



PROYECTO DE PROSPECTO

LIPONORM® 10, 20, 40 y 80 mg **ATORVASTATINA 10, 20, 40 y 80 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Atorvastatín cálcico trihidrato (equivalente a 10 mg de Atorvastatín) 10,85 mg; Avicel PH102 Vivapur 80,00 mg; Lactosa monohidrato CD 46,15 mg; AC-DI-SOL 4,00 mg; Estearato de magnesio 3,00 mg; Aerosil 6,00 mg; Opadry IS-7003 6,00 mg; Carbowax 6000 0,12 mg; Propilenglicol 0,24 mg; Hierro óxido amarillo 0,01 mg.

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Atorvastatín cálcico trihidrato (equivalente a 20 mg de Atorvastatín) 21,70 mg; Avicel PH102 Vivapur 160,00 mg; Lactosa monohidrato CD 92,30 mg; AC-DI-SOL 8,00 mg; Estearato de magnesio 6,00 mg; Aerosil 12,00 mg; Opadry IS-7003 8,00 mg; Carbowax 6000 0,16 mg; Propilenglicol 0,32 mg; Hierro óxido amarillo 0,01 mg.

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

Atorvastatín cálcico trihidrato (equivalente a 40 mg de Atorvastatín) 43,40 mg; Avicel PH102 Vivapur 320,00 mg; Lactosa monohidrato CD 184,60 mg; AC-DI-SOL 16,00 mg; Estearato de magnesio 12,00 mg; Aerosil 24,00 mg; Opadry IS-7003 24,00 mg; Carbowax 6000 0,48 mg; Propilenglicol 0,96 mg; Hierro óxido amarillo 0,04 mg.

Cada comprimido recubierto de 80 mg contiene:

Atorvastatín cálcico trihidrato (equivalente a 80 mg de Atorvastatín) 86,80 mg; Celulosa microcristalina PH 102 333,33 mg; Celulosa microcristalina PH 200 306,67 mg; Lactosa monohidrato CD 369,20 mg; Croscarmelosa sódica 32,00 mg; Estearato de magnesio 24,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 48,00 mg; Dióxido de titanio 10,008 mg; HPMC 2910 19,135 mg; Polietilenglicol 2,562 mg; Polisorbato 80 0,320 mg; Polietilenglicol 6000 0,641 mg; Propilenglicol 1,281 mg; Óxido de hierro amarillo 0,053 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

"Hipolipemiante. Inhibidor de la HMGCoA reductasa. Código ATC: C10AA05.

INDICACIONES

Prevención Primaria y Secundaria de Enfermedades Cardiovasculares

 DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	 ELENA RUT ZIFFER APODERADA
---	---

LAZAR

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.

Limitaciones de Uso

LIPONORM® no ha sido estudiado en condiciones donde la principal anomalía de la lipoproteína es la elevación de quilomicrones (*Fredrickson* Tipos I y V).

	
DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	ELENA RUT ZIFFER APODERADA

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

LIPONORM® es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de velocidad que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A, a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol.

En modelos animales, atorvastatina reduce los niveles plasmáticos de colesterol y lipoproteína inhibiendo la síntesis de HMG-CoA reductasa y colesterol en el hígado e incrementando el número de receptores LDL hepáticos en la superficie de la célula para reforzar la recaptación y catabolismo de LDL; LIPONORM® también reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL.

Farmacodinámica

LIPONORM®, así como algunos de sus metabolitos, son farmacológicamente activos en humanos. El hígado es el sitio de acción primario y el sitio principal de síntesis de colesterol y depuración de LDL. La dosificación del medicamento, más que concentración sistémica del medicamento, se correlaciona mejor con la reducción de LDL-C. La individualización de dosificación de medicamento debe estar basada en la respuesta terapéutica.

Farmacocinética

Absorción

La atorvastatina se absorbe rápidamente después de la administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas ocurren dentro de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción a la dosis de atorvastatina. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina (fármaco original) es aproximadamente 14% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de HMG-CoA reductasa es aproximadamente 30%. La disponibilidad sistémica baja es atribuida a la depuración presistémica en la mucosa gastrointestinal y/o metabolismo hepático de primer paso. Aunque los alimentos disminuyen la tasa y grado de absorción del medicamento por aproximadamente 25% y 9%, respectivamente, evaluada por $C_{\max}$ y ABC, la reducción de LDL-C es similar ya sea que la atorvastatina se administre con o sin alimentos. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son más bajas (aproximadamente 30% para $C_{\max}$ y ABC) después de la administración del medicamento en la tarde en comparación con la mañana. Sin embargo, la reducción de LDL-C es la misma independientemente del momento del día en el que se administra el medicamento.

Distribución

El volumen medio de distribución de atorvastatina es aproximadamente 381 litros. La atorvastatina está $\geq 98\%$ unida a las proteínas del plasma. Una relación sangre/plasma de aproximadamente 0,25 indica una pobre penetración del medicamento dentro de los glóbulos rojos. Basado en observaciones en ratas, es probable que atorvastatina sea secretada en la leche humana.

	
DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	ELENA RUT ZIFFER APODERADA

LAZAR

Metabolismo: La atorvastatina es extensamente metabolizada a derivados orto- y parahidroxilados y varios productos de betaoxidación.

La inhibición *in vitro* de HMG-CoA reductasa por metabolitos orto- y parahidroxilados es equivalente a la atorvastatina. Aproximadamente 70% de actividad inhibitoria circulante para HMG-CoA reductasa es atribuido a metabolitos activos. Estudios *in vitro* sugieren la importancia del metabolismo de atorvastatina mediante el citocromo P450 3A4, consistente con concentraciones plasmáticas incrementadas de atorvastatina en humanos después de la coadministración con eritromicina, un conocido inhibidor de esta isozima. En animales, el orto-hidroximetabolito se somete a glucuronidación adicional.

Excreción

La atorvastatina y sus metabolitos son eliminados principalmente en la bilis después del metabolismo hepático y/o extrahepático; sin embargo, el medicamento no parece experimentar recirculación enterohepática. La vida media de eliminación plasmática promedio de atorvastatina en humanos es aproximadamente 14 horas, pero la vida media de actividad inhibitoria para HMG-CoA reductasa es 20 a 30 horas debido a la contribución de metabolitos activos. Menos que el 2% de una dosis de atorvastatina es recuperada en la orina después de la administración oral.

Poblaciones Específicas

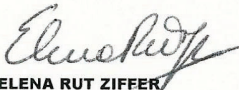
Geriátrica: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son más altas (aproximadamente 40% para $C_{máx}$ y 30% para ABC) en individuos adultos mayores sanos (edad ≥ 65 años) que en adultos jóvenes. Los datos clínicos sugieren un mayor grado de disminución de LDL a cualquier dosis del medicamento en la población de pacientes adultos mayores en comparación con adultos jóvenes [ver Uso en Poblaciones Específicas].

Pediátrica: La depuración oral aparente de la atorvastatina en sujetos pediátricos parecía similar al de los adultos cuando se comparó alométricamente con el peso corporal, ya que el peso corporal era la única covariable significativa en el modelo de farmacocinética de la población de atorvastatina con datos que incluían pacientes pediátricos con HFHe (de 10 a 17 años, $n=29$) en un estudio abierto de 8 semanas de duración.

Género: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en mujeres difiere de aquellas en hombres (aproximadamente 20% más alta para $C_{máx}$ y 10% más baja para ABC); sin embargo, no hay diferencia clínicamente significativa en reducción de LDL-C con atorvastatina entre hombres y mujeres.

Deterioro Renal: La enfermedad renal no tiene influencia sobre las concentraciones plasmáticas o la reducción LDL-C de atorvastatina; así que, no es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con disfunción renal [ver Posología, Advertencias y Precauciones].

Hemodiálisis: Aunque no se han llevado a cabo estudios en pacientes con enfermedad renal en fase final, no se espera que la hemodiálisis refuerce significativamente la depuración de atorvastatina ya que el medicamento está ampliamente unido a las proteínas plasmáticas.

	
DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	ELENA RUT ZIFFER APODERADA

Deterioro Hepático: En pacientes con enfermedad hepática por alcoholismo crónico, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentan notablemente. Cmáx y ABC son cada una 4 veces mayor en pacientes con la enfermedad hepática Child Pugh A. Cmáx y ABC son aumentadas aproximadamente 16 veces y 11 veces, respectivamente, en pacientes con enfermedad hepática Child-Pugh B [ver Contraindicaciones].

POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN

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.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

La mayoría de los pacientes se controlan con 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 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

	
DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	ELENA RUT ZIFFER APODERADA

LAZAR

No es necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

Atorvastatina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

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

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. No partir el comprimido.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este medicamento

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.

Pacientes tratados con los antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir."

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Miopatía y Rabdomiólisis

LIPONORM® puede causar miopatía (dolor muscular, sensibilidad o debilidad con creatina cinasa (CK) por encima de diez veces el límite superior de lo normal) y rabdomiólisis (con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria).



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

LAZAR

Se han producido muertes raras como resultado de la rabdomiólisis con el uso de estatinas, incluido atorvastatina.

Factores de Riesgo para la Miopatía

Los factores de riesgo para la miopatía incluyen 65 años o más, hipotiroidismo incontrolado, insuficiencia renal, uso concomitante con ciertos otros medicamentos y dosis más altas de LIPONORM®.

Pasos para Prevenir o Reducir el Riesgo de Miopatía y Rabdomiólisis

La exposición a LIPONORM® puede aumentar por interacciones farmacológicas debido a la inhibición de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) y/o transportadores (por ejemplo, proteína resistente al cáncer de mama [BCRP], polipéptido transportador de aniones orgánicos [OATP1B1/OATP1B3] y glicoproteína P [P-gp]), lo que aumenta el riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

No se recomienda el uso concomitante de ciclosporina, gemfibrozil, tipranavir más ritonavir o glecaprevir más pibrentasvir con LIPONORM®. Se recomiendan modificaciones de la dosis de LIPONORM® para pacientes que toman ciertos medicamentos antivirales, antifúngicos azólicos o antibióticos macrólidos.

Se han notificado casos de miopatía/rabdomiólisis con atorvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos (> 1 gramo/día) de niacina, fibratos, colchicina y ledipasvir más sofosbuvir. Considere si el beneficio del uso de estos productos supera el mayor riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

No se recomienda la ingesta concomitante de grandes cantidades, más de 1,2 litros diarios, de jugo de pomelo en pacientes que toman LIPONORM®.

Suspenda LIPONORM® si se producen niveles de CK marcadamente elevados o si se diagnostica o sospecha miopatía. Los síntomas musculares y los aumentos de CK pueden resolverse si se suspende LIPONORM®. Interrumpir temporalmente LIPONORM® en pacientes que experimentan una afección aguda o grave con alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, shock, hipovolemia grave, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o epilepsia incontrolada).

Informe a los pacientes del riesgo de miopatía y rabdomiólisis al iniciar o aumentar la dosis de LIPONORM®. Indique a los pacientes que informen de inmediato sobre cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, especialmente si se acompaña de malestar o fiebre.

Miopatía Necrotizante Inmunomediada

Ha habido informes raros de miopatía necrotizante inmunomediada (IMNM), una miopatía autoinmune, asociada con el uso de estatinas. La IMNM se caracteriza por: debilidad muscular proximal y creatinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas; anticuerpo anti-HMG CoA reductasa positivo; biopsia de músculo que muestra miopatía necrotizante; y mejora con agentes inmunosupresores. Pueden ser necesarias pruebas neuromusculares y serológicas adicionales. Puede requerirse tratamiento con agentes inmunosupresores. Considere cuidadosamente el

	
DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	ELENA RUT ZIFFER APODERADA



riesgo de IMNM antes de iniciar una estatina diferente. Si la terapia se inicia con una estatina diferente, controle los signos y síntomas de IMNM.

Disfunción Hepática

Las estatinas, similar a algunas otras terapias de reductores de lípidos, han sido asociadas con anomalías bioquímicas de la función hepática.

Si ocurre lesión hepática seria con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con LIPONORM®, interrumpir rápidamente la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa, no reiniciar con LIPONORM®.

LIPONORM® debe ser usado con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen una historia de enfermedad hepática. Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes sin causa conocida de transaminasas son contraindicaciones para el uso de LIPONORM®.

Función Endocrina

La información referida a Función endocrina deberá quedar redactada de la siguiente manera "Aumento de los niveles de HbA1c y glucosa en sangre en ayunas: Se han informado aumentos en los niveles de HbA1c y glucosa sérica en ayunas con el uso de estatinas, incluido atorvastatina. Tome medidas para mejorar su estilo de vida, como hacer ejercicio de forma regular, seguir una alimentación saludable y mantener un peso corporal adecuado.

Uso en Pacientes con Accidente Cerebrovascular (ACV) Reciente o Ataque Isquémico Transitorio (TIA, por sus siglas en inglés)

En un análisis post-hoc del estudio de la Prevención del ACV por Reducción Agresiva en los Niveles de Colesterol (SPARCL, por sus siglas en inglés) donde fue administrado atorvastatina 80 mg vs. placebo en 4731 pacientes sin CHD quienes tuvieron un ACV o TIA dentro del precedente de 6 meses, se observó una incidencia más alta de ACV hemorrágico en el grupo de atorvastatina 80 mg comparado a placebo (55, 2,3% atorvastatina vs. 33, 1,4% placebo; HR: 1,68, IC de 95%: 1,09, 2,59; p=0,0168). La incidencia de ACV hemorrágico mortal fue similar a través de los grupos de tratamiento (17 vs. 18 para los grupos de atorvastatina y placebo, respectivamente). La incidencia de ACV hemorrágico no mortal fue significativamente más alto en el grupo de atorvastatina (38, 1,6%) comparado al grupo de placebo (16, 0,7%). Algunas características del periodo inicial, incluyendo ACV hemorrágico y lacunar en la entrada al estudio, fueron asociadas con una más alta incidencia de ACV hemorrágico en el grupo de atorvastatina [ver Reacciones Adversas].

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Interacciones Farmacológicas que pueden Aumentar el Riesgo de Miopatía y Rabdomiólisis con LIPONORM®

 DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	 ELENA RUT ZIFFER APODERADA
---	---

Atorvastatina es un sustrato de CYP3A4 y transportadores (por ejemplo, OATP1B1/1B3, P-gp o BCRP). Los niveles plasmáticos de atorvastatina pueden incrementarse significativamente con la administración concomitante de inhibidores de CYP3A4 y transportadores. La Tabla 2 incluye una lista de medicamentos que pueden aumentar la exposición a atorvastatina y pueden aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis cuando se usan concomitantemente e instrucciones para prevenirlos o manejarlos [ver Advertencias y Precauciones y Farmacología Clínica].

Tabla 2: Interacciones Farmacológicas que pueden aumentar el riesgo de Miopatía y Rabdomiólisis con LIPONORM®

Ciclosporina o Gemfibrozilo	
Impacto clínico	Los niveles plasmáticos de atorvastatina aumentaron significativamente con la administración concomitante con ciclosporina, un inhibidor de CYP3A4 y OATP1B1 [ver Farmacología Clínica]. Gemfibrozilo puede causar miopatía cuando se administra solo. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa con el uso concomitante de ciclosporina o gemfibrozilo con LIPONORM®.
Intervención	No se recomienda el uso concomitante de ciclosporina o gemfibrozilo con LIPONORM®.
Medicamentos antivirales	
Impacto clínico	Los niveles plasmáticos de atorvastatina aumentaron significativamente con la administración concomitante con muchos medicamentos antivirales, que son inhibidores de CYP3A4 y/o transportadores (por ejemplo, BCRP, OATP1B1/1B3, P-gp, MRP2 y/o OAT2) [ver Farmacología Clínica]. Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis con el uso concomitante de ledipasvir más sofosbuvir con atorvastatina.
Intervención	No se recomienda el uso concomitante de tipranavir más ritonavir o glecaprevir más pibrentasvir con LIPONORM®. En pacientes que toman lopinavir más ritonavir, o simeprevir, se debe considerar el riesgo/beneficio del uso concomitante con atorvastatina.



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

	En pacientes que toman saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir más ritonavir, elbasvir más grazoprevir o letermovir, no exceda de 20 mg de LIPONORM®. En pacientes que toman nelfinavir, no exceda de 40 mg de LIPONORM® [ver Dosis y Administración]. Considerar el riesgo/beneficio del uso concomitante de ledipasvir más sofosbuvir con LIPONORM®. Controlar a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de miopatía, particularmente al inicio del tratamiento y durante el ajuste ascendente de dosis de cualquiera de los dos fármacos.
Ejemplos	Tipranavir más ritonavir, glecaprevir más pibrentasvir, lopinavir más ritonavir, simeprevir, saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir más ritonavir, elbasvir más grazoprevir, letermovir, nelfinavir y ledipasvir más sofosbuvir.
Antifúngicos Azólicos o Antibióticos Macrólidos Seleccionados	
Impacto clínico	Los niveles plasmáticos de atorvastatina aumentaron significativamente con la administración concomitante con determinados antifúngicos azólicos o antibióticos macrólidos, debido a la inhibición de CYP3A4 y/o transportadores [ver <i>Farmacología Clínica</i>].
Intervención	En pacientes que toman claritromicina o itraconazol, no exceda de 20 mg de LIPONORM® [ver <i>Dosis y Administración</i>]. Considerar el riesgo/beneficio del uso concomitante de otros antifúngicos azólicos o antibióticos macrólidos con LIPONORM®. Controlar a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de miopatía, particularmente al inicio del tratamiento y durante el ajuste de dosis ascendente de cualquiera de los dos fármacos.

Ejemplos	Eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, posaconazol y voriconazol.
Niacina	
Impacto clínico	Se han observado casos de miopatía y rabdomiólisis con el uso concomitante de dosis modificadoras de lípidos de niacina (≥ 1 gramo/día de niacina) con LIPONORM®.
Intervención	Considerar si el beneficio de utilizar dosis de niacina modificadoras de lípidos de forma concomitante con LIPONORM® es superior al riesgo aumentado de miopatía y rabdomiólisis. Si se decide el uso concomitante, controlar a los pacientes en busca de signos y síntomas de miopatía, particularmente durante el inicio del tratamiento y durante el ajuste de la dosis de cualquiera de los dos fármacos.
Fibratos (excepto Gemfibrozilo)	
Impacto clínico	Los fibratos pueden causar miopatía cuando se administran solos. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con el uso concomitante de fibratos con LIPONORM®.
Intervención:	Considere si el beneficio del uso concomitante de fibratos con LIPONORM® es superior al aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis. Si se decide el uso concomitante, controlar a los pacientes en busca de signos y síntomas de miopatía, particularmente durante el inicio del tratamiento y durante el ajuste ascendente de la dosis de cualquiera de los dos fármacos.
Colchicina	
Impacto clínico	Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis con el uso concomitante de colchicina con atorvastatina.
Intervención	Considerar el riesgo/beneficio del uso concomitante de colchicina con LIPONORM®. Si se decide el uso concomitante, controlar a los pacientes en busca de signos y síntomas de miopatía, particularmente durante el inicio del tratamiento y durante el ajuste ascendente de la dosis de cualquiera de los



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

	dos fármacos.
Jugo de pomelo	
Impacto clínico	El consumo de jugo de pomelo, especialmente el consumo excesivo, de más de 1,2 litros/día, puede aumentar los niveles plasmáticos de atorvastatina y puede aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis.
Intervención	Evitar la ingesta de grandes cantidades de jugo de pomelo, más de 1,2 litros al día, cuando se esté tomando LIPONORM®.

Interacciones farmacológicas que pueden disminuir la exposición al LIPONORM®.

La Tabla 3 presenta interacciones farmacológicas que pueden disminuir la exposición a LIPONORM® e instrucciones para prevenirlas o administrarlas.

Tabla 3
Interacciones farmacológicas que pueden disminuir la exposición al LIPONORM®.

Rifampicina	
Impacto clínico	La administración concomitante de LIPONORM® con rifampicina, un inductor del citocromo P450 3A4 e inhibidor del OATP1B1, puede dar lugar a reducciones variables de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de rifampicina, la administración tardía de LIPONORM® tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.
Intervención	Administrar LIPONORM® y rifampicina simultáneamente.

Efectos de atorvastatina sobre otros medicamentos

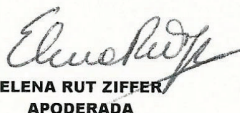
La Tabla 4 presenta el efecto de atorvastatina sobre otros medicamentos e instrucciones para prevenirlos o administrarlos.

Tabla 4
Efectos de atorvastatina sobre otros medicamentos

Anticonceptivos orales



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Impacto clínico	La administración conjunta de atorvastatina y un anticonceptivo oral incrementó las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinilestradiol <i>[ver Farmacología Clínica]</i> .
Intervención	Considere esto al seleccionar un anticonceptivo oral para pacientes que toman LIPONORM®
Digoxina	
Impacto clínico	Cuando se administraron dosis múltiples de atorvastatina y digoxina concomitantemente, aumentaron las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado estacionario <i>[ver Farmacología Clínica]</i> .
Intervención	Controlar adecuadamente a los pacientes que toman digoxina.

POBLACIONES ESPECÍFICAS

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

En un estudio de dos años de duración realizado en ratas con niveles de dosis de 10, 30 y 100 mg/kg / día, se registró un caso de rabdosarcoma y un caso de fibrosarcoma en las ratas hembra tratadas con altas dosis. Esta dosis representa a AUC plasmáticas de aproximadamente 16 veces la registrada en humanos a los que se les administró 80 mg de atorvastatina por vía oral.

En un estudio de dos años de duración realizado en ratones, la administración de atorvastatina a dosis de 100, 200 y 400 mg/kg/día se registró un incremento de adenomas hepáticos en ratones machos y carcinomas hepáticos en ratones hembra, de los grupos de dosis alto. Esta dosis representa a AUC plasmáticas de aproximadamente 6 veces la registrada en humanos a los que se les administró 80 mg de atorvastatina por vía oral.

No hubo evidencia de mutagenicidad en la prueba mutagénica microbiana en rata o ratón, con o sin activación metabólica, ni en los ensayos in vivo e in vitro de aberración cromosómica.

Un estudio efectuado con ratas expuestas a concentraciones de atorvastatina 15 veces la máxima dosis usual en el ser humano reveló cambios en las fertilidad.

Se registró aplasia y azoospermia en el epidídimo de 2 de las 10 ratas tratadas con 100 mg/kg/día de atorvastatina durante 3 meses (esta dosis representa a AUC plasmáticas de aproximadamente 16 veces la registrada en humanos a los que se les administró 80 mg de atorvastatina por vía oral); el peso de los testículos y epidídimo fue significativamente menor. Ratas macho a las cuales se les administraron dosis de 100 mg/kg/día durante las 11 semanas previas al apareamiento se observó una disminución en la motilidad y

 DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	 ELENA RUT ZIFFER APODERADA
---	---

LAZAR

concentración de la esperma y un aumento en la incidencia de anomalías espermáticas.

La atorvastatina no causó efectos adversos en los parámetros seminales ni en la histopatología de los órganos reproductivos en perros a los cuales se les administró dosis de 10, 40 y 120 mg/kg, durante 2 años.

Embarazo

LIPONORM® está contraindicado para su uso en mujeres embarazadas, ya que no se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas y no hay ningún beneficio aparente de los medicamentos hipolipemiantes durante el embarazo. Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa reducen la síntesis de colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, LIPONORM® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. LIPONORM® debe interrumpirse tan pronto como se reconozca el embarazo.

Los datos publicados limitados sobre el uso de atorvastatina son insuficientes para determinar un riesgo asociado a medicamentos de malformaciones congénitas mayores o abortos espontáneos.

Lactancia

El uso de LIPONORM® está contraindicado durante la lactancia. No hay información disponible sobre los efectos del medicamento sobre el lactante amamantado ni sobre los efectos del medicamento sobre la producción de leche. No se sabe si la atorvastatina está presente en la leche humana, pero se ha demostrado que otro medicamento en esta clase pasa a la leche humana y la atorvastatina está presente en la leche de rata. Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en un lactante amamantado, aconsejar a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con LIPONORM®.

Mujeres y Varones con Potencial Reproductivo

Anticoncepción

LIPONORM® pueden causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con LIPONORM®.

Uso en pediatría

Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (HFHe)

La seguridad y eficacia de atorvastatina se han establecido en pacientes pediátricos, de 10 años a 17 años de edad, con HFHe como complemento a la dieta para reducir los niveles de colesterol total, LDL-C y apo B cuando, después de un ensayo adecuado de terapia dietética, los siguientes están presentes:

- LDL-C $\geq$ 190 mg/dL, o
- LDL-C $\geq$ 160 mg/dL y

	
DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	ELENA RUT ZIFFER APODERADA

- una historia familiar positiva de HF, o ECV prematura en un pariente de primer o segundo grado, o
- dos o más factores de riesgo de ECV están presentes.

No se ha establecido la eficacia a largo plazo de la terapia con LIPONORM® iniciada en la infancia para reducir la morbilidad y la mortalidad en la edad adulta.

La seguridad y la eficacia de LIPONORM® no se han establecido en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad con HFHe.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica (HFHo)

La eficacia clínica de atorvastatina con dosis de hasta 80 mg/día por 1 año fue evaluada en un estudio no controlado de pacientes con HFHo que incluyó 8 pacientes pediátricos. No se informaron anormalidades clínicas y bioquímicas en estos pacientes.

La efectividad y seguridad en niños no ha sido establecida.

LIPONORM® no está recomendado para uso pediátrico.

Uso en geriatría

Estudios realizados hasta la fecha en un número limitado de pacientes de 70 años o mayores, no demostraron problemas específicos que pudieran limitar la utilidad de la atorvastatina en pacientes ancianos.

Ninguna diferencia global en seguridad o efectividad fueron observadas entre estos pacientes y sujetos más jóvenes, y otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes, pero mayor sensibilidad de algún adulto mayor no puede ser descartada. Ya que una edad avanzada (≥ 65 años) es un factor de predisposición para miopatía, LIPONORM® debe ser prescrito con precaución en los adultos mayores.

Deterioro Hepático

LIPONORM® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa la cual podría incluir elevaciones persistentes sin causa conocida en niveles de transaminasas hepáticas.

REACCIONES ADVERSAS

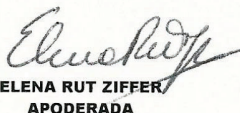
Las siguientes reacciones adversas serias son analizadas en mayor detalle en otras secciones del documento:

Miopatía y Rabdomiólisis [*ver Advertencias y Precauciones*].

Anormalidades de enzimas hepáticas [*ver Advertencias y Precauciones*].

Experiencias en Ensayos Clínicos

Como los ensayos clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no

	
DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	ELENA RUT ZIFFER APODERADA

pueden ser directamente comparadas a las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En la base de datos de estudios clínicos controlados con placebo de atorvastatina de 16.066 pacientes (8755 atorvastatina vs. 7311 placebo; de rango de edad de 10–93 años, 39% mujeres, 91% caucásicas, 3% de raza negra, 2% asiáticos, 4% otros) con una mediana de duración de tratamiento de 53 semanas, 9,7% de pacientes con atorvastatina y 9,5% de pacientes con placebo discontinuaron debido a reacciones adversas independientemente de la causalidad. Las cinco reacciones adversas más comunes en pacientes tratados con atorvastatina que llevaron a la discontinuación del tratamiento y ocurrieron en una tasa mayor que la del placebo fueron: mialgia (0,7%), diarrea (0,5%), náuseas (0,4%), incremento de alanina aminotransferasa (0,4%), e incremento de la enzima hepática (0,4%).

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas (incidencia $\geq 2\%$ y mayor que placebo) independientemente de la causalidad, en pacientes tratados con atorvastatina en estudios controlados con placebo (n=8755) fueron: nasofaringitis (8,3%), artralgia (6,9%), diarrea (6,8%), dolor en extremidades (6,0%), e infección del tracto urinario (5,7%).

La Tabla 1 resume la frecuencia de reacciones adversas clínicas, independientemente de la causalidad, reportadas en $\geq 2\%$ y en una tasa mayor que placebo en pacientes tratados con atorvastatina (n=8755), de diecisiete estudios controlados con placebo.

Tabla 1. Reacciones adversas clínicas que ocurren en $\geq 2\%$ en pacientes tratados con alguna dosis de atorvastatina y en una incidencia mayor que placebo independientemente de la causalidad (% de pacientes).

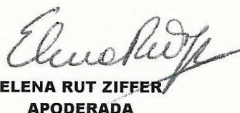
Reacción adversa	Alguna dosis N=8755	10 mg N=3908	20 mg N=188	40 mg N=604	80 mg N=4055	Placebo N=7311
Nasofaringitis	8,3	12,9	5,3	7,0	4,2	8,2
Artralgia	6,9	8,9	11,7	10,6	4,3	6,5
Diarrea	6,8	7,3	6,4	14,1	5,2	6,3
Dolor en extremidades	6,0	8,5	3,7	9,3	3,1	5,9
Infección del tracto urinario	5,7	6,9	6,4	8,0	4,1	5,6
Dispepsia	4,7	5,9	3,2	6,0	3,3	4,3
Náuseas	4,0	3,7	3,7	7,1	3,8	3,5
Dolor musculoesquelético	3,8	5,2	3,2	5,1	2,3	3,6
Espasmos musculares	3,6	4,6	4,8	5,1	2,4	3,0
Mialgia	3,5	3,6	5,9	8,4	2,7	3,1
Insomnio	3,0	2,8	1,1	5,3	2,8	2,9
Dolor faringolaríngeo	2,3	3,9	1,6	2,8	0,7	2,1

*Reacción adversa $\geq 2\%$ en cualquier dosis mayor que placebo.

Otras reacciones adversas reportadas en estudios controlados por placebo incluyen:



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

LAZAR

Cuerpo como un todo: malestar, pirexia; *Sistema digestivo:* malestar abdominal, eructos, flatulencia, hepatitis, colestasis; *Sistema musculoesquelético:* dolor musculoesquelético, fatiga muscular, dolor de cuello, hinchazón de articulaciones; *Sistema metabólico y nutricional:* incremento de transaminasas, ensayo de función hepática anormal, incremento de fosfatasa alcalina en sangre, incremento de creatina fosfocinasa, hiperglicemia; *Sistema nervioso:* pesadillas; *Sistema respiratorio:* epistaxis; *Piel y apéndices cutáneos:* urticaria; *Sentidos especiales:* visión borrosa, zumbidos de oídos; *Sistema urogenital:* glóbulos blancos positivos en orina.

Experiencia Poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-aprobación de atorvastatina. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del medicamento.

Las reacciones adversas asociadas con la terapia de atorvastatina reportadas desde la introducción al mercado, que no están listadas arriba, independientemente de la evaluación de la causalidad, incluyen las siguientes: anafilaxia, edema angioneurótico, prurito bulloso (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica), rabdomiólisis, miositis, fatiga, ruptura de tendón, insuficiencia hepática mortal y no mortal, vértigo, depresión, neuropatía periférica, pancreatitis y enfermedad pulmonar intersticial.

Se han notificado casos raros de miopatía necrotizante mediada inmunológicamente asociada con el uso de estatinas [ver *Advertencias y Precauciones*].

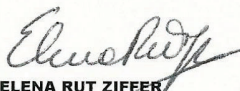
Ha habido pocos informes posteriores a la comercialización de deterioro cognitivo (por ejemplo, pérdida de la memoria, olvido, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas. Estos problemas cognitivos se han informado para todas las estatinas. Los informes suelen ser poco serios, y reversibles al suspender las estatinas, con tiempos variables a comienzo de los síntomas (1 día hasta años) y la resolución de los síntomas (mediana de 3 semanas).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>

Sobredosificación

	
DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	ELENA RUT ZIFFER APODERADA

LAZAR

No se conoce un tratamiento específico para la sobredosis. En caso de una sobredosis el paciente deberá ser tratado en forma sintomática y deberán instituirse medidas de soporte. Debido a la extensa unión a proteínas plasmáticas, no se sugiere utilizar hemodiálisis para facilitar el clearance de atorvastatina.

Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: Tel.: 011-4962-6666/2247
- Hospital Pedro Elizalde: Tel.: 011-4300-2115
- Hospital A. Posadas: Tel.: 011-4658-7777/654-6648

Presentaciones

LIPONORM® 10 mg:

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

LIPONORM® 20 mg:

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

LIPONORM® 40 mg:

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

LIPONORM® 80 mg:

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

Condiciones de Conservación y almacenamiento

Conservar entre 15° C y 30° C, en lugar seco. Proteger de la luz solar directa.

Mantener fuera del alcance de los niños

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 48.128

Laboratorio Dr. Lazar y Cía. S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires

Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farm. y Bioq.

Última revisión del prospecto:

 DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	 ELENA RUT ZIFFER APODERADA
---	---



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Año de la Grandeza Argentina

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2026-10369846 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.