



"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° = **10563**

BUENOS AIRES, **21 SEP 2016**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010805-16-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CRAVERI S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PLAN / ATORVASTATIN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATIN 10 mg - 20 mg, aprobada por Certificado N° 49.473.

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

UP
ESV



"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° - **10563**

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 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada PLAN / ATORVASTATIN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATIN 10 mg - 20 mg, aprobada por Certificado N° 49.473 y Disposición N° 545/01, propiedad de la firma CRAVERI S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 22 a 42.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 545/01 los prospectos autorizados por las fojas 22 a 28, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

SP
ESN



"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° **10563**

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° 49.473 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

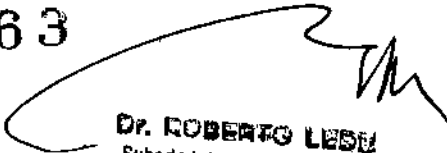
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido,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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010805-16-7

DISPOSICIÓN N°

Jfs

10563


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

VP
ESV



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°.....**10563** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.473 y de acuerdo a lo solicitado por la firma CRAVERI S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 545/01.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001924-00-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 545/01.	Prospectos de fs. 22 a 42, corresponde desglosar de fs. 22 a 28.-

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

SP
ESV



"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.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma CRAVERI S.A.I.C., Titular del Certificado de Autorización N°
49.473 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

21 SEP 2016

Expediente N° 1-0047-0000-010805-16-7

DISPOSICIÓN N°

- 10563

Jfs

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

SP
ESV

PROYECTO DE PROSPECTO

**PLAN
ATORVASTATIN 10 y 20 mg
Comprimidos recubiertos**

21 SEP 2018

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

PLAN 10

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Atorvastatin base10 mg

(correspondiente a 10,85 mg de atorvastatin cálcico)

Excipientes: Celulosa microcristalina 200,0 mg, almidón pregelatinizado 32,0 mg, almidón glicolato sódico 7,0 mg, anhídrido silícico coloidal 1,0 mg, estearato de magnesio 1,7 mg, talco 4,0 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 3,0 mg, dióxido de titanio 1,8 mg, isopropanol 25,0 mg, cloruro de metileno 50,0 mg.

PLAN 20

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Atorvastatin base20 mg

(correspondiente a 21,70 mg de atorvastatin cálcico)

Excipientes: Celulosa microcristalina 200,0 mg, almidón pregelatinizado 35,0 mg, almidón glicolato sódico 8,0 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 3,0 mg, estearato de magnesio 2,0 mg, anhídrido silícico coloidal 1,5 mg, talco 4,0 mg, dióxido de titanio 1,8 mg, isopropanol 25,0 mg, cloruro de metileno 50,0 mg, punzó 4R 0,12 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipocolesterolemia.

INDICACIONES

Atorvastatin está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para disminuir los niveles elevados del colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B y triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y en la dislipidemia mixta. Atorvastatin 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 (Por ej.: aféresis de LDL) o en caso de no disponer de esos tratamientos.

ESV





CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Atorvastatin es un agente sintético que reduce los lípidos. Es un inhibidor competitivo y selectivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un paso temprano y velocidad limitante de la biosíntesis del colesterol.

Atorvastatin y sus metabolitos son activos farmacológicamente. El hígado es el principal sitio de acción y el principal sitio de síntesis del colesterol y clearance de LDL. La dosis se correlaciona mejor con la reducción del LDL-colesterol que con la concentración sistémica. La individualización de la dosis se debe basar en la respuesta terapéutica.

Farmacocinética

Absorción: Atorvastatin se absorbe rápidamente después de su administración oral; la concentración plasmática máxima ocurre entre 1 a 2 horas. El grado de absorción es dosis dependiente. La biodisponibilidad absoluta es del 12% y la actividad inhibitoria sistémica de la HMG-CoA reductasa es aproximadamente del 30%. La disponibilidad sistémica baja es atribuida al clearance en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo de primer paso hepático.

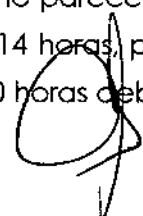
Aunque la comida disminuye la velocidad y el grado de absorción en un 25% y 9% respectivamente, cuando se mide la reducción del LDL-colesterol por medio de la $C_{máx}$ y el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC), ésta es similar cuando se administra con o sin comida. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatin son menores (aproximadamente 30% para la $C_{máx}$ y AUC) después de la administración vespertina comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del LDL-colesterol es la misma sin ser afectada por el momento del día en que se administre la droga.

Distribución: El volumen medio de distribución de atorvastatin es de aproximadamente 565 litros. Se une en un 98% a las proteínas del plasma. La relación sangre/plasma es de aproximadamente 0,25 lo que indica una pobre penetración de la droga en los eritrocitos. Basados en observaciones en ratas, atorvastatin parece ser secretada en la leche materna.

Metabolismo: Atorvastatin es extensamente metabolizado a derivados orto y parahidroxilados y a varios productos de beta-oxidación.

Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es atribuida a los metabolitos activos. Los estudios en vitro sugieren la importancia del citocromo P-450 3A4 en el metabolismo de atorvastatin, consistente con el aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatin en humanos después de la administración conjunta de eritromicina.

Eliminación: Atorvastatin y sus metabolitos son eliminados primariamente a la bilis después de su metabolismo hepático y/o extrahepático; sin embargo, la droga no parece sufrir recirculación enterohepática. La vida media de eliminación plasmática es de 14 horas, pero la vida media de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de 20 a 30 horas debido a la actividad



de los metabolitos activos. Menos del 2% de una dosis de atorvastatin se recupera en orina después de la administración oral.

Farmacodinamia

Atorvastatin y sus metabolitos son farmacológicamente activos en el hombre. El primer lugar de acción es el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y clearance del LDL. La reducción de LDL-colesterol se correlaciona mejor con la dosis de la droga que con la concentración sistémica. La individualización de la dosis debe basarse en la respuesta terapéutica.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN

Los pacientes deben comenzar una dieta estándar para disminuir el colesterol antes de recibir tratamiento con atorvastatin y deberían continuarla durante el mismo.

Hipercolesterolemia y dislipemia mixta: La dosis de comienzo recomendada es de 10 mg una vez al día. El rango de dosis es de 10 a 80 mg una vez al día. Debe ser administrado en una sola toma diaria en cualquier momento del día, antes o después de las comidas. El tratamiento debe ser individualizado de acuerdo al objetivo terapéutico y a la respuesta.

Luego de la iniciación y/o durante la titulación de atorvastatin deben controlarse los niveles plasmáticos de lípidos cada 2 a 4 semanas y realizar el ajuste de dosis correspondiente. Puesto que el objetivo terapéutico es disminuir el LDL-colesterol se recomienda utilizar la concentración de LDL como dato base previo al inicio del tratamiento y como valor de control de respuesta terapéutica. Sólo en caso de no poder determinar los valores de LDL se puede tomar la concentración del colesterol total como valor de monitoreo de tratamiento.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: La dosis de atorvastatin en estos pacientes es de 10 a 80 mg/día. Deberá utilizarse como terapia adjunta a otros tratamientos para disminuir la concentración plasmática de lípidos o cuando estos no pudieran utilizarse o no estuvieran disponibles.

Tratamiento concomitante: Atorvastatin puede utilizarse en combinación con una resina captadora de ácidos biliares para lograr un efecto aditivo. La combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y con fibratos deberá ser evitada.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal: La enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas ni la reducción del LDL-colesterol de atorvastatin; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

CONTRAINDICACIONES

Atorvastatin está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquier componente de la fórmula, en aquellos con enfermedad hepática activa y niveles persistentemente elevados de transaminasas hasta 3 veces el límite normal sin causa aparente.

Embarazo; lactancia; mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo adecuado.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Efectos hepáticos: Al igual que otros agentes de la misma clase, se informaron elevaciones moderadas (3 veces el límite superior normal [ULN]) de transaminasas séricas después del tratamiento con atorvastatin. Los tests de función hepática deben ser realizados antes del inicio del tratamiento y en forma periódica una vez comenzado el mismo.

Los pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma que sugiere un daño hepático deben realizar tests de función hepática. Los pacientes que desarrollen niveles aumentados de transaminasas deben ser monitoreados hasta que se vuelva a los valores normales. Se recomienda que cuando se observe un incremento persistente de 3 veces el valor límite normal de GOT o GPT se reduzca la dosis o se interrumpa el tratamiento con atorvastatin.

Debe utilizarse con precaución en pacientes que ingieran grandes cantidades de alcohol y/o tengan antecedentes de enfermedad hepática.

Efectos musculoesqueléticos: Se informó sobre la aparición de mialgias en pacientes que recibieron atorvastatin. Debe pensarse en miopatía -definida como dolor muscular o debilidad muscular- en pacientes con mialgias difusas, debilidad muscular, y/o elevaciones marcadas de fosfocreatinquinasa (CPK).

Se han reportado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada 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.

Los pacientes deben ser advertidos de informar cualquier dolor muscular sin causa aparente, debilidad muscular, particularmente si se acompaña de malestar general o fiebre. El tratamiento con atorvastatin debe ser discontinuado si se sospecha o diagnostica miopatía.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, derivados de ácido fibrótico, eritromicina, niacina o antifúngicos azólicos.

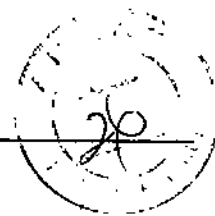
Atorvastatin debe interrumpirse o suspenderse temporariamente en cualquier paciente con un cuadro agudo que sugiera miopatía o que tenga un factor predisponente para el desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rhabdomiolisis (Por ej.: infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, alteraciones severas metabólicas, endócrinas y crisis convulsivas no controladas).

PRECAUCIONES

Generales: Antes de comenzar el tratamiento con atorvastatin se debe realizar el intento de controlar la hipercolesterolemia con una dieta apropiada, ejercicio y reducción de peso en pacientes obesos, y tratar otros problemas médicos subyacentes.

Gerontes: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatin son mayores en sujetos añosos sanos que en adultos jóvenes.





Interacciones Medicamentosas

El riesgo de la miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase es mayor con la administración concomitante de ciclosporina, derivados del ácido fibrico, eritromicina, antifúngicos-azólicos o niacina.

Antiácidos: La administración conjunta de atorvastatin con suspensiones orales de antiácidos que contienen hidróxido de magnesio y aluminio, disminuye las concentraciones plasmáticas de atorvastatin aproximadamente 35%, sin embargo, la reducción del LDL-colesterol no se vió alterada.

Antipirina: Atorvastatin no afecta la farmacocinética de la antipirina, por lo tanto no son esperables las interacciones con otras drogas que se metabolizan a través de las mismas isoenzimas del citocromo.

Eritromicina: En individuos sanos la administración concomitante de eritromicina (500 mg cada 6 horas), inhibidor conocido del citocromo P450 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas de atorvastatin más elevadas.

REACCIONES ADVERSAS

El atorvastatin es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas han sido usualmente leves y transitorias. En los ensayos clínicos controlados, menos del 2% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos atribuibles al atorvastatin. Los eventos adversos aparentemente relacionados con el atorvastatin más frecuentes fueron: constipación, flatulencia, dispepsia y dolor abdominal. En un estudio que involucró 10305 participantes tratados con 10 mg diarios de atorvastatin o placebo, el perfil de seguridad y tolerancia del grupo tratado con atorvastatin fue comparable con el grupo tratado con placebo durante una mediana de seguimiento de 3,3 años.

Los siguientes eventos adversos fueron informados (sin evaluación de la causa), durante los estudios clínicos de atorvastatin. Los eventos con (*) ocurrieron en \square 2% de los pacientes y los demás en < 2%.

Generales: dolor torácico*, edema facial, fiebre, rigidez cervical, malestar, reacción de fotosensibilidad, edema generalizado.

Aparato digestivo: náuseas*, gastroenteritis, pruebas de función hepática anormales, colitis, vómitos, gastritis, boca seca, hemorragia rectal, esofagitis, eructos, glositis, ulceración de la boca, anorexia, aumento del apetito, estomatitis, dolor biliar, queilitis, úlcera duodenal, disfagia, enteritis, melena, hemorragia gingival, úlcera gástrica, tenesmo, estomatitis ulcerativa, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática.

Aparato respiratorio: bronquitis*, rinitis*, neumonía, disnea, asma, epistaxis.

Sistema nervioso: insomnio*, mareos*, parestesias, somnolencia, amnesia, sueños anormales, disminución de la libido, inestabilidad emocional, incoordinación, neuropatía periférica, tortícolis, parálisis facial, hiperkinesia, depresión, hipoestesia, hipertensión.





Aparato musculoesquelético: artritis*, calambres en las piernas, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contractura tendinosa, miositis.

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

Aparato urogenital: infección del tracto urinario*, aumento de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, litiasis renal, nocturia, epididimitis, mama fibroquística, menorragia, albuminuria, agrandamiento de las mamas, nefritis, incontinencia urinaria, retención urinaria, eyaculación anormal.

Órganos de los sentidos: ambliopía, acúfenos, sequedad de la conjuntiva, alteraciones de la refracción, hemorragia ocular, sordera, glaucoma, parosmia, pérdida del gusto, disgeusia.

Aparato cardiovascular: palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, hipotensión postural, flebitis, arritmia, angina de pecho, hipertensión.

Alteraciones metabólicas y nutricionales: edema periférico*, hiperglucemia, aumento de la creatinfosfoquinasa, gota, aumento de peso, hipoglucemia.

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

Los eventos adversos asociados con el tratamiento con atorvastatin informados luego de su comercialización, que no han sido listados más arriba, independientemente de la evaluación de causalidad incluyen: anafilaxia, edema angioneurótico, rash buloso (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica), rabdomiolisis y miopatía necrotizante inmunomediada (con una frecuencia desconocida).

Notificación de sospecha de reacciones adversas: es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite la supervisión continua de la relación riesgo/beneficio 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/fgv_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conoce un tratamiento específico para la sobredosis. En caso de una sobredosis el paciente deberá ser tratado en forma sintomática y deberán instituirse medidas de soporte. No se recomienda utilizar hemodiálisis.

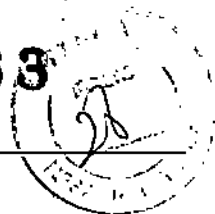
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247/0800-444-8694,

Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777,

Hospital de Niños Pedro Elizalde: (011) 4300-2115,

Hospital Fernández: (011) 4808-2655/4801-7767.



Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Para cada una de las presentaciones:

Envases conteniendo 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

Envases hospitalarios conteniendo 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.473

Directora Técnica: Andrea Carolina Spizziri. Farmacéutica.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: 5453-4555 - Fax: 5453-4505

www.craveri.com.ar - info@craveri.com.ar

Farmacovigilancia: 0800-666-1026

farmacovigilancia@craveri.com.ar

Última fecha de revisión: __/__/__

ESU

