



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

8 2 9 3

BUENOS AIRES,

27 JUL 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006055-16-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIES DE NEXO PHARMACEUTICAL GROUP S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NEXOSTATIN / ATORVASTATIN CALCICO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATIN CALCICO 10 mg – 20 mg; aprobada por Certificado N° 54.143.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

1

ESU VP



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

8 2 9 3

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NEXOSTATIN / ATORVASTATIN CALCICO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATIN CALCICO 10 mg - 20 mg; aprobada por Certificado N° 54.143 y Disposición N° 6417/07, propiedad de la firma LABORATORIES DE NEXO PHARMACEUTICAL GROUP S.A., cuyos textos constan de fojas 26 a 46.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6417/07 los prospectos autorizados por las fojas 26 a 32, de



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

8 2 9 3

las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.143 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-006055-16-2

DISPOSICIÓN N°

8 2 9 3

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ESV 10



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8293** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.143 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIES DE NEXO PHARMACEUTICAL GROUP S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NEXOSTATIN / ATORVASTATIN CALCICO
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATIN CALCICO 10 mg - 20 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6417/07.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009562-07-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 6417/07.	Prospectos de fs. 26 a 46, corresponde desglosar de fs. 26 a 32.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIES DE NEXO PHARMACEUTICAL GROUP S.A.,

ESV SO
↙



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Titular del Certificado de Autorización Nº 54.143 en la Ciudad de Buenos
Aires, a los días.....,del mes de.....**27 JUL 2016**

Expediente Nº 1-0047-0000-006055-16-2

DISPOSICIÓN Nº **8 2 9 3**

Jfs

Dr. ROBERTO LEDEZMA
Subadministrador Nacional
ANMAT

ESV
VP

8 2 9 3



27 JUL 2016

PROYECTO DE PROSPECTO

NEXOSTATIN

ATORVASTATIN CALCICO 10/20 mg

Comprimidos Recubiertos

Industrial Argentina

Venta Bajo Receta

FORMULA:

Cada comprimido contiene:

FORMULA	10 MG	20 MG
ATORVASTATIN CALCICO	10.85 mg	21.69 mg
Lactosa Monohidrato	76.00 mg	152.00 mg
Celulosa Microcristalina	26.00 mg	52.00 mg
Almidón Pregelatinizado	22.15 mg	44.31 mg
Estearato de Magnesio	1.50 mg	3.00 mg
Croscaramelosa Sódica	10.00 mg	20.00 mg
Etilcelulosa N 20	2.00 mg	4.00 mg
Dióxido de Titanio	1.50 mg	3.00 mg

Acción Terapéutica: Hipocolesterolemia.

Indicaciones: Nexostatín está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para disminuir los niveles elevados de colesterol total, LDL colesterol, Apolipoproteína B y triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y en la dislipemia mixta. Atorvastatín 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 o en caso de no disponer de esos tratamientos.

Acción Farmacológica: Atorvastatín actúa reduciendo los niveles de lípidos en la sangre. Es un inhibidor competitivo y selectivo de la 3-hidroxi-3-metil glutaril-coenzima A (HMG-COA) y reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-COA a mebalonato, un paso temprano y limitante en la biosíntesis del colesterol.

Tanto Atorvastatín como sus metabolitos poseen actividad farmacológica. El hígado representa el principal sitio de acción y el principal órgano encargado de la síntesis de colesterol y la depuración de las LDL. La individualización de la dosis se basa en la respuesta terapéutica.

Farmacocinética: Luego de su administración oral Atorvastatín se absorbe rápidamente; alcanzando picos de concentración plasmática entre 1 y 2 horas.

Miriam Patricia Juárez
Apoecada

PAULA DELGADO
FARMACÉUTICA
M.N. 13944
DIRECTORA TÉCNICA

ESV



La biodisponibilidad es del 12% y la inhibición de HMG-COA reductasa es de un 30%. La baja disponibilidad se atribuye a la depuración en la mucosa gastrointestinal y a un efecto de primer paso hepático.

La presencia de alimentos disminuye la velocidad y el grado de absorción entre un 25% y un 9% respectivamente.

Cuando se mide la reducción de LDL por medio de la Cmax y el área bajo la curva de la concentración plasmática dicha reducción es similar cuando se administra con o sin alimento.

Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatín son menores después de la administración vespertina cuando se las compara con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del LDL colesterol no se afecta por el momento del día en el que se administra la dosis.

El volumen de distribución medio de Atorvastatín es de aproximadamente 565 litros. La unión a proteínas plasmáticas supera el 98%. La droga presenta una escasa penetración en los eritrocitos, demostrada por una baja relación sangre-

ion plasma (0.25) en animales de experimentación Atorvastatín se eliminó por leche materna.

La droga es extensamente metabolizada a derivados orto y para hidroxilados y a varios productos de Beta oxidación. Un 70% de la actividad inhibitoria sobre la HMG-COA reductasa se atribuye a los metabolitos activos. El citocromo P-450 3 A4 parece tener importancia en el metabolismo de Atorvastatín como lo demuestra en estudios in vitro en los que se empleó eritromicina.

La eliminación de la droga madre y sus metabolitos se realiza primariamente a través de la bilis después de su metabolismo hepático y/o extrahepático; sin embargo, la droga no parece sufrir recirculación enterohepática. La vida media de eliminación es de 14 hs, aunque la vida media de la actividad inhibitoria de la HMG-COA reductasa es de 20/30 hs debido a la actividad de los metabolitos. Menos del 2% de una dosis de Atorvastatín se recupera sin cambios en la orina después de su administración oral.

Posología y modo de administración: Los pacientes deben comenzar con una dieta para disminuir los niveles de colesterol antes de recibir el tratamiento con Nexostatín. La dieta debe continuar aún después de comenzar el tratamiento farmacológico.

Hipercolesterolemia (heterocigota familiar y no familiar) y dislipemia mixta: La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. El rango de dosis es de 10 a 80 mg /día.

Nexostatín debe ser administrada en una sola toma diaria, en cualquier momento del día antes o después de las comidas. El tratamiento debe adecuarse a la respuesta individual del objetivo terapéutico. Después de iniciar el tratamiento con Atorvastatín y durante la titulación de la dosis los niveles plasmáticos de lípidos deben controlarse cada 2 o 4 semanas para realizar los ajustes de dosis correspondientes. Dado que el objetivo terapéutico es reducir los niveles de LDL se recomienda utilizar la concentración de LDL como dato previo al inicio del tratamiento y como valor control de la

ESN
Miriam Patricia Juárez
Apotecada

PAULA DELGADO
FARMACÉUTICA
M.N. 13944
DIRECTORA TÉCNICA

8293



respuesta terapéutica. Sólo en casos en los que no se dispone de la medición de LDL, puede utilizarse como dato el nivel de colesterol total.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: La dosis de Nexostatín en estos pacientes es de 10 a 80 mg / día. En estos casos Atorvastatín se utiliza como tratamiento adjunto a otros para disminuir la concentración plasmática de lípidos o cuando estos no pudieran utilizarse o no estuvieran disponibles.

Tratamiento concomitante: Nexostatín puede utilizarse en forma combinada con una resina captadora de ácidos biliares, logrando así un efecto aditivo. La combinación de inhibidores de la HMG-COA reductasa con fibratos no está recomendada.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes, debido a que la enfermedad renal no altera los niveles plasmáticos de Atorvastatín.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula (enfermedad hepática activa), niveles de transaminasas elevadas en forma persistente, embarazo, lactancia, mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo adecuado.

Advertencias:

Efectos hepáticos: Al igual que con otros agentes de la misma clase, se informaron elevaciones moderadas de las transaminasas séricas en pacientes medicados con Nexostatín.

En ensayos clínicos se observaron en menos del 1% de los pacientes, niveles persistentemente altos de transaminasa. Con la disminución de la dosis o la suspensión del tratamiento, los niveles de enzimas hepáticas volvían a valores pre tratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de Atorvastatín sin secuelas. Se recomienda realizar test de función hepática antes de comenzar la administración del fármaco y posteriormente en forma periódica una vez iniciada la terapia. Se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento en caso de detectarse aumentos en las transaminasas.

Nexostatín debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o en aquellos con una importante ingesta alcohólica. La presencia de enfermedad hepática activa o niveles persistentemente elevados de transaminasas son contraindicaciones para el uso de Nexostatín.

Efectos músculo-esqueléticos: La administración de Atorvastatín puede producir miopatías caracterizadas por dolor o debilidad muscular acompañados de aumentos de las fosfo-creatin-kinasa CPK mayor de 10 uln. Los pacientes deben informar sobre la aparición de dolor muscular sin causa aparente, debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre o malestar general.

El tratamiento con Nexostatín debe suspenderse ante la persistencia de niveles elevados de CPK o ante la sospecha o diagnóstico de miopatía.

La administración simultánea con ciclosporinas, eritromicina, niacina, derivados del ácido fribrico o antifúngicos azólicos aumentan el riesgo de desarrollo de miopatía.

Miriam Patricia Juárez
Apo. 1000

PAULA DELGADO
FARMACÉUTICA
M.N. 13944
DIRECTORA TÉCNICA

NSB

En casos donde se usen tratamientos combinados de las drogas anteriormente mencionadas, se recomienda realizardeterminaciones de CPK en forma periódica, si bien esta conducta puede no prevenir la aparición de una miopatía severa.

Nexostatín debe suspenderse en forma temporaria en todos los pacientes que desarrollen cuadros compatibles con miopatía o en aquellos que tengan un factor que los predisponga al desarrollo de insuficiencia renal aguda secundaria a ragdomiolis (hipotensión, cirugía mayor, traumatismos, infecciones severas, crisis convulsivas, etc.).

Precauciones:

Generales: Antes de comenzar el tratamiento con Atorvastatín se recomienda intentar reducir los niveles de colesterol a través de la dieta, ejercicio y reducción de peso en pacientes obesos.

Sexo: Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatín en mujeres es un 20% mayor y un 10% menor el área bajo la curva de concentración cuando se compararon con los hombres. Sin embargo no se detectaron diferencias clínicas significativas con respecto al efecto sobre los lípidos entre hombres y mujeres.

Insuficiencia renal: El deterioro de la función renal no tiene influencia sobre las concentraciones plasmáticas y sobre los efectos hipolipemiantes por Nexostatín. Por lo tanto, no es necesario realizar ajustes en la dosis para estos pacientes.

Insuficiencia hepática: Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatín aumenta en forma pronunciada en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica.

Embarazo y lactancia: Atorvastatín está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Las mujeres en edad fértil que reciban tratamiento con Nexostatín deben utilizar un método anticonceptivo adecuado. No existen datos sobre la excreción de la droga en leche materna, por lo que se recomienda suspender la lactancia cuando la madre reciba tratamiento con este fármaco.

Uso pediátrico: La experiencia de uso de Atorvastatín en una población pediátrica se limita a una dosis de 80 mg/día durante un año en 8 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigoto. En dichos pacientes no se registraron anormalidades clínicas ni bioquímicas.

Uso en geriatría: Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatín en sujetos añosos (mayores de 65 años) son mayores cuando se compararon con adultos jóvenes (en un 40% para la concentración plasmática máxima y en un 30% para el área bajo la curva). Los efectos sobre los lípidos, sin embargo, fueron similares para ambas poblaciones.

Interacciones medicamentosas: Existe aumento en el riesgo de desarrollo de miopatía en pacientes que reciben tratamiento simultáneo con ciclosporinas, derivados del ácido fibríco, eritromicina, niacina, o antifúngicosazólicos.

Miriam Patricia Juárez
Alocutada


PAULA DELGADO
FARMACÉUTICA
M.N. 13944
DIRECTORA TÉCNICA



8 2 9 3

Antiácidos: La administración simultánea de Atorvastatín con antiácidos que contienen hidróxido de magnesio o de aluminio reduce las concentraciones plasmáticas del primero en un 35%. Sin embargo las reducciones de LDL-colesterol no se vieron afectadas.

Antipirina: Atorvastatín no afectó la farmacocinética de la antipirina, por lo tanto no son de esperar interacciones con drogas que se metabolizan a través de las mismas isoenzimas del citocromo.

Colestiramina: La administración simultánea con colestiramina reduce las concentraciones plasmáticas de Atorvastatín en aproximadamente un 25%. Sin embargo los efectos sobre la reducción de los niveles de lípidos son mayores cuando ambas drogas se administran en forma conjunta.

Digoxina: Los pacientes en tratamiento con digoxina deben ser controlados, debido a que la administración de Atorvastatín aumentó las concentraciones plasmáticas del digital en un 20%.

Eritromicina: La administración eritromicina, inhibidor del citocromo p450 3 A4, se asoció con aumentos de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatín.

Anticonceptivos orales: Los valores del área bajo la curva de concentración de noretindrona y etinilestradiol aumentaron en un 30% y 20% respectivamente cuando se administraron en forma simultánea con Atorvastatín. Este efecto debe considerarse cuando se selecciona un anticonceptivo oral en una mujer que recibe tratamiento con Nexostatín.

Atorvastatín no demostró interacciones clínicamente significativas con warfarina, cimetidina, agentes antihipertensivos y tratamiento de reemplazo hormonal.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas son generalmente leves y transitorias. En ensayos clínicos, menos del 2% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos causados por Atorvastatín. Miopatía necrotizante inmunomediada.

En general: Infección, cefalea, síndrome gripal, dolor abdominal, dolor lumbar, reacción alérgica, astenia, edema facial, fiebre, rigidez cervical, malestar, reacción de fotosensibilidad, edema generalizado.

Aparato digestivo: Constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, tests anormales de funcionamiento hepático, úlcera duodenal o gástrica, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática, gastroenteritis, colitis, vómitos, gastritis, hemorragia rectal, esofagitis, glositis, ulceración de la boca, estomatitis, anorexia, aumento del apetito, disfagia, dolor biliar, melena, hemorragia gingival.

Aparato respiratorio: Sinusitis, faringitis, neumonía, asma, epistaxis.

Sistema nervioso: Parestesias, somnolencia, amnesia, alteraciones del sueño, disminución de la libido, ataxia, neuropatía periférica, torticolis, parálisis facial, hiperkinesia.

Aparato músculo-esquelético: Artralgias, mialgias, calambres musculares, bursitis, tenosinovitis, miastenia, miositis.

Miriam Patricia Juárez
Farmacéutica

PAULA DELGADO
FARMACÉUTICA
M.N. 13944
DIRECTORA TÉCNICA

ESV



8 29 31

Piel y anexos: eritema, prurito, dermatitis de contacto, alopecia, piel seca, sudoración, acné, urticaria, eczema, seborrea, úlceras de la piel.

Aparato urogenital: Aumento de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, litiasis renal, nocturna, epidermitis, enfermedad fibroquística de la mama, hemorragia vaginal, albuminuria, agrandamiento de la mama, metrorragia, nefritis, incontinencia urinaria, retención urinaria, eyaculación anormal.

Organos de los sentidos: Ambliopía, tinnitus, sequedad de la conjuntiva, alteraciones de la refracción, ojo rojo, sordera, parosmia, pérdida del gusto, disgeusia.

Aparato cardiovascular: Palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, hipotensión ortostática, flebitis, arritmia.

Alteraciones metabólicas: Hiperglucemia, aumento de la CPK, gota, aumento de peso, hipoglucemia.

Sangre y sistema linfático: Equimosis, anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, petequias.

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

Sobredosificación: No se conoce un tratamiento específico en caso de sobredosis. En estos casos se recomienda tratar al paciente en forma sintomática y deben indicarse medidas de soporte vital. Se desaconseja el empleo de hemodiálisis, debido al alto porcentaje de Atorvastatín unido a proteínas plasmáticas.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: Se han reportado casos raros de miopatía necrotizante inmuno mediada durante o después del tratamiento con estatinas. La miopatía necrotizante inmunomediada se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y elevación de CPK, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas.

EFFECTOS ADVERSOS: miopatía necrotizante inmunomediada

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas:

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Miriam Patricia Juárez
Asesora

PAULA DELGADO
FARMACÉUTICA
M.N. 13944
DIRECTORA TÉCNICA

ESV



8 2 9 3

Conservar en lugar seco y fresco a temperatura no mayor a 25°C, en su estuche original. Evitar la exposición a la luz. Variación admitida entre 15 y 30 °C.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado Nº 54.143

(El mismo rótulo será utilizado para los envases que contengan 20, 30, 500 y 1000 comprimidos, estas dos últimas de uso exclusivamente hospitalario).

NPG LABORATORIES de NEXO PHARMACEUTICAL GROUP S.A.

Juan de Garay 746/42, Villa Lynch, Partido de San Martín – Provincia de Buenos Aires

Directora técnica: Paula Gabriela Delgado

Miriam Patricia Juárez
Aprobada

PAULA DELGADO
FARMACÉUTICA
M.N. 13944
DIRECTORA TÉCNICA

ESV