos, por ejemplo, gemfibrozilo, otros fibratos, colestipol.

Algunos bloqueantes de los canales del calcio utilizados en el tratamiento de la angina de pecho o para la tensión arterial alta, por ejemplo, amlodipino, diltiazem; medicamentos para regular su ritmo cardiaco, por ejemplo, digoxina, verapamilo, amiodarona.

Letermovir, un medicamento que ayuda a evitar enfermedades causadas por citomegalovirus.

Medicamentos utilizados en el tratamiento del SIDA, por ejemplo, ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir combinado con ritonavir, etc.

Algunos medicamentos empleados para el tratamiento de la hepatitis C, como telaprevir, boceprevir y la combinación de elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir.

Otros medicamentos que se sabe que 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 (utilizada para el tratamiento de la gota), y antiácidos (productos para la indigestión que contienen aluminio o magnesio).

Si necesita tomar ácido fusídico oral para tratar una infección bacteriana tendrá que dejar de usar este medicamento temporalmente. Su médico le indicará cuándo es seguro reiniciar el tratamiento con atorvastatina. Tomar atorvastatina en combinación con ácido fusídico puede provocar raramente debilidad muscular, dolor a la palpación o dolor (rabdomiólisis). Para más información sobre la rabdomiólisis ver los detalles en la sección 4 "Posibles efectos adversos".

Toma de Atorvastatina Fabra con alimentos, bebidas y alcohol

Para las instrucciones de cómo tomar Atorvastatina Fabra. Por favor tenga en cuenta lo siguiente:

Zumo de pomelo

No tome más de uno o dos pequeños vasos de zumo de pomelo al día debido a que en grandes cantidades el zumo de pomelo puede alterar los efectos de atorvastatina.

Alcohol

Evite beber mucho alcohol mientras toma este medicamento. Ver los detalles en la sección 2 "Advertencias y precauciones".

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

No tome atorvastatina si está embarazada, piensa que puede estar embarazada o si está intentando quedarse embarazada.

No tome atorvastatina si está en edad fértil a no ser que tome las medidas anticonceptivas adecuadas. No tome atorvastatina si está amamantando a su hijo.

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo tomar Atorvastatina Fabra

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

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

La dosis inicial normal 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.

Los comprimidos de atorvastatina deben tragarse 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. El comprimido se puede partir en dosis iguales.

Su médico decidirá la duración del tratamiento con Atorvastatina Fabra

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

Si toma más Atorvastatina Fabra del que debe:

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel. 011-4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas – Tel. 011-4654-6648/4658-7777

4. Posibles efectos adversos

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

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

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 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, rotura o coloración marrón rojiza de la orina y especialmente, si al mismo tiempo tiene malestar o tiene fiebre alta, puede ser debida a una rotura anormal de los músculos (rabdomiólisis). La rotura anormal de los músculos no siempre desaparece, incluso después de haber dejado de tomar atorvastatina, y puede ser mortal y causar problemas en los riñones.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 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 similar al lupus (incluyendo erupción, trastornos articulares y efectos sobre las células de la sangre).



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

Otros posibles efectos adversos con Atorvastatina Fabra:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

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.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

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.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

Alteraciones en la vista.

Hemorragias o moratones no esperados.

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

Lesión en el tendón.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes):

Reacción alérgica - los síntomas pueden incluir silbidos repentinos al respirar y dolor u opresión en el pecho, hinchazón de los párpados, cara, labios, boca, lengua o garganta, dificultad para respirar, colapso.

Pérdida de audición.

Ginecomastia (aumento de las mamas en los hombres).

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

Debilidad muscular constante.

Miastenia grave (una enfermedad que provoca debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar).

Miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares).

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

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

Dificultades sexuales.

Depresión.

Problemas respiratorios como tos persistente y/o dificultad para respirar o fiebre.

Diabetes. Es más probable si usted tiene altos niveles de azúcares y grasas en la sangre, sobrepeso y presión arterial alta. Su médico le controlará mientras esté tomando este medicamento.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente con los CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel. 011-4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas – Tel. 011-4654-6648/4658-7777

5. Conservación de Atorvastatina Fabra

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento si usted observa signos visibles de deterioro.

6. Presentación del envase e información adicional

FORMULA

ATORVASTATINA FABRA

Cada comprimido recubierto contiene:

| | | |
|----------------------------|-----------|-----------|
| Atorvastatina (cálcica) | 10,00 mg | 20,00 mg |
| Carbonato de calcio DC 90 | 23,30 mg | 46,60 mg |
| Croscarmelosa sódica | 4,55 mg | 9,10 mg |
| Estearato de magnesio | 1,55 mg | 3,10 mg |
| Celactosa c.s.p. | 150,00 mg | 300,00 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 3,45 mg | 4,14 mg |
| Polietilenglicol 400 | 0,49 mg | 0,59 mg |
| Polietilenglicol 6000 | 0,26 mg | 0,32 mg |
| Dióxido de titanio | 2,29 mg | 2,75 mg |
| Talco | 1,01 mg | 1,22 mg |

PRESENTACIÓN:



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

ATORVASTATINA FABRA comprimidos: Envases conteniendo 20, 28, 30, 40, 50, 60, 500, y 1000 comprimidos. Las últimas dos presentaciones son de Uso exclusivo hospitalario.

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> ó llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Este medicamento debe ser usado bajo control y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica. Mantener este y todos los medicamentos alejados del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°:

Director técnico:

Dr. Guillermo Fabra - Farmacéutico.



LABORATORIOS FABRA S.A.

Planta Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 –Munro – Prov. de Buenos Aires

Teléfono: 4756-1216 - info@fabra.com.ar - www.fabra.com.ar

Planta: Carlos Gardel 3180 –Olivos – Prov. de Buenos Aires

Firmado digitalmente por: FABRA
Guillermo Julio
Fecha y hora: 23.02.2024 15:44:56



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-76481169 inf pac

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.16 11:12:02 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.16 11:12:03 -03:00



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

**PROYECTO DE ROTULO
ATORVASTATINA FABRA
ATORVASTATINA 10 mg
Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Venta bajo receta

Contenido: 10 comprimidos

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica 10,85 mg) 10,00 mg

Excipientes: Carbonato de calcio DC 90, Croscarmelosa sódica, estearato de magnesio Celactosa c.s.p., hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 400, polietilenglicol 6000, dióxido de titanio, talco.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Mantener a temperatura entre 15 y 30 °C al abrigo de la luz y la humedad.

Lote:

Fecha de Vencimiento:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 54366

Director técnico:

Dr. Guillermo Fabra - Farmacéutico.



LABORATORIOS FABRA S.A.

Planta Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 –Munro – Prov. de Buenos Aires

Teléfono: 4756-1216 - info@fabra.com.ar - www.fabra.com.ar

Planta: Carlos Gardel 3180 –Olivos – Prov. de Buenos Aires

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADO DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS**

Nota: Se deja constancia que irá el mismo rótulo pero con distinto contenido para los envases por 20, 28, 30, 40, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos. Las dos últimas presentaciones para uso hospitalario



LABORATORIOS FABRA S.A.
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Especialidades Medicinales

Planta, Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 Munro- Prov. de Buenos Aires

Planta: Carlos Gardel 3180 - Olivos – Prov. de Buenos Aires Tel/Fax: 4756-1216 y Líneas Rotativas

PROYECTO DE ROTULO

ATORVASTATINA FABRA ATORVASTATINA 20 mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Vencimiento:

Contenido: 10 comprimidos

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica 21,70 mg) 20,00 mg

Excipientes: Carbonato de calcio DC 90, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio Celactosa c.s.p., hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 400, polietilenglicol 6000, dióxido de titanio, talco.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Mantener a temperatura entre 15 y 30 °C al abrigo de la luz y la humedad.

Lote:

Fecha de Vencimiento:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 54366

Director Técnico: Guillermo J. Fabra, Farmacéutico

Director técnico:

Dr. Guillermo Fabra - Farmacéutico.



LABORATORIOS FABRA S.A.

Planta Administración y Ventas: Carlos Villate 5271 –Munro – Prov. de Buenos Aires

Teléfono: 4756-1216 - info@fabra.com.ar - www.fabra.com.ar

Planta: Carlos Gardel 3180 –Olivos – Prov. de Buenos Aires

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Nota: Se deja constancia que irá el mismo rótulo pero con distinto contenido para los envases por 20, 28, 30, 40, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos. Las dos últimas presentaciones para uso hospitalario.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-76481169 rotulos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.16 11:11:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.16 11:11:44 -03:00