



PROYECTO DE PROSPECTO

LIPONORM® PLUS 40/10 ATORVASTATINA + EZETIMIBE

Comprimidos
Industria Argentina
Venta bajo receta

Formula:

Cada comprimido de LIPONORM® PLUS 40/10 contiene:

Ezetimibe	10,00 mg
Atorvastatina cálcico trihidrato (equivalente a 40 mg de Atorvastatina)	43,28 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,00 mg
Celulosa microcristalina pH 200	156,76 mg
Croscarmelosa sódica	26,48 mg
Povidona K30	8,26 mg
Laurilsulfato de sodio	13,24 mg
Estearato de magnesio	4,94 mg
Lactosa monohidrato CD	195,04 mg

Acción terapéutica:

Agentes modificadores de los lípidos, Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros fármacos modificadores de los lípidos. **Código ATC:** C10BA05.

Indicaciones:

Prevención de acontecimientos cardiovasculares

LIPONORM® PLUS 40/10 está indicado para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA), estén o no previamente tratados con una estatina.

Hipercolesterolemia

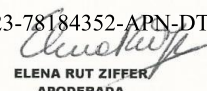
LIPONORM® PLUS 40/10 está indicado como tratamiento complementario a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o hiperlipidemia mixta cuando el uso de un producto en combinación se considera adecuado en:

- Pacientes no controlados adecuadamente con una estatina sola.
- Pacientes ya tratados con una estatina y ezetimibe.

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH)

LIPONORM® PLUS 40/10 está indicado como tratamiento complementario a la dieta en pacientes adultos con HoFH. Los pacientes también pueden recibir tratamientos complementarios (p. ej., aféresis de lipoproteínas de baja densidad [LDL]).

RE-2023-78184352-APN-DTD#JGM

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

Página 2 de 19

**Acción farmacológica:**

El colesterol plasmático se deriva de la absorción intestinal y de la síntesis endógena. LIPONORM® PLUS 40/10 contiene ezetimibe y atorvastatina, dos compuestos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios. LIPONORM® PLUS 40/10 reduce las cifras elevadas de colesterol total (C-total), C-LDL, apolipoproteína B (ApoB), triglicéridos (TG) y colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-no HDL) y aumenta el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (CHDL) a través de la doble inhibición de la absorción y la síntesis del colesterol.

Ezetimibe

Ezetimibe inhibe la absorción intestinal del colesterol. Ezetimibe es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que difiere del de otras clases de reductores del colesterol (p. ej., estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fíbrico y estanoles vegetales). El blanco molecular de ezetimibe es el transportador de esteroles, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroles.

Ezetimibe se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, reduciendo el paso de colesterol desde el intestino al hígado; las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado y estos diferentes mecanismos juntos proporcionan una reducción complementaria del colesterol.

Ezetimibe inhibe la absorción de [14C]-colesterol sin efecto sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinil estradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

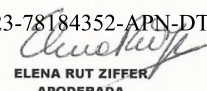
Atorvastatina

Atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima limitante responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutarilcoenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol. En el hígado, los triglicéridos y el colesterol se incorporan a la VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y se liberan a la sangre para su distribución en los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se originan a partir de las VLDL y se catabolizan principalmente a través del receptor con elevada afinidad para las LDL.

Atorvastatina reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol y los niveles de lipoproteínas inhibiendo la HMG-CoA reductasa y la síntesis de colesterol en el hígado. Atorvastatina también aumenta el número de receptores hepáticos para LDL en la superficie de las células hepáticas, dando lugar a un incremento de la absorción y 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 LDL, junto con una modificación beneficiosa en la calidad de las partículas LDL circulantes. Atorvastatina reduce significativamente el colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una población que no ha respondido habitualmente al tratamiento médico hipolipemiante.

RE-2023-78184352-APN-DTD#JGM



DANIELA A. CASAS	ELENA RUT ZIFFER
FARMACÉUTICA	APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA	

LAZAR

Farmacocinética:

Absorción:

Los efectos de una comida rica en grasas sobre la farmacocinética de ezetimibe y atorvastatina son comparables a los descritos para los comprimidos individuales.

- Ezetimibe: Tras su administración oral, ezetimibe se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente con un glucurónido fenólico que es farmacológicamente activo (ezetimibe-glucurónido). La media de las concentraciones máximas plasmáticas (C_{max}) tiene lugar entre 1 y 2 horas en el caso de ezetimibe-glucurónido y entre 4 y 12 horas en el caso de ezetimibe. No pudo determinarse la biodisponibilidad absoluta de ezetimibe, ya que el compuesto es prácticamente insoluble en los medios acuosos adecuados para inyección. La administración concomitante de alimentos (comidas con/sin alto contenido en grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimibe en su administración en forma de comprimidos de 10 mg.

- Atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración oral. La concentración plasmática máxima (C_{max}) se alcanza a las 1-2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción a la dosis de atorvastatina. Tras su administración oral, los comprimidos de atorvastatina tienen una biodisponibilidad del 95-99% en comparación con la biodisponibilidad de las soluciones orales de atorvastatina. La biodisponibilidad absoluta es, aproximadamente, del 12%, y la disponibilidad sistémica del inhibidor activo de la HMG-CoA reductasa es de un 30%, aproximadamente. La disponibilidad sistémica baja se debe al aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo de primer paso hepático.

Distribución:

- Ezetimibe y el complejo ezetimibe-glucurónido se unen en un 99,7% y del 88 al 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

- El volumen medio de distribución de atorvastatina es de 381 litros, aproximadamente.

Atorvastatina se une a proteínas plasmáticas en $\geq 98\%$.

Biotransformación:

- Ezetimibe se metaboliza fundamentalmente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con glucurónidos (una reacción de fase II), con excreción biliar posterior. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). Ezetimibe y el complejo ezetimibe-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco que se detectan en plasma, representando aproximadamente del 10 al 20 % y del 80 al 90 % del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimibe como el complejo ezetimibe-glucurónido se eliminan lentamente del plasma, con evidencia de una importante recirculación enterohepática. La semivida de ezetimibe y del complejo ezetimibe-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

- Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 a derivados orto- y parahidroxilados y a varios productos de la beta-oxidación. Aparte de utilizar otras rutas metabólicas, estos compuestos se metabolizan posteriormente por glucuronidación. *In vitro*, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto- y parahidroxilados

LAZAR

es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos.

Eliminación:

- Tras la administración oral de ezetimibe marcado con C14 (20 mg) a voluntarios, ezetimibe total supuso aproximadamente el 93 % de la radiactividad total en plasma. Aproximadamente el 78 % y el 11 % de la radiactividad administrada se recuperaron en heces y orina, respectivamente, a lo largo de los 10 días del periodo de recogida de muestras. A las 48 horas ya no había niveles de radiactividad detectables en plasma.
- Atorvastatina se elimina principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, el medicamento no parece sufrir una significativa recirculación enterohepática. La semivida de eliminación plasmática de atorvastatina en humanos es de, aproximadamente, 14 horas. La semivida de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de, aproximadamente 20-30 horas, debido al efecto de los metabolitos activos.

Atorvastatina es un sustrato del transportador de eflujo BCRP.

Pacientes pediátricos:

- La absorción y el metabolismo de ezetimibe son similares en niños y adolescentes (10 a 18 años) y adultos. Con respecto a ezetimibe total, no hay diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 10 años de edad. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes (9 a 17 años) incluye a pacientes con HFHo, HFH o sitosterolemia.
- El aclaramiento oral aparente de atorvastatina en los pacientes pediátricos fue similar al de los adultos cuando se extrapoló alométricamente por peso corporal.

Pacientes de edad avanzada:

- Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son unas dos veces más altas en las personas de edad avanzada (≥ 65 años) que en las jóvenes (18 a 45 años). Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los sujetos de edad avanzada y en los jóvenes tratados con ezetimibe.
- La concentración de atorvastatina y de sus metabolitos activos en plasma es mayor en ancianos sanos que en los adultos jóvenes, mientras que los efectos sobre los lípidos son comparables en ambos grupos.

Insuficiencia hepática

- Tras una dosis única de 10 mg de ezetimibe, el valor medio del AUC de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,7 veces en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child Pugh de 5 ó 6) en comparación con los sujetos sanos. En un estudio en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child Pugh de 7 a 9) con administración repetida durante 14 días (10 mg al día), el valor medio del AUC de ezetimibe total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación de Child Pugh > 9), no se recomienda ezetimibe en estos pacientes.

LAZAR

- La concentración plasmática de atorvastatina y de sus metabolitos activos aumentan significativamente (aproximadamente, 16 veces la C_{max} y 11 veces el AUC) en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica (Child-Pugh B).

Insuficiencia renal:

- Tras la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimibe en pacientes con enfermedad renal grave (n=8; medio < 30 ml/min/1,73 m²), el valor medio del AUC de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos (n=9). Un paciente adicional de este estudio (al que se había realizado un trasplante renal y que recibía múltiples medicamentos, incluida ciclosporina) mostró una exposición a ezetimibe total 12 veces mayor.

- las enfermedades renales no afectan ni a las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y de sus metabolitos activos ni a sus efectos sobre los lípidos.

Género:

- Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son ligeramente más altas (aproximadamente 20 %) en las mujeres que en los hombres. Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los hombres y las mujeres tratados con ezetimibe.

- las concentraciones de atorvastatina y de sus metabolitos activos es diferente en mujeres (la C_{max} es aproximadamente un 20% mayor y el AUC un 10 % inferior) que en hombres. Estas diferencias no son clínicamente relevantes, y tampoco es significativa la diferencia en los efectos sobre los lípidos entre los hombres y las mujeres.

Polimorfismo de SLCO1B1:

Atorvastatina: En la captación hepática de todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida atorvastatina, interviene el transportador OATP1B1. En pacientes con polimorfismo de SLCO1B1 existe el riesgo de que se produzca un aumento de la exposición a atorvastatina, que puede conducir a un incremento del riesgo de rabdomiólisis. El polimorfismo del gen que codifica el OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) se asocia a un incremento de 2,4 veces de la exposición a atorvastatina (AUC) con respecto a las personas que no presentan esta variante genotípica (c.521TT). Puede que en estos pacientes también exista un bloqueo genético de la captación hepática de atorvastatina. Se desconocen las posibles consecuencias para la eficacia.

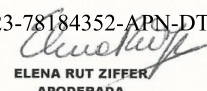
Posología y administración:

Hipercolesterolemia y/o cardiopatía coronaria (con antecedentes de SCA):

El paciente debe haber iniciado con anterioridad una dieta hipolipemiente adecuada, que debe mantener durante el tratamiento con LIPONORM® PLUS 40/10.

El intervalo de dosis de LIPONORM® PLUS oscila entre 10/10 mg/día y 40/10 mg/día. La dosis habitual es 10/10 mg una vez al día. Al iniciar el tratamiento o si se requiere un ajuste de dosis, deberán tenerse en cuenta los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) del paciente, el riesgo de cardiopatía coronaria y la respuesta al tratamiento reductor de colesterol que esté recibiendo en ese momento.

RE-2023-78184352-APN-DTD#JGM



DANIELA A. CASAS	ELENA RUT ZIFFER
FARMACÉUTICA	APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA	

Página 6 de 19

LAZAR

La dosis de LIPONORM® PLUS debe individualizarse en base a la eficacia conocida de las diversas dosis de LIPONORM® PLUS y la respuesta al tratamiento hipocolesterolemizante que esté recibiendo en ese momento el paciente.

Los ajustes de dosis deben realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

La dosis de LIPONORM® PLUS para los pacientes con HF homocigota es de 10/10 mg a 40/10 mg al día. LIPONORM® PLUS 40/10 puede utilizarse como tratamiento complementario a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de LDL) en estos pacientes o si estos tratamientos no están disponibles.

Coadministración con otros medicamentos

La administración de LIPONORM® PLUS 40/10 debe producirse ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que toman, concomitantemente con LIPONORM® PLUS, antivirales para la hepatitis C que contienen elbasvir o grazoprevir, la dosis de LIPONORM® PLUS no debe exceder de 20/10 mg/día.

Pacientes de edad avanzada

No se precisa ajuste de dosis en pacientes ancianos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LIPONORM® PLUS 40/10 en niños. No se dispone de datos.

Pacientes con insuficiencia hepática

LIPONORM® PLUS 40/10 se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. LIPONORM® PLUS 40/10 está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Pacientes con insuficiencia renal

No se precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Forma de administración

LIPONORM® PLUS 40/10 se administra por vía oral. LIPONORM® PLUS 40/10 se puede administrar como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Contraindicaciones:

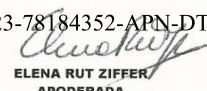
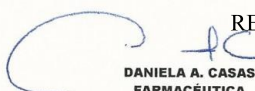
- . Hipersensibilidad a cualquier componente de la medicación.
- . Durante el embarazo y la lactancia, así como en mujeres potencialmente fértiles que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados.
- . Pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables de las transaminasas séricas que superen en 3 veces el límite superior de normalidad (LSN).
- . Pacientes tratados con los antivirales para la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir.

Precauciones y advertencias:

Efectos sobre el músculo esquelético

Al igual que ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, atorvastatina puede afectar raramente a los músculos esqueléticos, y producir mialgia, miositis y miopatía, que

RE-2023-78184352-APN-DTD#JGM



DANIELA A. CASAS	ELENA RUT ZIFFER
FARMACÉUTICA	APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA	

Página 7 de 19

LAZAR

pueden progresar a rabdomiólisis, patología potencialmente mortal caracterizada por valores elevados de creatin fosfoquinasa (CPK) (superiores a 10 veces el valor máximo de normalidad, [LSN]), mioglobinemia y mioglobinuria, que pueden producir insuficiencia renal.

En la experiencia post-comercialización con ezetimibe, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis tomaban una estatina concomitantemente con ezetimibe. Sin embargo, se ha comunicado muy raramente rabdomiólisis con ezetimibe en monoterapia y muy raramente con la adición de ezetimibe a otros fármacos que se sabe que están asociados a un alto riesgo de rabdomiólisis.

Antes del inicio del tratamiento

LIPONORM® PLUS 40/10 debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a rabdomiólisis. Deben determinarse los niveles de CPK antes de iniciar el tratamiento 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 consumo de cantidades importantes de alcohol.
- En ancianos (> 70 años), la necesidad de estas determinaciones debe valorarse dependiendo de la presencia de otros factores que predisponen al desarrollo de rabdomiólisis.
- Situaciones en las que se pueda producir un aumento de sus concentraciones plasmáticas, como interacciones y poblaciones especiales, incluidas subpoblaciones genéticas.

En tales circunstancias, se debe considerar el riesgo del tratamiento con respecto al posible beneficio, y se recomienda monitorización clínica.

Si los niveles basales de CPK están significativamente elevados (>5 x LSN), no se debe iniciar el tratamiento.

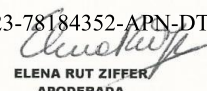
Determinación de CPK

La CPK no debe determinarse después de realizar ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de CPK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si el valor de CPK es significativamente elevado (>5 veces LSN), la determinación debe repetirse 5 ó 7 días después, para confirmar estos resultados.

Mientras dure el tratamiento

- Se debe indicar a los pacientes que comuniquen inmediatamente los dolores, calambres o debilidad muscular que experimenten, sobre todo si vienen acompañados de malestar general o fiebre, o si los signos y síntomas musculares persisten después de interrumpir el tratamiento con LIPONORM® PLUS 40/10.

RE-2023-78184352-APN-DTD#JGM



DANIELA A. CASAS	ELENA RUT ZIFFER
FARMACÉUTICA	APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA	

Página 8 de 19

LAZAR

- Si tales síntomas aparecen mientras el paciente esté recibiendo tratamiento con LIPONORM® PLUS 40/10, se deberán medir sus niveles de CPK. Si resultan estar significativamente elevados (>5 veces LSN), se debe interrumpir el tratamiento.
- Si los síntomas musculares son graves y provocan molestias diarias, incluso si los niveles de CPK se encuentran elevados ≤5 veces LSN, se deberá considerar la suspensión del tratamiento.
- Si los síntomas se solventan y los valores de CPK se normalizan, entonces se puede considerar la reintroducción de LIPONORM® PLUS 40/10 o la introducción de otro medicamento que contenga una estatina, a la dosis más baja y con estrecha monitorización.
- Se debe suspender el tratamiento con LIPONORM® PLUS 40/10 si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CPK (>10 veces LSN), o en caso de que se diagnostique o sospeche una rabdomiólisis.
- Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la CPK sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

A consecuencia del componente atorvastatina de LIPONORM® PLUS 40/10, el riesgo de rabdomiólisis se incrementa cuando es administrado de forma simultánea con determinados medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de atorvastatina, tales como los inhibidores potentes de CYP3A4 o proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH, entre ellos ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). El riesgo de miopatía también se puede ver incrementado con el uso simultáneo de gemfibrozil y otros derivados del ácido fibrico, eritromicina, niacina, los antivirales para la hepatitis C boceprevir, telaprevir, elbasvir, grazoprevir, o la combinación de tipranavir/ritonavir. Si es posible, se deberán considerar tratamientos alternativos (que no interaccionan) en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que sea necesaria la administración conjunta de estos medicamentos con LIPONORM® PLUS 40/10, se deberá valorar cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento simultáneo. Cuando los pacientes reciben medicamentos que aumentan la concentración plasmática de atorvastatina, se recomienda el uso de una menor dosis máxima de LIPONORM® PLUS 40/10. Asimismo, en el caso de los inhibidores potentes de CYP3A4, se deberá valorar una dosis inicial menor de LIPONORM® PLUS 40/10 y se recomienda un seguimiento clínico adecuado 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 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

LAZAR

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 LIPONORM® PLUS 40/10 y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

No se recomienda el uso concomitante de LIPONORM® PLUS 40/10 y ácido fusídico, por lo tanto, se puede considerar la suspensión temporal del tratamiento con LIPONORM® PLUS 40/10 durante una terapia con ácido fusídico.

Enzimas hepáticas

En ensayos clínicos controlados en los que se administró ezetimibe junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (el triple del valor máximo de normalidad, [LSN]).

Se deben realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente con carácter periódico. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas que sugieran un daño hepático deberán someterse a pruebas de función hepática. Los pacientes que desarrollen un aumento de los niveles de transaminasas deberán ser controlados hasta que la(s) anomalía(s) se resuelva(n). Si persiste un aumento de las transaminasas mayor de 3 veces el LSN, se recomienda la reducción de la dosis de LIPONORM® PLUS 40/10 o su retirada.

LIPONORM® PLUS 40/10 debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Insuficiencia hepática

Debido a que se desconocen los efectos de un aumento de exposición a ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda la administración de LIPONORM® PLUS 40/10.

Ictus previo

Un análisis retrospectivo de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria, que recientemente habían sufrido un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), demostró una mayor incidencia de ictus hemorrágico en pacientes tratados con 80 mg de atorvastatina en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con antecedentes de ictus hemorrágico o infarto lacunar al inicio del estudio. En el caso de estos pacientes, el balance entre los riesgos y beneficios del tratamiento con atorvastatina 80 mg es incierto, y se debe valorar cuidadosamente el riesgo potencial de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo. Dicha patología presenta síntomas que pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general (cansancio,

LAZAR

pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado la enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con LIPONORM® PLUS 40/10.

Diabetes mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucemia y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes pueden producir hiperglucemia. Este riesgo, sin embargo, se compensa con la reducción del riesgo vascular asociado a las 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, triglicéridos aumentados, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las guías nacionales.

Excipientes

LIPONORM® PLUS 40/10 contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa-o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES

Múltiples mecanismos pueden contribuir a posibles interacciones con los inhibidores de la HMG Co-A reductasa. Los medicamentos o productos a base de plantas que inhiben ciertas enzimas (p. ej., CYP3A4) y/o vías mediadas por transportadores (p. ej., OATP1B) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y pueden conducir a un mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis.

Interacciones farmacodinámicas:

Atorvastatina se metaboliza a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de proteínas transportadoras, p. ej., el transportador de captación en hepatocitos OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos inhibidores de CYP3A4 o proteínas transportadoras puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y aumentar el riesgo de miopatía. Este riesgo también se puede ver incrementado con la administración concomitante de LIPONORM® PLUS 40/10 y otros medicamentos que poseen la capacidad de inducir miopatía, como los derivados del ácido fibríco y ezetimibe.

Interacciones farmacocinéticas:

- No se ha observado una interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando ezetimibe se administró junto con atorvastatina.

Efectos de otros medicamentos sobre LIPONORM® PLUS 40/10:

- Antiácidos: la administración concomitante de antiácidos disminuye la tasa de absorción de ezetimibe pero no tiene efecto sobre su biodisponibilidad. Esta disminución en la tasa de absorción no se considera clínicamente significativa.

- Colestiramina: la administración concomitante de colestiramina disminuye el área bajo la curva (AUC) media de ezetimibe total en aproximadamente un 55%.

La reducción adicional de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) que se consigue al añadir LIPONORM® PLUS 40/10 al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción.

LAZAR

- Ciclosporina: en pacientes en tratamiento con dosis estables de ciclosporina, la administración de ezetimibe produce un aumento en el AUC medio de y viceversa. Se deberá tener precaución al iniciar el tratamiento con LIPONORM® PLUS 40/10 en el caso de tratamiento con ciclosporina. Se deberán monitorizar las concentraciones de ciclosporina en pacientes que reciban ambos fármacos de manera concomitante).
- Fibratos: la administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo aumenta las concentraciones de ezetimibe total aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente. Aunque estos incrementos no se consideran clínicamente significativos, no se recomienda la administración conjunta de LIPONORM® PLUS 40/10 y fibratos.
- Inhibidores de CYP3A4: los inhibidores potentes de CYP3A4 provocan un aumento notable de las concentraciones de atorvastatina. Si es posible, se debe evitar la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH, incluidos ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). En aquellos casos en los que no se pueda evitar la coadministración de estos medicamentos con LIPONORM® PLUS 40/10, se deberán considerar una dosis inicial y una dosis máxima de LIPONORM® PLUS 40/10 menores y se recomienda una adecuada monitorización clínica de los pacientes. Los inhibidores moderados de CYP3A4 (p. ej., eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Se ha observado un aumento del riesgo de miopatía asociado al uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción que evalúen los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de CYP3A4, y su coadministración con LIPONORM® PLUS 40/10 puede causar un aumento de la exposición a atorvastatina. Por tanto, se deberá considerar una dosis máxima menor de LIPONORM® PLUS 40/10 y se recomienda una adecuada monitorización clínica de los pacientes, cuando se utilice de forma simultánea con inhibidores moderados de CYP3A4. Se recomienda una monitorización clínica adecuada tras el inicio del tratamiento con el inhibidor o después del ajuste de su dosis.
- Inhibidores de la Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama (BCRP): la administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de BCRP (p. ej., elbasvir y grazoprevir) puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por tanto, se debe considerar un ajuste de dosis de atorvastatina dependiendo de la dosis prescrita. La coadministración de elbasvir y grazoprevir con atorvastatina aumenta las concentraciones plasmáticas de atorvastatina 1,9 veces; por tanto, la dosis de LIPONORM® PLUS 40/10 no debe exceder de 10/20 mg al día en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir.
- Inductores del citocromo P450 3A4: la administración concomitante de atorvastatina e inductores del citocromo P450 3A4 (p. ej., efavirenz, rifampicina o hierba de San Juan) puede producir reducciones variables de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo dual de interacción de rifampicina (inducción del citocromo P450

LAZAR

3A4 e inhibición del transportador de captación hepático OATP1B1), se recomienda administrar al mismo tiempo LIPONORM® PLUS 40/10 y rifampicina, ya que la administración de atorvastatina posterior a la de rifampicina se ha asociado a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. No obstante, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en hepatocitos y si no se puede evitar la administración concomitante, los pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados en relación con la eficacia.

- Inhibidores de proteínas transportadoras: los inhibidores de proteínas transportadoras (p.ej. ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores de captación en hepatocitos sobre las concentraciones de atorvastatina en estas células. Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda una reducción de la dosis de LIPONORM® PLUS 40/10 y la monitorización clínica de la eficacia.

- Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco: el uso de fibratos en monoterapia se asocia ocasionalmente a acontecimientos relacionados con el músculo, incluida la rabdomiólisis. El riesgo de que aparezcan estos acontecimientos se puede ver incrementado con el uso simultáneo de derivados del ácido fibríco y atorvastatina.

- Ezetimibe: el uso de ezetimibe solo se asocia a acontecimientos relacionados con el músculo, incluida la rabdomiólisis. Por tanto, el riesgo de que aparezcan estos acontecimientos puede aumentar con el uso simultáneo de derivados de ezetimibe y atorvastatina. Se recomienda una vigilancia clínica apropiada de estos pacientes.

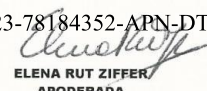
- Colestipol: las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (en aproximadamente un 25%) cuando se administró colestipol simultáneamente con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores con la administración conjunta de atorvastatina y colestipol que cuando cada medicamento se administró por separado.

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

- Colchicina: aunque no se hayan llevado a cabo estudios de interacción con atorvastatina y colchicina, se han descrito casos de miopatía asociada a la administración conjunta de atorvastatina y colchicina, y se deberá tener precaución al recetar atorvastatina con colchicina.

- Boceprevir: la exposición a atorvastatina se incrementa cuando se administra junto con boceprevir. Cuando sea necesaria su coadministración con LIPONORM® PLUS 40/10, se deberá considerar comenzar el tratamiento con la menor dosis, aumentándola hasta obtener el efecto clínico deseado, al tiempo que se vigila la seguridad del paciente, y sin que se supere una dosis diaria de 10/20 mg. En el caso de los pacientes en tratamiento

RE-2023-78184352-APN-DTD#JGM



DANIELA A. CASAS	ELENA RUT ZIFFER
FARMACÉUTICA	APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA	

Página 13 de 19

LAZAR

actual con LIPONORM® PLUS 40/10, la dosis no deberá sobrepasar una dosis diaria de 10/20 mg durante su administración conjunta con boceprevir.

Efectos de LIPONORM® PLUS 40/10 sobre la farmacocinética de otros medicamentos:

- Ezetimibe no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre ezetimibe y fármacos que se conoce son metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la N-acetiltransferasa.

- Anticoagulantes: la administración simultánea de ezetimibe no tiene un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina ni sobre el tiempo de protrombina. Sin embargo, ha habido informes de aumentos de la Razón Internacional Normalizada (RIN) en pacientes que tomaban ezetimibe con warfarina o fluindiona. Si LIPONORM® PLUS 40/10 se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el RIN debe ser monitorizado adecuadamente.

- Digoxina: la coadministración de digoxina y atorvastatina, la produce un aumento leve en la concentración de digoxina en el estado de equilibrio. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.

- Anticonceptivos orales: la administración conjunta de atorvastatina y un anticonceptivo oral produce un incremento de las concentraciones plasmáticas de noretisterona y etinilestradiol.

- Warfarina: la administración conjunta de atorvastatina y warfarina produce un leve descenso de unos 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los 4 primeros días de administración, volviéndose a alcanzar valores normales a los 15 días de iniciado el tratamiento con atorvastatina. A pesar de que únicamente se han notificado casos muy excepcionales de interacciones con anticoagulantes clínicamente significativas, se deberá determinar el tiempo de protrombina antes del inicio del tratamiento con LIPONORM® PLUS 40/10 en aquellos pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos, y con la suficiente frecuencia durante la fase inicial del tratamiento, con el fin de garantizar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya documentado un tiempo de protrombina estable, los tiempos de protrombina se pueden monitorizar en los intervalos recomendados habitualmente en los pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se modifica la dosis de LIPONORM® PLUS 40/10 o si se interrumpe el tratamiento, se deberá repetir el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado a hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

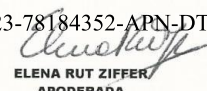
- Jugo de pomelo: Debido a que el jugo de pomelo puede producir aumentos en el AUC de atorvastatina, no se recomienda la toma simultánea de grandes cantidades de jugo de pomelo (más de 240 ml) y LIPONORM® PLUS 40/10.

EMBARAZO

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

LIPONORM® PLUS 40/10 está contraindicado en el embarazo.

RE-2023-78184352-APN-DTD#JGM



DANIELA A. CASAS	ELENA RUT ZIFFER
FARMACÉUTICA	APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA	

Página 14 de 19

LAZAR

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de LIPONORM® PLUS 40/10 durante el embarazo.

La administración conjunta de ezetimibe y atorvastatina en ratas gestantes mostró una reducción de la osificación de las esterneras en el grupo tratado con una dosis alta de ezetimibe + atorvastatina. Este hecho podría estar relacionado con la disminución de los pesos corporales observada en los fetos. En conejas gestantes se observó una baja incidencia de deformidades esqueléticas (esterneras fusionadas, vértebras caudales fusionadas y variación asimétricas de las esterneras).

No se ha establecido la seguridad de atorvastatina en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo ensayos clínicos controlados con atorvastatina en mujeres embarazadas. Se ha informado raramente de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimibe durante el embarazo.

LACTANCIA

LIPONORM® PLUS 40/10 está contraindicado durante la lactancia.

Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves, las mujeres que reciben LIPONORM® PLUS 40/10 no deben dar el pecho.

Los estudios realizados en ratas han demostrado que ezetimibe se secreta en la leche materna. En ratas, la concentración plasmática de atorvastatina y sus metabolitos activos es similar a la de la leche. Se desconoce si los principios activos de LIPONORM® PLUS 40/10 se secretan en la leche materna humana.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MÁQUINAS

LIPONORM® PLUS 40/10 tiene un efecto inapreciable sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que se han notificado mareos.

Reacciones adversas:

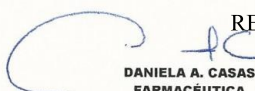
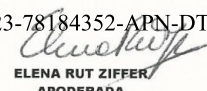
LIPONORM® PLUS 40/10 tiene un efecto inapreciable sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que se han notificado mareos.

Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en pacientes tratados con la coadministración de ezetimibe + atorvastatina en estudios clínicos.

Las frecuencias son definidas como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gripe	Poco frecuentes

RE-2023-78184352-APN-DTD#JGM

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Página 15 de 19

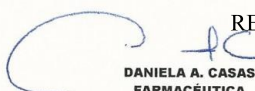
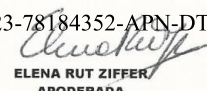
LAZAR

Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio, trastornos del sueño	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, disgeusia, cefalea, parestesia	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Bradicardia sinusal	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Sofocos	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes
	Molestias abdominales, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, deposiciones frecuentes, gastritis, náuseas, molestias estomacales	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné, urticaria	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Frecuentes
	Artralgia, dolor de espalda, fatiga muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor en las extremidades	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga, malestar general, edema	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento de la ALT y/o AST, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la CPK, aumento de la gamma-glutamyltransferasa, aumento de las enzimas hepáticas, prueba de función hepática anormal, aumento de peso	Poco frecuentes

Valores de laboratorio:

En estudios clínicos controlados, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes en las transaminasas séricas (ALT y/o AST $\geq 3 \times$ LSN, consecutivas) fue del 0,6% para los pacientes tratados con LIPONORM® PLUS 40/10. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis, y volvieron a los valores basales espontáneamente o después de discontinuar el tratamiento.

RE-2023-78184352-APN-DTD#JGM

DANIELA A. CASAS
 FARMACÉUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
 APODERADA

Página 16 de 19

LAZAR

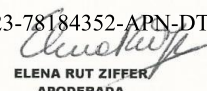
Experiencia postcomercialización y en estudios clínicos

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido notificadas con el uso y estudios clínicos después de la comercialización de ezetimibe + atorvastatina:

- Infecciones e infestaciones: nasofaringitis
 - Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia
 - Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad, que incluye anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria
 - Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito; anorexia; hiperglucemia; hipoglucemia
 - Trastornos psiquiátricos: pesadillas
 - Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia; amnesia; neuropatía periférica
 - Trastornos oculares: visión borrosa; alteración de la visión
 - Trastornos del oído y del laberinto: acúfenos; pérdida de audición
 - Trastornos vasculares: hipertensión
 - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos; dolor faringolaríngeo; epistaxis
 - Trastornos gastrointestinales: pancreatitis; reflujo gastroesofágico; eructos; vómitos; boca seca
 - Trastornos hepatobiliares: hepatitis; colelitiasis; colecistitis; colestasis; insuficiencia hepática mortal y no mortal
 - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia; erupción cutánea; prurito; eritema multiforme; edema angioneurótico; dermatitis bullosa que incluye eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
 - Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: miopatía/rabdomiólisis; dolor de cuello; inflamación articular; miositis; miopatía necrosante inmunomediada (frecuencia no conocida)
 - Trastornos del aparato reproductor y de la mama: ginecomastia
 - Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: dolor en el pecho; dolor; edema periférico; pirexia
 - Exploraciones complementarias: análisis de orina positivo para leucocitos
 - Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: tendinopatía, en ocasiones complicada por una ruptura
- Se han notificado los siguientes acontecimientos adversos asociados al uso de algunas estatinas:
- disfunción sexual
 - casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamiento a largo plazo
 - diabetes mellitus: la frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², aumento de los triglicéridos o antecedentes de hipertensión).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

RE-2023-78184352-APN-DTD#JGM

	
DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	ELENA RUT ZIFFER APODERADA

Página 17 de 19

LAZAR

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: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Uso en pediatría:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LIPONORM® PLUS 40/10 en niños.

Sobredosis:

En caso de producirse sobredosis con LIPONORM® PLUS 40/10, deben emplearse medidas sintomáticas y de soporte. Se deberán realizar pruebas de función hepática y controlar los niveles séricos de CPK.

Ezetimibe

En estudios clínicos, la administración de ezetimibe a 15 sujetos sanos a dosis de 50 mg/día durante 14 días, o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante 56 días, fue generalmente bien tolerada. Se han comunicado algunos casos de sobredosis; la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las reacciones adversas comunicadas no han sido graves. En animales, no se observó toxicidad después de la administración de dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de ezetimibe en ratas y ratones y 3.000 mg/kg en perros.

Atorvastatina

Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis aumente de forma significativa el aclaramiento de atorvastatina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Clínicas Gral. San Martín (011) 4961-6001 Hospital de niños R. Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777

Presentación:

Comprimidos de 40/10 mg: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 siendo los tres últimos para uso hospitalario.

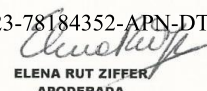
Conservación:

Mantener el envase cerrado y protegido de la luz, entre 15 y 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

RE-2023-78184352-APN-DTD#JGM

	
DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	ELENA RUT ZIFFER APODERADA

Página 18 de 19

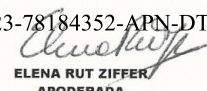


Certificado N° 55.618

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, Farmacéutica y Bioquímica.

Última revisión de prospecto:

RE-2023-78184352-APN-DTD#JGM

	
DANIELA A. CASAS FARMACÉUTICA DIRECTORA TÉCNICA	ELENA RUT ZIFFER APODERADA

Página 19 de 19



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. LIPONORM PLUS (40-10) EX-2023-49621151- -APN-DGA#ANMAT

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