



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

**DISPOSICIÓN Nº 4364**

**BUENOS AIRES 23 JUN 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017534-10-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**


Que por las presentes actuaciones MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

5.  
Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.





2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

DISPOSICIÓN Nº **4364**

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

5  
Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

g m



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

DISPOSICIÓN Nº **4364**

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ANEXA PLUS y nombre/s genérico/s AMLODIPINA + ATORVASTATIN, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

5  
ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:  
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

8



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

DISPOSICIÓN Nº **4 3 6 4**

CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-017534-10-4

DISPOSICIÓN Nº: **4 3 6 4**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.





2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

**4 3 6 4**

Nombre comercial: ANEXA PLUS

Nombre/s genérico/s: AMLODIPINA + ATORVASTATIN

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: HIPOLITO YRIGOYEN 3769 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES; RUTA PANAMERICANA KM 36,5 GARIN, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ANEXA PLUS 5/10.

Clasificación ATC: C10BX03.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PREVENCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES HIPERTENSOS CON TRES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CONCOMITANTES, CON NIVELES DE COLESTEROL NORMALES O LIGERAMENTE ELEVADOS, SIN EVIDENCIA CLÍNICA DE

5



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos**  
**A.N.M.A.7.**

**4 3 6 4**

CARDIOPATIA CORONARIA, CUANDO EL USO DE AMLODIPINA Y UNA DOSIS BAJA DE ATORVASTATIN SE CONSIDERE ADECUADO DE ACUERDO CON LAS ACTUALES GUIAS TERAPEUTICAS. DEBE UTILIZARSE CUANDO LA RESPUESTA A LA DIETA Y A OTRAS MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS SEA INADECUADA.

Concentración/es: 5 MG de AMLODIPINA (COMO MESILATO), 10 MG de ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO TRIHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMLODIPINA (COMO MESILATO) 5 MG, ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO TRIHIDRATO) 10 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 200 MG, POLISORBATO 80 4 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 14 MG, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO ANHIDRO 45 MG, CROSCARAMELOSA SODICA 10 MG, (ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO - PEG 3000 - TALCO) 6 MG.

5.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE ANACTINICO

Presentación: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

8



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

**4 3 6 4**

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO, PREFERENTEMENTE ENTRE 15°C y 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ANEXA PLUS 10/10.

Clasificación ATC: C10BX03.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PREVENCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES HIPERTENSOS CON TRES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CONCOMITANTES, CON NIVELES DE COLESTEROL NORMALES O LIGERAMENTE ELEVADOS, SIN EVIDENCIA CLÍNICA DE CARDIOPATÍA CORONARIA, CUANDO EL USO DE AMLODIPINA Y UNA DOSIS BAJA DE ATORVASTATIN SE CONSIDERE ADECUADO DE ACUERDO CON LAS ACTUALES GUÍAS TERAPEÚTICAS. DEBE UTILIZARSE CUANDO LA RESPUESTA A LA DIETA Y A OTRAS MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS SEA INADECUADA.

Concentración/es: 10 MG de AMLODIPINA (COMO MESILATO), 10 MG de ATORVASTATIN (ATORVASTATIN COMO CALCICO TRIHIDRATO).

57.  
f m



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

**4364**

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMLODIPINA (COMO MESILATO) 10 MG, ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO TRIHIDRATO) 10 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 300 MG, POLISORBATO 80 4 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 14 MG, AMARILLO OCASO LACA ALUMINICA 0.1 MG, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO ANHIDRO 90 MG, CROSCARAMELOSA SODICA 15 MG, (ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO - PEG 3000 - TALCO) 8.9 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE ANACTINICO

Presentación: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO, PREFERENTEMENTE ENTRE 15° C y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

*Handwritten signature*





2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos**  
**A.N.M.A.7.**

**4 3 6 4**

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ANEXA PLUS 5/20.

Clasificación ATC: C10BX03.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PREVENCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES HIPERTENSOS CON TRES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CONCOMITANTES, CON NIVELES DE COLESTEROL NORMALES O LIGERAMENTE ELEVADOS, SIN EVIDENCIA CLÍNICA DE CARDIOPATÍA CORONARIA, CUANDO EL USO DE AMLODIPINA Y UNA DOSIS BAJA DE ATORVASTATIN SE CONSIDERE ADECUADO DE ACUERDO CON LAS ACTUALES GUÍAS TERAPÉUTICAS. DEBE UTILIZARSE CUANDO LA RESPUESTA A LA DIETA Y A OTRAS MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS SEA INADECUADA.

Concentración/es: 5 MG de AMLODIPINA (COMO MESILATO), 20 MG de ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO TRIHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

5  
Genérico/s: AMLODIPINA (COMO MESILATO) 5 MG, ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO TRIHIDRATO) 20 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 300 MG, POLISORBATO 80 4 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 14 MG, FOSFATO DIBÁSICO DE CALCIO ANHIDRO 45 MG, INDIGO CARMIN (LACA ALUMINICA) 0.1 MG, CROSCARAMELOSA SÓDICA 15 MG, (ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIA - PEG 3000 - TALCO) 8.9 MG.



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

**4364**

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE ANACTINICO

Presentación: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO, PREFERENTEMENTE ENTRE 15°C y 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

5 Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ANEXA PLUS 10/20.

Clasificación ATC: C10BX03.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PREVENCION DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES HIPERTENSOS CON TRES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CONCOMITANTES, CON NIVELES DE COLESTEROL NORMALES O LIGERAMENTE ELEVADOS, SIN EVIDENCIA CLINICA DE



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

**4 3 6 4**

CARDIOPATIA CORONARIA, CUANDO EL USO DE AMLODIPINA Y UNA DOSIS BAJA DE ATORVASTATIN SE CONSIDERE ADECUADO DE ACUERDO CON LAS ACTUALES GUIAS TERAPEUTICAS. DEBE UTILIZARSE CUANDO LA RESPUESTA A LA DIETA Y A OTRAS MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS SEA INADECUADA.

Concentración/es: 10 MG de AMLODIPINA (COMO MESILATO), 20 MG de ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO TRIHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMLODIPINA (COMO MESILATO) 10 MG, ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO TRIHIDRATO) 20 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 8 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 400 MG, POLISORBATO 80 4 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 14 MG, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO ANHIDRO 90 MG, CROSCARAMELOSA SODICA 20 MG, (ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIA - PEG 3000 - TALCO) 12 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE ANACTINICO

Presentación: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

5.

8 B



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

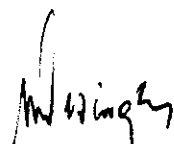
Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO, PREFERENTEMENTE ENTRE 15° C Y 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **4 3 6 4**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

✓

8



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

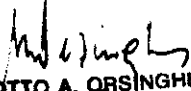
ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

**4364**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-017534-10-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 4364, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ANEXA PLUS

Nombre/s genérico/s: AMLODIPINA + ATORVASTATIN

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: HIPOLITO YRIGOYEN 3769 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES; RUTA PANAMERICANA KM 36,5 GARIN, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ANEXA PLUS 5/10.



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos**  
**A.N.M.A.7.**

Clasificación ATC: C10BX03.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PREVENCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES HIPERTENSOS CON TRES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CONCOMITANTES, CON NIVELES DE COLESTEROL NORMALES O LIGERAMENTE ELEVADOS, SIN EVIDENCIA CLÍNICA DE CARDIOPATÍA CORONARIA, CUANDO EL USO DE AMLODIPINA Y UNA DOSIS BAJA DE ATORVASTATIN SE CONSIDERE ADECUADO DE ACUERDO CON LAS ACTUALES GUÍAS TERAPÉUTICAS. DEBE UTILIZARSE CUANDO LA RESPUESTA A LA DIETA Y A OTRAS MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS SEA INADECUADA.

Concentración/es: 5 MG de AMLODIPINA (COMO MESILATO), 10 MG de ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO TRIHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMLODIPINA (COMO MESILATO) 5 MG, ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO TRIHIDRATO) 10 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 200 MG, POLISORBATO 80 4 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 14 MG, FOSFATO DIBÁSICO DE CALCIO ANHIDRO 45 MG, CROSCAMELOSA SÓDICA 10 MG, (ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO - PEG 3000 - TALCO) 6 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE ANACTINICO

Presentación: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO, PREFERENTEMENTE ENTRE 15°C y 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ANEXA PLUS 10/10.

Clasificación ATC: C10BX03.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PREVENCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES HIPERTENSOS CON TRES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CONCOMITANTES, CON NIVELES DE COLESTEROL NORMALES O LIGERAMENTE ELEVADOS, SIN EVIDENCIA CLÍNICA DE CARDIOPATÍA CORONARIA, CUANDO EL USO DE AMLODIPINA Y UNA DOSIS BAJA DE ATORVASTATIN SE CONSIDERE ADECUADO DE ACUERDO CON LAS





2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

ACTUALES GUIAS TERAPEUTICAS. DEBE UTILIZARSE CUANDO LA RESPUESTA A LA DIETA Y A OTRAS MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS SEA INADECUADA.

Concentración/es: 10 MG de AMLODIPINA (COMO MESILATO), 10 MG de ATORVASTATIN (ATORVASTATIN COMO CALCICO TRIHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMLODIPINA (COMO MESILATO) 10 MG, ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO TRIHIDRATO) 10 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 300 MG, POLISORBATO 80 4 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 14 MG, AMARILLO OCASO LACA ALUMINICA 0.1 MG, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO ANHIDRO 90 MG, CROSCARAMELOSA SODICA 15 MG, (ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO - PEG 3000 - TALCO) 8.9 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE ANACTINICO

Presentación: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO, PREFERENTEMENTE ENTRE 15° C y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ANEXA PLUS 5/20.

Clasificación ATC: C10BX03.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PREVENCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES HIPERTENSOS CON TRES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CONCOMITANTES, CON NIVELES DE COLESTEROL NORMALES O LIGERAMENTE ELEVADOS, SIN EVIDENCIA CLÍNICA DE CARDIOPATÍA CORONARIA, CUANDO EL USO DE AMLODIPINA Y UNA DOSIS BAJA DE ATORVASTATIN SE CONSIDERE ADECUADO DE ACUERDO CON LAS ACTUALES GUÍAS TERAPÉUTICAS. DEBE UTILIZARSE CUANDO LA RESPUESTA A LA DIETA Y A OTRAS MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS SEA INADECUADA.

Concentración/es: 5 MG de AMLODIPINA (COMO MESILATO), 20 MG de ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO TRIHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMLODIPINA (COMO MESILATO) 5 MG, ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO TRIHIDRATO) 20 MG.



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 300 MG, POLISORBATO 80 4 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 14 MG, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO ANHIDRO 45 MG, INDIGO CARMIN (LACA ALUMINICA) 0.1 MG, CROSCARAMELOSA SODICA 15 MG, (ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIA - PEG 3000 - TALCO) 8.9 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE ANACTINICO

Presentación: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

5,  
Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO, PREFERENTEMENTE ENTRE 15°C y 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ANEXA PLUS 10/20.

↖



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

Clasificación ATC: C10BX03.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PREVENCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES HIPERTENSOS CON TRES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CONCOMITANTES, CON NIVELES DE COLESTEROL NORMALES O LIGERAMENTE ELEVADOS, SIN EVIDENCIA CLÍNICA DE CARDIOPATÍA CORONARIA, CUANDO EL USO DE AMLODIPINA Y UNA DOSIS BAJA DE ATORVASTATIN SE CONSIDERE ADECUADO DE ACUERDO CON LAS ACTUALES GUÍAS TERAPÉUTICAS. DEBE UTILIZARSE CUANDO LA RESPUESTA A LA DIETA Y A OTRAS MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS SEA INADECUADA.

Concentración/es: 10 MG de AMLODIPINA (COMO MESILATO), 20 MG de ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO TRIHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMLODIPINA (COMO MESILATO) 10 MG, ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO TRIHIDRATO) 20 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 8 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 400 MG, POLISORBATO 80 4 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 14 MG, FOSFATO DIBÁSICO DE CALCIO ANHIDRO 90 MG, CROSCAMELOSA SÓDICA 20 MG, (ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIA - PEG 3000 - TALCO) 12 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE ANACTINICO

Presentación: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

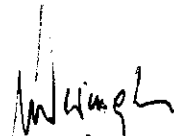
Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO, PREFERENTEMENTE ENTRE 15° C Y 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. el Certificado N° **56327**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **23 JUN 2011** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **4364**

M

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

4364



**Proyecto de Rótulos y Etiquetas**

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

**ANEXA PLUS 5/10**

**AMLODIPINA/ATORVASTATIN 5/10**

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

Lote - Vencimiento

**Composición**

Cada comprimido recubierto contiene:

Amlodipina (como Amlodipina mesilato) 5 mg

Atorvastatin (como Atorvastatin cálcico trihidrato) 10 mg

*Excipientes:* Fosfato dibásico de calcio anhidro, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa sódica, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado/dióxido de titanio/PEG 3000/talco, Estearato de magnesio, Polisorbato 80, Celulosa microcristalina c.s.p. 200 mg

**Posología:** ver prospecto adjunto

**TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

*Conservar en lugar seco, preferentemente entre 15 y 30 °C*

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5 (B1619IEA) - Garín - Pdo. de Escobar - Bs. As.


Tel.: 03327-452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Elaboración: .....

**Nota:** este texto se repite en los envases con: 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos. Envases con 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

  
Srta. MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12513  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

4364



**Proyecto de Rótulos y Etiquetas**

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

**ANEXA PLUS 5/20**

**AMLODIPINA/ATORVASTATIN 5/20**

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

Lote - Vencimiento

**Composición**

Cada comprimido recubierto contiene:

Amlodipina (como Amlodipina mesilato) 5 mg

Atorvastatin (como Atorvastatin cálcico trihidrato) 20 mg

Excipientes: Fosfato dibásico de calcio anhidro, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa sódica, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado/dióxido de titanio/PEG 3000/talco, Estearato de magnesio, Polisorbato 80mg, Indigocarmín, laca aluminica, Celulosa microcristalina c.s.p. 300 mg

**Posología:** ver prospecto adjunto

**TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

*Conservar en lugar seco, preferentemente entre 15 y 30 °C*

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**


Ruta Panamericana Km 36,5 (B1619IEA) - Garín - Pdo. de Escobar - Bs. As.

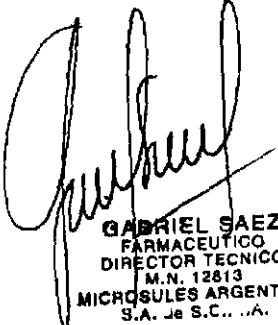
Tel.: 03327-452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Elaboración: .....

**Nota:** este texto se repite en los envases con: 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos. Envases con 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

  
Srta. MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.

4364



**Proyecto de Rótulos y Etiquetas**

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

**ANEXA PLUS 10/10**

**AMLODIPINA/ATORVASTATIN 10/10**

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

Lote - Vencimiento

**Composición**

Cada comprimido recubierto contiene:

Amlodipina (como Amlodipina mesilato) 10 mg

Atorvastatin (como Atorvastatin cálcico trihidrato) 10 mg

*Excipientes:* Fosfato dibásico de calcio anhidro, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa sódica, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado/dióxido de titanio/PEG 3000/talco, Estearato de magnesio, Polisorbato 80, Amarillo ocaso, laca aluminica, Celulosa microcristalina c.s.p. 300 mg.

**Posología:** ver prospecto adjunto

**TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

*Conservar en lugar seco, preferentemente entre 15 y 30 °C*

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5 (B1619IEA) - Garín - Pdo. de Escobar - Bs. As.


Tel.: 03327-452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Elaboración: .....

**Nota:** este texto se repite en los envases con: 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos. Envases con 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

  
Srta. MÓNICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.



4364



**Proyecto de Rótulos y Etiquetas**

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

**ANEXA PLUS 10/20**

**AMLODIPINA/ATORVASTATIN 10/20**

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

Lote - Vencimiento

**Composición**

Cada comprimido recubierto contiene:

Amlodipina (como Amlodipina mesilato) 10 mg

Atorvastatin (como Atorvastatin cálcico trihidrato) 20 mg

*Excipientes:* Fosfato dibásico de calcio anhidro, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa sódica, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado/dióxido de titanio/PEG 3000/talco, Estearato de magnesio, Polisorbato 80, Celulosa microcristalina c.s.p. 400 mg.

**Posología:** ver prospecto adjunto

**TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

*Conservar en lugar seco, preferentemente entre 15 y 30 °C*

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**


Ruta Panamericana Km 36,5 (B1619IEA) - Garín - Pdo. de Escobar - Bs. As.

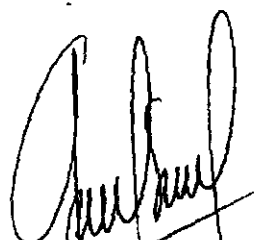
Tel.: 03327-452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Elaboración: .....

**Nota:** este texto se repite en los envases con: 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos. Envases con 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

  
Sr. MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.

4364



**Proyecto de Prospecto Interno**

Industria Argentina

**ANEXA PLUS 5/10 – 10/10 - 5/20 – 10/20**

**AMLODIPINA/ATORVASTATIN 5/10 – 10/10 - 5/20 – 10/20**

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

**Composición**

Cada comprimido recubierto **ANEXA PLUS 5/10** contiene:

Amlodipina (como Amlodipina mesilato) 5 mg

Atorvastatin (como Atorvastatin cálcico trihidrato) 10 mg

*Excipientes:* Fosfato dibásico de calcio anhidro 45 mg, Dióxido de silicio coloidal 14 mg, Croscarmelosa sódica 10 mg, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado/dióxido de titanio/PEG 3000/talco 6 mg, Estearato de magnesio 4 mg, Polisorbato 80 4 mg, Celulosa microcristalina c.s.p. 200 mg

Cada comprimido recubierto **ANEXA PLUS 10/10** contiene:

Amlodipina (como Amlodipina mesilato) 10 mg

Atorvastatin (como Atorvastatin cálcico trihidrato) 10 mg

*Excipientes:* Fosfato dibásico de calcio anhidro 90 mg, Dióxido de silicio coloidal 14 mg, Croscarmelosa sódica 15 mg, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado/dióxido de titanio/PEG 3000/talco 8,9 mg, Estearato de magnesio 6 mg, Polisorbato 80 4 mg, Amarillo ocaso, laca aluminica 0,1 mg, Celulosa microcristalina c.s.p. 300 mg.

Cada comprimido recubierto **ANEXA PLUS 5/20** contiene:

Amlodipina (como Amlodipina mesilato) 5 mg

Atorvastatin (como Atorvastatin cálcico trihidrato) 20 mg

*Excipientes:* Fosfato dibásico de calcio anhidro 45 mg, Dióxido de silicio coloidal 14 mg, Croscarmelosa sódica 15 mg, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado/dióxido de titanio/PEG 3000/talco 8,9 mg, Estearato de magnesio 6 mg, Polisorbato 80 4 mg, Indigocarmín, laca aluminica 0,1 mg, Celulosa microcristalina c.s.p. 300 mg

Sra. MONICA SUSANA GUALDI

PRODEBADA

MARCELO SAIZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

4364



Cada comprimido recubierto **ANEXA PLUS 10/20** contiene:

Amlodipina (como Amlodipina mesilato) 10 mg

Atorvastatin (como Atorvastatin cálcico trihidrato) 20 mg

*Excipientes:* Fosfato dibásico de calcio anhidro 90 mg, Dióxido de silicio coloidal 14 mg, Croscarmelosa sódica 20 mg, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado/dióxido de titanio/PEG 3000/talco 12 mg, Estearato de magnesio 8 mg, Polisorbato 80 4 mg, Celulosa microcristalina c.s.p. 400 mg.

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antihipertensivo, antianginoso, hipolipemiante. Código ATC: C10BX03

#### **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

ANEXA PLUS está indicado para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos, con tres factores de riesgo cardiovascular concomitantes, con niveles de colesterol normales o ligeramente elevados, sin evidencia clínica de cardiopatía coronaria, cuando el uso de amlodipina y una dosis baja de atorvastatin se considere adecuado de acuerdo con las actuales guías terapéuticas.

ANEXA PLUS debe utilizarse cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas sea inadecuada.

#### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

Este medicamento asocia en su composición Amlodipina y Atorvastatin que tienen un efecto beneficioso sobre el organismo por su actividad sinérgica o aditiva.

**Amlodipina** es un derivado del grupo de las 1, 4- dihidropiridinas, antagonista de los canales lentos de calcio de las membranas celulares del músculo cardíaco y de los músculos lisos vasculares. Este efecto disminuye la resistencia vascular periférica y la presión arterial. También bloquea la constricción coronaria, restableciendo el flujo en las arterias y arteriolas coronarias en las anginas vasospásticas.

Sra. MONICA SUSANA GUALDI

APODERADA

  
CARLOS SAIZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de R.C.I.A.



**Atorvastatin** es un inhibidor de la enzima 3-hidroxi-3 metil-glutaril-coenzima-A reductasa que interviene en la síntesis del colesterol a partir de los ésteres precursores. El colesterol y los triglicéridos circulan en la sangre como parte de lipoproteínas, los cuales, por centrifugación, se separan en distintas fracciones: lipoproteínas de alta densidad (HDL), de densidad intermedia (IDL), de baja densidad (LDL), de muy baja densidad (VLDL) y apolipoproteínas-B (apo-B).

En el hígado se produce similar división metabólica.

Todos estos compuestos son promotores de arterioesclerosis excepto la HDL que actúa como protector cardiovascular. El atorvastatin disminuye el nivel de todas las fracciones lipoproteicas promotoras de lesión del endotelio vascular y aumenta el colesterol HDL.

#### **FARMACOCINÉTICA**

Luego de la administración oral de la asociación de Amlodipina/Atorvastatin, se observaron dos picos máximos distintos en las concentraciones plasmáticas. El primero dentro de la 1 a 2 horas después de la administración es atribuible a atorvastatin, el segundo entre las 6 a 12 horas posteriores a la administración es atribuible a amlodipina. La biodisponibilidad de amlodipina y atorvastatin en ANEXA PLUS no es significativamente diferente de los dos fármacos administrados por separado.

#### **Amlodipina:**

Luego de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipina sola, la absorción produce concentraciones máximas plasmáticas entre las 6-12 horas posteriores a la administración. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64 y el 80%. El volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/Kg. La biodisponibilidad no se modifica con la ingesta de alimentos.

Los estudios *in vitro* han mostrado que aproximadamente en un 97,5% está ligada a proteínas plasmáticas en pacientes hipertensos. Se metaboliza ampliamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.

  
Srta. MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
FARMACIA SAENZ  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.



Se elimina en un 60% por vía renal y un 25%. La vida media es de 48 h en pacientes hipertensos y de 60 h en pacientes con insuficiencia hepática. Los niveles de estabilidad plasmática se alcanzan al cabo de 7- 8 días.

**Atorvastatin:** Se absorbe rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción con la dosis de atorvastatin. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente un 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye a un aclaramiento pre-sistémico en la mucosa gastrointestinal y/o a un efecto de primer paso hepático. Aunque los alimentos reducen la velocidad y

grado de absorción del medicamento en aproximadamente un 25% y 9% respectivamente, evaluados por la Cmax y ABC, la reducción del colesterol-LDL es similar cuando se toma con o sin alimentos. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatin son más bajas (aproximadamente un 30% de la Cmax y ABC) tras la administración por la noche en comparación con la administración por la mañana.

No obstante, la reducción del colesterol-LDL es la misma independientemente del momento del día de la administración.

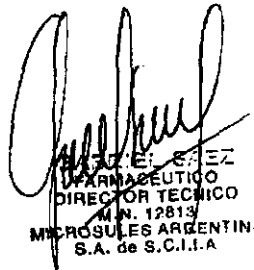
El volumen medio de distribución de atorvastatin es de aproximadamente 381 litros.

Atorvastatin se une a las proteínas plasmáticas en un 95% o más.

Atorvastatin se metaboliza ampliamente a sus derivados orto- y parahidroxilados y a distintos productos de la beta-oxidación. In vitro, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto- y parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatin. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa circulante se atribuye a los metabolitos activos.

Atorvastatin y sus metabolitos se eliminan principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, el fármaco no parece experimentar una significativa recirculación enterohepática. La semivida de

  
Srta. MÓNICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
Sr. MARCELO EZEQUIEL  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.F.A.

eliminación plasmática de atorvastatin en el hombre es de aproximadamente 14 horas, pero la semivida de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos. Tras la administración oral, menos de un 2% de la dosis de atorvastatin se recupera en orina.

### **Poblaciones especiales**

#### **Pacientes añosos:**

**Amlodipina:** los pacientes mayores de 65 años presentan una disminución de la eliminación de Amlodipina con un aumento en la AUC de aproximadamente 40 – 60% y pueden necesitar una dosis inicial más baja.

**Atorvastatin:** las concentraciones plasmáticas son más altas aprox. 40% para Cmax y 30% para ABC en pacientes mayores de 65 años frente a adultos más jóvenes.

**Pediatría:** No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

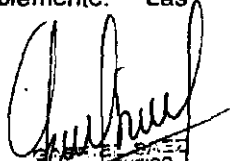
**Sexo:** Las concentraciones de atorvastatin en mujeres difieren de las de los hombres (aproximadamente la Cmax es un 20% mayor y el ABC un 10% inferior). Estas diferencias no fueron clínicamente significativas, ni produjeron diferencias clínicamente significativas en los efectos sobre los lípidos entre hombres y mujeres.

**Insuficiencia renal:** La insuficiencia renal no afectó de forma significativa la farmacocinética de amlodipina. Por tanto, los pacientes con insuficiencia renal pueden recibir las dosis habituales iniciales de amlodipina.

En los estudios con atorvastatin, la enfermedad renal no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas o sobre la reducción de colesterol-LDL de atorvastatin por lo que, no es necesario un ajuste de la dosis de atorvastatin en pacientes con disfunción renal.

**Insuficiencia hepática:** Los pacientes con insuficiencia hepática tienen reducido el aclaramiento de amlodipino lo que conlleva un aumento del ABC de aproximadamente un 40-60%. La respuesta terapéutica a atorvastatin no resulta afectada en pacientes con disfunción hepática de moderada a grave, pero la exposición al medicamento aumenta notablemente. Las

  
Srta. MÓNICA SUSANA GUALDI  
APODIADA

  
Sr. E. PÉREZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULS ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

concentraciones plasmáticas de atorvastatin aumentan notablemente (aproximadamente 16 veces la Cmax y aproximadamente 11 veces el ABC) en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica (Childs-Pugh B).



concentraciones plasmáticas de atorvastatin aumentan notablemente (aproximadamente 16 veces la Cmax y aproximadamente 11 veces el ABC) en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica (Childs-Pugh B).


#### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

ANEXA PLUS se administra por vía oral.

El rango de dosificación para amlodipina/atorvastatin es de 5 mg/10 mg hasta una dosis máxima de 10 mg/80 mg 1 vez al día. Se deben individualizar las dosis de inicio y de mantención sobre la base de la efectividad y tolerancia de cada componente individual en el tratamiento de la hipertensión/angina y dislipidemia. Se deben consultar las pautas actuales de tratamiento para establecer los objetivos del tratamiento para los pacientes basándose en sus características basales. La dosis se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin comida. Como un componente que interviene en múltiples factores de riesgo, se debe utilizar La amlodipina/atorvastatin en forma conjunta con medidas no farmacológicas, incluyendo una dieta apropiada, ejercicio y una reducción del peso en pacientes obesos, abandono del hábito de fumar y tratamiento de problemas médicos subyacentes, cuando ha sido inadecuada la respuesta a estas medidas. Después de iniciar el tratamiento y/o el ajuste de la dosis de amlodipina/atorvastatin, se deben analizar los niveles lipídicos y medir la presión arterial dentro de las 2 a 4 semanas, y de acuerdo con los resultados obtenidos se debe ajustar la dosis. El ajuste para la respuesta de la presión arterial se puede efectuar en forma más rápida si se justifica desde el punto de vista clínico.

*Terapia inicial:* se puede utilizar para iniciar el tratamiento en pacientes con hiperlipidemia y ya sea con hipertensión o angina. La dosis de inicio recomendada se debe basar en la combinación apropiada de recomendaciones para los componentes amlodipina y atorvastatin considerados en forma separada. La dosis máxima del componente amlodipina de la asociación es de 10 mg 1 vez al día. La dosis máxima del componente atorvastatina de la asociación es de 80 mg 1 vez al día. *Terapia de sustitución:* se puede sustituir

  
Srta. MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

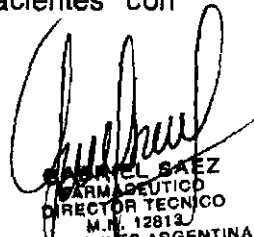
  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

por sus componentes ajustados en forma individual. Se les puede administrar a los pacientes una dosis equivalente de amlodipina/atorvastatin o una dosis de amlodipina/atorvastatin con cantidades aumentadas de amlodipina, atorvastatin o ambas para los efectos antianginosos adicionales, disminución de la presión arterial o un efecto reductor de los lípidos. Se puede usar amlodipina/atorvastatin para proporcionar una terapia adicional a aquellos pacientes que ya utilizaban uno de sus componentes. Como terapia inicial para una indicación y continuación del tratamiento para la otra, la dosis de inicio recomendada se debe seleccionar sobre la base de la continuación del componente que está siendo utilizado previamente y la dosis de inicio recomendada para el componente que está siendo adicionado. Medicación concomitante de amlodipina del amlodipina/atorvastatin ha sido administrada concomitantemente en forma segura con diuréticos tiazidas, alfabloqueadores, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de acción prolongada y con nitroglicerina sublingual. También se ha administrado en forma segura con los medicamentos antes mencionados. El componente atorvastatin del amlodipina/atorvastatin se puede utilizar en combinación con una resina fijadora del ácido biliar para el efecto aditivo sobre la disminución de los lípidos. Se debe evitar la combinación de inhibidores de la HMG-CoA reductasa con fibratos

*Poblaciones especiales y consideraciones especiales para la dosificación:* enfermedad arterio coronaria (CAD), estudios con amlodipina: para pacientes con enfermedad arterio coronaria el rango de dosificación recomendada es de 5-10 mg de amlodipina una vez al día. En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes requirieron 10mg una vez al día. Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta), estudios con atorvastatin: la mayoría de los pacientes son controlados con 10mg de atorvastatin una vez al día. Se evidencia una respuesta terapéutica dentro de dos semanas y se obtiene la respuesta máxima dentro de cuatro semanas. La respuesta se mantiene durante la terapia crónica. *Hipercolesterolemia familiar homocigoto, estudios de la atorvastatin:* en un estudio con fines humanitarios de pacientes con



Srta. MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA



GABRIEL BAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.L.A.





hipercolesterolemia familiar homocigota, la mayor parte de los pacientes tuvieron una respuesta con 80 mg de atorvastatin con una reducción superior al 15% en la LDL-C. (18%-45%).

*Uso en pacientes con deterioro de la función hepática:* no se debiera utilizar.

*Uso en pacientes con deterioro de la función renal:* en pacientes con la función renal deteriorada no se requiere ningún ajuste de la dosis. *Uso en pacientes añosos:* en pacientes de edad avanzada no se requiere ningún ajuste de la dosis.

*Uso en niños:* no hay estudios que conduzcan a determinar la seguridad o efectividad de amlodipina/atorvastatin en poblaciones pediátricas. *Estudios con amlodipina:* la dosis oral antihipertensiva recomendada en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años es 2,5 mg a 5 mg 1 vez al día. Dosis que exceden los 5 mg diarios no han sido estudiadas en pacientes pediátricos. El efecto de amlodipina en la presión sanguínea en pacientes menores de 6 años no es conocida. *Estudios con atorvastatin:* hipercolesterolemia familiar heterocigota en pacientes pediátricos (10-17 años): la dosis inicial recomendada de atorvastatin es 10 mg/día. La máxima dosis recomendada es 20 mg/día (en esta población de pacientes no se han estudiado dosis superiores a 20 mg). Las dosis deben individualizarse de acuerdo con la meta recomendada de la terapia. Se deben realizar ajustes a intervalos de 4 semanas o más.

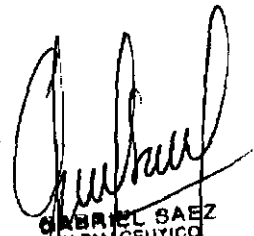
ANEXA PLUS puede utilizarse solo o en combinación con otros antihipertensivos, pero no debe tomarse en combinación con otros bloqueantes de los canales del calcio, o con otra estatina.

#### CONTRAINDICACIONES

ANEXA PLUS está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a las dihidropiridinas, a los principios activos amlodipina y atorvastatin o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Enfermedad hepática activa o elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen tres veces el valor máximo de normalidad;
- Embarazo y lactancia

  
Sr. MÓNICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MICROSUVES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

- En combinación con itraconazol, ketoconazol y telitromicina .

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

**Efectos hepáticos:** Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, posteriormente de forma periódica y en aquellos pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. En caso de elevaciones en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía quede resuelta.

En caso de un aumento persistente de la GOT o GPT, 3 veces el valor máximo de normalidad, el tratamiento debe interrumpirse.

Debido al compuesto atorvastatin, ANEXA PLUS debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol, en pacientes con daño hepático y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

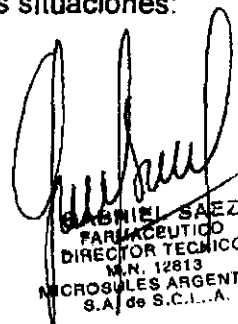
**Efectos en el músculo esquelético:** Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, atorvastatin, puede afectar al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que en raras ocasiones pueden progresar a rabdomiolisis, caracterizada por niveles elevados de creatinfosfokinasa (CPK) (más de 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobulinemia y mioglobulinuria que pueden desembocar en insuficiencia renal y que puede ser mortal en raras ocasiones.

No se recomienda un control regular de los niveles de CPK o de otras enzimas musculares en pacientes tratados con una estatina que se encuentren asintomáticos. Se recomienda la monitorización previa al inicio del tratamiento con una estatina en pacientes con factores que predispongan la aparición de rabdomiolisis y en aquellos con síntomas musculares que estén siendo tratados con una estatina.

Previamente al tratamiento ANEXA PLUS debe prescribirse con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiolisis. Se deben determinar los niveles de creatinfosfokinasa (CPK) antes de comenzar el tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

- Ancianos (mayores de 70 años)

  
Srta. MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.L.A.

4364



- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Abuso de alcohol.

En estas circunstancias, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente.

Si inicialmente los niveles de CPK se encuentran significativamente elevados (más de 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no deberá instaurarse.

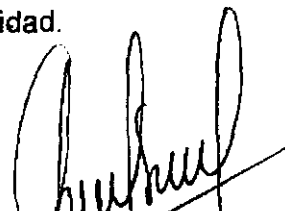
#### *Determinación de la creatinfosfokinasa*

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

#### *Durante el tratamiento*

- Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor muscular, calambres o debilidad muscular no justificado, especialmente si viene acompañado de fiebre y malestar.
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que estén recibiendo tratamiento, se deben determinar sus niveles de CPK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (más de 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir.
- Si los síntomas musculares son graves y suponen molestias diarias, debe considerarse la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CPK estén elevados por debajo de 5 veces el valor máximo de normalidad.

  
Srta. MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MICROSULS ARGENTINA  
S.A. de S.C.I..A.

4364



- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CPK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de ANEXA PLUS bajo estrecha vigilancia del paciente.

#### **Interacciones medicamentosas**

No se recomienda la combinación de ANEXA PLUS con dantroleno (infusión), gemfibrozilo y otros fibratos.

Como con otros medicamentos de la clase de las estatinas, el riesgo de rabdomiolisis y miopatía aumenta cuando ANEXA PLUS se administra concomitantemente con ciertos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de atorvastatin como: medicamentos inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina, antibióticos macrólidos por ejemplo eritromicina, claritromicina, antifúngicos azólicos por ejemplo itraconazol, ketaconazol, nefazodona, niacina a dosis que modifican los lípidos, gemfibrozilo, otros derivados del ácido fibrico inhibidores de la proteasa del VIH Interacciones relacionadas con la combinación de medicamentos.


Los datos de un estudio de interacción utilizando 10 mg de amlodipino y 80 mg de atorvastatin en voluntarios sanos indican que la farmacocinética de amlodipina no resulta afectada cuando se administran estos dos medicamentos conjuntamente. No se observaron efectos de amlodipina sobre la Cmax de atorvastatin, pero el ABC de atorvastatin aumentó en un 18% (IC 90% [109-127%]) en presencia de amlodipina

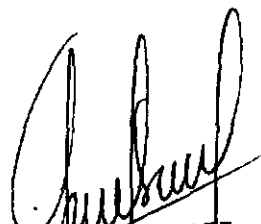
No se han realizado estudios de interacción de ANEXA PLUS con otros medicamentos, aunque se han llevado a cabo estudios de interacción con los componentes individuales, amlodipina y atorvastatin, que se describen a continuación:

#### **Interacciones relacionadas con amlodipina**

Dantroleno (infusión): en animales, se han observado de forma sistemática fibrilaciones ventriculares mortales cuando se administran verapamilo y dantroleno por vía IV. Por extrapolación, debe evitarse la combinación de amlodipina y dantroleno.

#### **Combinaciones que requieren precaución:**

  
Srta. MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. 36 S.C.I.A.A.

364



Baclofeno: aumento del efecto antihipertensivo. Debe monitorizarse la presión arterial y si fuera necesario ajustar la dosis del antihipertensivo.

Inductores de la CYP3A4 (antiepilépticos como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona, rifampicina): riesgo de reducción de los niveles plasmáticos de los antagonistas de los canales del calcio por un aumento del metabolismo hepático debido a estos inductores. Durante el tratamiento con estos inductores debe realizarse una monitorización clínica debiendo ajustarse la dosis de amlodipina y posteriormente retirarlo si fuera necesario.

Combinaciones que deben tenerse en cuenta

Bloqueantes alfa-1 en urología (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina): aumento del efecto hipotensor. Riesgo de hipotensión ortostática severa. Amifostina: aumento del efecto hipotensor por la adición de efectos adversos. Antidepresivos imipramínicos, neurolépticos: efecto antihipertensivo y aumento del riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

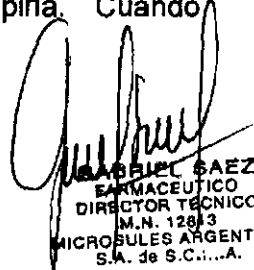
Beta-bloqueantes en insuficiencia cardíaca (bisoprolol, carvedilol, metoprolol):

Riesgo de hipotensión e insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca latente o incontrolada (el efecto inotrópico negativo in vitro de las dihidropiridinas, que varía dependiendo del producto, puede sumarse a los efectos inotrópicos negativos de los beta-bloqueantes). La existencia de un tratamiento con un beta-bloqueante puede minimizar la reacción refleja simpática que se activa en caso de una repercusión hemodinámica excesiva.

Corticosteroides, tetracosactido: reducción del efecto antihipertensivo (efecto de retención de agua y sodio de los corticosteroides).

Otros medicamentos antihipertensivos: el uso concomitante de amlodipina con otros medicamentos antihipertensivos (beta-bloqueantes, antagonistas de la angiotensina II, diuréticos, inhibidores de la ECA) puede aumentar los efectos hipotensores de amlodipina. Debe valorarse con precaución el tratamiento con trinitratos, nitratos o la necesidad de otros vasodilatadores. Sildenafil: una dosis única de 100 mg de sildenafil en sujetos con hipertensión esencial no tuvo efecto sobre los parámetros farmacocinéticos de amlodipina. Cuando

  
Srta. MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C. ....A.



amlodipina y sildenafil se utilizaron en combinación, cada uno ejerció independientemente su propio efecto hipotensor.

En los estudios de interacción también se ha observado que la farmacocinética de amlodipina no resulta afectada por cimetidina, atorvastatin y sales de aluminio/ magnesio.

### **Interacciones relacionadas con atorvastatin**

#### *Combinaciones contraindicadas*

Itraconazol, ketoconazol: aumento del riesgo de experimentar efectos adversos (dependiente de la dosis) tales como rabdomiolisis (reducción del metabolismo hepático de atorvastatin). Telitromicina: aumento del riesgo de experimentar efectos adversos (dependiente de la dosis) tales como rabdomiolisis (reducción del metabolismo hepático de atorvastatin)

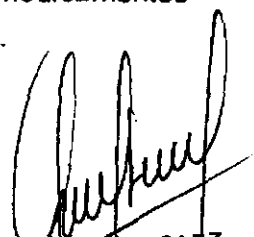
#### *Combinaciones desaconsejables*

Gemfibrozilo y otros fibratos: aumento del riesgo de experimentar efectos adversos (dependiente de la dosis) tales como rabdomiolisis.

#### *Combinaciones que requieren precaución*

Inhibidores del citocromo P450 3A4: Atorvastatin se metaboliza a través del citocromo P450 3A4. Pueden producirse interacciones cuando se administra atorvastatin con inhibidores del citocromo P450 3A4 (como los medicamentos inmunodepresores por ejemplo, ciclosporina; antibióticos macrólidos: eritromicina y claritromicina; nefazodona; antifúngicos azólicos e inhibidores de la proteasa del HIV). La administración concomitante puede producir un aumento en las concentraciones plasmáticas de atorvastatin. Por tanto, debe tenerse una precaución especial cuando se utiliza atorvastatin en combinación con este tipo de medicamentos. Si se considera necesaria la administración concomitante de estos medicamentos junto con atorvastatin, debe considerarse cuidadosamente el beneficio/riesgo del tratamiento concomitante. Por tanto, debe considerarse el uso de dosis bajas de atorvastatin para el inicio y mantenimiento, cuando se administre conjuntamente con los medicamentos mencionados anteriormente.

  
Srta. MONICA SUSANA GUALDI  
APODI-RADA

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C. de A.

4364



Inhibidores de los transportadores: Atorvastatin y sus metabolitos son sustratos de los transportadores que pueden ser inhibidos por medicamentos concomitantes, como ciclosporina, y en consecuencia aumentar la biodisponibilidad de atorvastatin. La administración conjunta de 10 mg de atorvastatin y 5,2 mg/kg/día de ciclosporina, dio lugar a un aumento de 7,7 veces en la exposición a atorvastatin. Si se considera necesaria la administración concomitante de atorvastatin con ciclosporina, la dosis de atorvastatin no debe superar los 10 mg.

La administración conjunta de atorvastatin con inductores del citocromo P450 3A: efavirenz, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, rifabutina o fenitoína) puede llevar a reducciones variables de las concentraciones plasmáticas de atorvastatin. Estas reducciones pueden alcanzar un valor máximo del 80% con rifampin. Deben controlarse los niveles de colesterol para asegurar la eficacia.

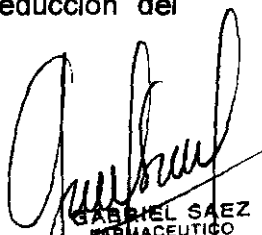
Inhibidores de la proteasa: la administración concomitante de atorvastatin junto con inhibidores de la proteasa, inhibidores conocidos del citocromo P450, se ha asociado con elevación de las concentraciones plasmáticas de atorvastatin.

Warfarina: La administración concomitante de atorvastatin puede producir un aumento del efecto del anticoagulante que conlleva un riesgo hemorrágico. Debe monitorizarse frecuentemente a los pacientes ya que puede ser necesario ajustar la dosis del anticoagulante oral. La administración concomitante de niacina a dosis que modifican los lípidos durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa aumenta el riesgo de miopatía y en raras ocasiones ha desencadenado una rabiomiolisis con disfunción renal secundaria a la mioglobulinuria. Por tanto, debe sopesarse con cuidado el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante.

*Combinaciones que deben considerarse*

Antiácidos: la administración concomitante de atorvastatin con una suspensión oral de antiácidos (hidróxidos de magnesio y aluminio) redujo las concentraciones plasmáticas de atorvastatin y su metabolito activo en aproximadamente un 35%. No obstante, no se modificó la reducción del colesterol LDL.

  
Srta. **MÓNICA SUSANA GUALDI**  
APODERADA

  
**GABRIEL SAEZ**  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
N.N. 12819  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.....A.

4364



Jugo de pomelo: aumento de las concentraciones plasmáticas del medicamento hipolipemiente con riesgo de aparición de efectos adversos tales como efectos musculares.

Anticonceptivos orales: la administración concomitante de atorvastatin con anticonceptivos orales produce un aumento en las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol. Debe tenerse en cuenta el aumento de estas concentraciones cuando se escojan las dosis de anticonceptivos orales.

Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatin y sus metabolitos activos fueron más bajas (aproximadamente un 25%) cuando se administró colestipol de forma concomitante con atorvastatin. No obstante, los efectos lipídicos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatin y colestipol que cuando cualquiera de ellos se administró por separado.

*Otras interacciones:*

Clorhidrato de diltiazem: La administración concomitante de 40 mg de atorvastatin con 240 mg de diltiazem aumentó en un 51% la exposición a atorvastatin.


Fenazona: la administración concomitante de dosis múltiples de atorvastatin y fenazona mostró un efecto muy pequeño o despreciable en el aclaramiento de la fenazona. No se ha observado interacción con otros AINEs, antibióticos, hipoglucemiantes, cimetidina y digoxina.

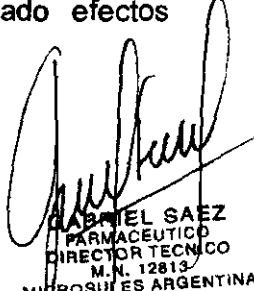
#### **Interacciones e influencia sobre pruebas de laboratorio**

Amlodipina: no se describen. Atorvastatin: Rara vez se observó un aumento de bilirrubina a las 4-6 semanas de tratamiento, también ocasionalmente se puede constatar elevación de CPK sin significado y elevación de AST y ALT relacionadas con la dosis.

#### **Carcinogénesis, Mutagénesis, trastornos de la fertilidad**

Amlodipina: en estudios en animales no se han detectado estos efectos. No se han observado trastornos de la fertilidad. Atorvastatin: Con dosis 6 veces mayores a las suministradas en seres humanos se ha detectado un bajo índice de carcinogénesis en animales. No se han comprobado efectos mutagénicos y tampoco trastornos de la fertilidad.

  
Sra. FIONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I...A.





## EMBARAZO Y LACTANCIA

ANEXA PLUS está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia.

### *Embarazo*

Las mujeres en edad fértil deben tomar las medidas anticonceptivas adecuadas.

El colesterol y sus derivados son esenciales para el desarrollo del feto, por tanto el riesgo potencial de inhibición de la HMG-CoA reductasa supera el beneficio esperado del tratamiento con una estatina durante el embarazo.

En caso de descubrir el embarazo durante el tratamiento, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ANEXA PLUS.

### *Lactancia*

Como el componente atorvastatin de ANEXA PLUS pasa a la leche materna, ANEXA PLUS está contraindicado durante la lactancia

## EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios para establecer el efecto de ANEXA PLUS sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. No obstante, en base a las propiedades farmacodinámicas de amlodipina, debe tenerse en cuenta la posible aparición de mareo, cuando se conduce o maneja maquinaria.

## REACCIONES ADVERSAS

No se describen efectos adversos propios de esa asociación, sino las informadas para cada componente, amlodipina y atorvastatin. Se las considera: Muy frecuente:  $\geq 1/10$ ; Frecuente:  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ; Poco frecuente:  $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ; Raro:  $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ; Muy raro:  $< 1/10.000$ .


### **Amlodipina**

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* Leucopenia - Muy raro - Trombocitopenia Muy raro

*Trastornos del sistema inmunológico:* Reacción alérgica, urticaria: Muy raro

*Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* Hiperglucemia. Muy raro -

Aumento de peso Poco frecuente - Pérdida de peso Poco frecuente -

  
Srta. MONICK SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I. S.A.



*Trastornos psiquiátricos:* Insomnio Poco frecuente - Cambios de humor Poco frecuente -

*Trastornos del sistema nervioso:* Somnolencia Frecuente - Mareo Frecuente - Cefalea Frecuente - Temblor Poco frecuente - Hipoestesia, parestesia Poco frecuente

Hipertonia Muy raro - Neuropatía periférica Muy raro

*Trastornos oculares* Trastornos visuales Poco frecuente

*Trastornos del oído y del laberinto:* Tinnitus Poco frecuente

*Trastornos cardíacos* Palpitaciones Frecuente - Sincope Poco frecuente - Dolor anginoso Raro - Infarto de miocardio Muy raro - Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular) Muy raro

*Trastornos vasculares:* Rubefacción Frecuente - Hipotensión Poco frecuente - Vasculitis Muy raro.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Disnea Poco frecuente - Rinitis Poco frecuente - Tos Muy raro.

*Trastornos gastrointestinales:* Hiperplasia gingival Muy raro - Dolor abdominal, náusea Frecuente - Vómitos Poco frecuente - Dispepsia Poco frecuente - Alteración del hábito intestinal Poco frecuente - Sequedad de boca Poco frecuente -

Trastornos del gusto Poco frecuente - Pancreatitis Muy raro.

*Trastornos hepatobiliares:* Hepatitis, ictericia colestática Muy raro -

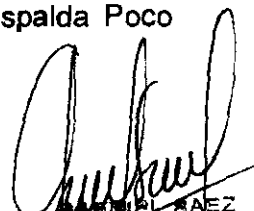
*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Edema de Quincke Muy raro - Eritema multiforme Muy raro - Alopecia Poco frecuente - Púrpura Poco frecuente -

Decoloración de la piel Poco frecuente - Aumento de la sudoración Poco frecuente -

Prurito Poco frecuente - Erupción Poco frecuente - Síndrome de Stevens-Johnson Muy raro

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* Artralgia, mialgia Poco frecuente - Calambres musculares Poco frecuente - Dolor de espalda Poco frecuente

  
 SR. MONICA SUSANA GUALDI  
 APODERADA

  
 GABRIEL SAEZ  
 FARMACEUTICO  
 DIRECTOR TECNICO  
 M.N. 12813  
 MICROSULES ARGENTINA  
 S.A. de S.C.I.A.A.



*Trastornos renales y urinarios:* Trastornos de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria Poco frecuente -

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* Impotencia Poco frecuente - Ginecomastia Poco frecuente

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* Edema, edema periférico Frecuente - Fatiga Frecuente - Dolor torácico Poco frecuente - Astenia Poco frecuente - Dolor Poco frecuente - Malestar Poco frecuente

*Exploraciones complementarias:* Elevaciones de enzimas hepáticas GPT, GOT (la mayoría concordantes con colestasis) Muy raro

### **Atorvastatin**

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* Trombocitopenia Poco frecuente.

*Trastornos del sistema inmunológico:* Reacción alérgica, urticaria: Poco frecuente -

Anafilaxia Muy raro.

*Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* Hiperglucemia Poco frecuente - Aumento de peso Poco frecuente - Hipoglucemia Poco frecuente - Anorexia Poco frecuente

*Trastornos psiquiátricos:* Insomnio Frecuente

*Trastornos del sistema nervioso:* Mareo Frecuente - Cefalea Frecuente - Hipoestesia, parestesia Frecuente - Neuropatía periférica Poco frecuente - Amnesia Poco frecuente - Disgeusia Muy raro.

*Trastornos oculares* Trastornos visuales Muy raro

*Trastornos del oído y del laberinto:* Tinnitus Poco frecuente - Pérdida de audición Muy raro.

*Trastornos gastrointestinales:* Dolor abdominal, náusea Frecuente - Vómitos Poco frecuente - Dispepsia Frecuente - Diarrea, estreñimiento, flatulencia Frecuente -

Pancreatitis Raro.

*Trastornos hepatobiliares:* Hepatitis, ictericia colestática Raro - Insuficiencia hepática Muy raro.

Sra. MONICA SUSANA GUALDI  
AFIDERRADA

DANIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MICROBULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.



*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Edema de Quincke Muy raro - Alopecia Poco frecuente.

Prurito Frecuente - Erupción Frecuente - Dermatitis bullosa Raro - Síndrome de Stevens-Johnson Muy raro - Síndrome de Lyell Muy raro.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* Artralgia, mialgia Frecuente - Calambres musculares Raro - Dolor de espalda Frecuente - Miositis Raro - Rabdomiólisis, miopatía Muy raro - Tendinopatía, en casos raros rotura de tendón Muy raro.

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* Impotencia Poco frecuente - Ginecomastia Muy raro

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* Edema, edema periférico Raro - Fatiga Frecuente - Dolor torácico Frecuente - Astenia Frecuente - Malestar Poco frecuente

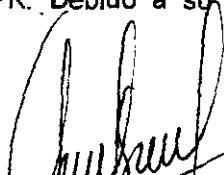
*Exploraciones complementarias:* Elevaciones de enzimas hepáticas GPT, GOT (la mayoría concordantes con colestasis) Frecuente - Aumento de los niveles de CPK

#### **SOBREDOSIS**

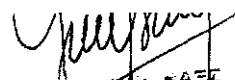
No se dispone de información acerca de sobredosis con la asociación en seres humanos. Para amlodipina una sobredosis masiva podría producir una excesiva vasodilatación periférica con la subsiguiente hipotensión sistémica marcada y probablemente prolongada. Cualquier hipotensión debida a sobredosis de amlodipina requiere una monitorización en una unidad de cuidados intensivos cardiológica. El tratamiento con vasoconstrictores puede ayudar a restaurar el tono de la musculatura vascular y la presión arterial. Amlodipina no es dializable.

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatin. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instituir medidas de soporte, según sea necesario. Deben realizarse pruebas de función hepática y monitorizarse los niveles séricos de CPK. Debido a su

  
Srta. MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
HANTEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.

  
Srta. MONICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
HANTEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.

4364



elevada unión a proteínas plasmáticas no se espera que la hemodiálisis aumente de forma significativa la eliminación de atorvastatin.

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

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

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"

**TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

*Conservar en lugar seco, preferentemente entre 15 y 30 °C*

### Presentación

Para todas sus concentraciones envases con: 10, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos. Envases con 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5 (B1619IEA)

Garín – Pdo. de Escobar – Bs. As.

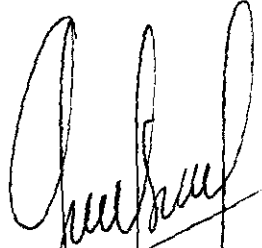
Tel.: 03327-452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Elaboración: .....

Fecha de última revisión: ....

  
Srta. MÓNICA SUSANA GUALDI  
APODERADA

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.