



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

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

DISPOSICIÓN Nº **9 2 7 6**

BUENOS AIRES, **17 AGO 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006086-16-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SIDUS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TEMAX / AMLODIPINA - ATORVASTATIN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg - ATORVASTATINA (COMO SAL CALCICA TRIHIDRATO) 10 mg; AMLODIPINA (COMO BESILATO) 10 mg - ATORVASTATINA (COMO SAL CALCICA TRIHIDRATO) 20 mg; AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg - ATORVASTATINA (COMO SAL CALCICA TRIHIDRATO) 20 mg; aprobada por Certificado Nº 53.551.

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 Nº: 5904/96.

MP
ESV
7



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

DISPOSICIÓN N° 9276

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.

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 TEMAX / AMLODIPINA - ATORVASTATIN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg - ATORVASTATINA (COMO SAL CALCICA TRIHIDRATO) 10 mg; AMLODIPINA (COMO

JP
ESV

✓



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

DISPOSICIÓN N° 9 2 7 6

BESILATO) 10 mg - ATORVASTATINA (COMO SAL CALCICA TRIHIDRATO) 20 mg; AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg - ATORVASTATINA (COMO SAL CALCICA TRIHIDRATO) 20 mg; aprobada por Certificado N° 53.551 y Disposición N° 0516/07, propiedad de la firma SIDUS S.A., cuyos textos constan de fojas 48 a 95.

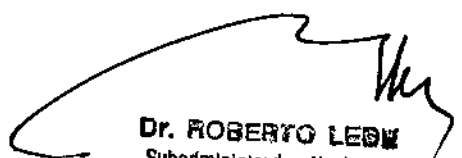
ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0516/07 los prospectos autorizados por las fojas 48 a 63, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.551 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° 1-0047-0000-006086-16-1

DISPOSICIÓN N° 9 2 7 6


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

UP
E3V



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°.....**9 2 7 6**.. a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.551 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SIDUS S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TEMAX / AMLODIPINA - ATORVASTATIN,
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS,
AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg - ATORVASTATINA (COMO SAL CALCICA TRIHIDRATO) 10 mg; AMLODIPINA (COMO BESILATO) 10 mg - ATORVASTATINA (COMO SAL CALCICA TRIHIDRATO) 20 mg; AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg - ATORVASTATINA (COMO SAL CALCICA TRIHIDRATO) 20 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0516/07.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004728-06-2.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 0516/07.	Prospectos de fs! 48 a 95, corresponde desglosar de fs. 48 a 63.-

ESV
VP
7



"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.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SIDUS S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 53.551 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

17 AGO 2016

Expediente Nº 1-0047-0000-006086-16-1

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

9 2 7 6


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

CP
ESV



9 2 7 6



17 AGO 2016

PROSPECTO

TEMAX

5 / 10 mg – 5 / 20 mg – 10 / 10 mg – 10 / 20 mg

AMLODIPINA / ATORVASTATIN

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta - Industria Argentina

FORMULAS:

Cada comprimido recubierto contiene:

	5/10 mg	10/20 mg
Amlodipina	5 mg	10 mg
<i>(como Amlodipina Besilato)</i>	<i>6,935 mg</i>	<i>13,87 mg)</i>
Atorvastatina Cálcica Trihidrato.....	10,85 mg	21,70 mg
Croscarmelosa sódica.....	4,22 mg	8,44 mg
Fosfato Dibásico de Calcio.....	24 mg	48 mg
Lactosa Granulada.....	62, 7 mg	125,4 mg
Estearato de magnesio.....	2,5 mg	5 mg
Celulosa microcristalina.....	58,795 mg	117,59 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 6cps.....	4 mg	6 mg
Hidroxipropilcelulosa.....	4 mg	6 mg
Talco USP purificado.....	1,47 mg	2,2 mg
Carbowax 4000.....	0,53 mg	0,8 mg
Laca lumínica amarillo tartrazina.....	0,12 mg	0,04 mg
Dioxido de Titanio.....	2,88 mg	4,76 mg
Laca lumínica azul brillante		0,2 mg

ESV



9 2 7 6



Cada comprimido recubierto contiene:

	5/20 mg	10/10 mg
Amlodipina	5 mg	10 mg
(como Amlodipina Besilato).....	6,935 mg	13,87 mg)
Atorvastatina Calcica Trihidrato.....	21,70 mg	10,85 mg
Croscarmelosa sódica.....	8,44 mg	8,44 mg
Fosfato Dibasico de Calcio.....	48 mg	48 mg
Lactosa granulada	125, 4 mg	125,4 mg
Estearato de magnesio.....	5 mg	5 mg
Celulosa microcristalina.....	117,53 mg	128,44 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 6cps.....	6 mg	6 mg
Hidroxipropilcelulosa.....	6 mg	6 mg
Talco USP purificado.....	2,2 mg	2,2 mg
Carbowax 4000.....	0,8 mg	0,8 mg
Laca Alumínica Amarillo Quinoleina.....	0,26 mg	
Dioxido de Titanio.....	4,72 mg	5,46 mg
Laca lumínica rojo punzo	0,2 mg	

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antihipertensiva, antianginosa, hipolipidemiante.

Código ATC: C08CA y B04AB.

INDICACIONES:

TEMAX está indicado en pacientes en los que el tratamiento con ambas drogas es el adecuado debido a la coexistencia de hipertensión arterial y angina crónica o vasoespástica con hipercolesterolemia/dislipidemia.

Amlodipina: Hipertensión arterial: usada sola o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

Angina crónica estable: sola o en combinación con otros agentes antianginosos.

ESV

SIDUS S.A.
Néstor Teodoro
Farmacéutico
Director Técnico/Apoderado



Angina vasoespástica confirmada o sospechada:

como monoterapia o en combinación con otros antianginosos.

Atorvastatina: - *Prevención de enfermedades cardiovasculares:* en pacientes sin evidencias clínicas de enfermedad coronaria, pero con múltiples factores de riesgo (ej. edad 55 años, hábito de fumar, hipertensión, colesterol HDL baja o antecedentes familiares de enfermedad coronaria temprana).

- *Atorvastatina está indicado para reducir los riesgos de:* infarto de miocardio y de procedimientos de revascularización y angina.

- *Hipercolesterolemia heterocigota familiar y no familiar.* Atorvastatina está indicado como coadyuvante de la dieta para reducir los niveles elevados de colesterol total, colesterol - LDL, apolipoproteína B (apo-B) y triglicéridos y para aumentar el colesterol HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) y dislipidemias mixtas (Fredrickson tipos IIA y II B).

- *Trigliceridemia:* Atorvastatina está indicado junto con la dieta para el tratamiento de pacientes con niveles séricos elevados de triglicéridos (Fredrickson tipo IV).

- *Disbetalipoproteinemia primaria* (Fredrickson tipo III) en pacientes que no responden adecuadamente con la dieta.

- *Hipercolesterolemia familiar homocigota:* Atorvastatina se encuentra indicado en la reducción del colesterol total y colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota junto con otros tratamientos hipolipemiantes (por ej. aféresis LDL) o cuando no hay otros tratamientos disponibles.

- *Pacientes pediátricos:* Atorvastatina está indicado como coadyuvante de la dieta para reducir los niveles del colesterol total, colesterol - LDL y apolipoproteína - B en varones y niñas postmenarca entre 10 y 17 años, con hipercolesterolemia familiar heterocigota si después de adecuadas pruebas con dieta los siguientes indicadores están presentes: Colesterol - LDL permanece

ESV



9 2 7 6



190 mg/dl o, Colesterol - LDL permanece 160 mg/dl y a ello se agregan antecedentes de enfermedad cardiovascular temprana y dos o más de otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular están presentes en los pacientes pediátricos. El tratamiento con agentes que actúan sobre el metabolismo de los lípidos es apropiado, agregado a una dieta restringida en ácidos grasos saturados y colesterol, sólo después que la respuesta a la dieta y otras medidas no farmacológicas resultan inadecuadas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Esta especialidad medicinal asocia en su fórmula *Amlodipina*, un bloqueante de los canales lentos de calcio de la familia de las dihidropiridinas, y *Atorvastatina*, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, enzima que controla la síntesis de colesterol en el hígado. La acción de ambas drogas sobre la hipertensión y la hiperlipidemia, que son los mayores factores de riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis, tiene un efecto beneficioso sobre el organismo por su actividad sinérgica o aditiva.

Amlodipina: Es un bloqueante de los canales lentos de calcio que actúa sobre el flujo de entrada y de salida de los iones de Ca sobre los sitios de fijación de los canales cálcicos de la 1-4-piridina. Inhibe de forma prolongada la entrada del calcio hacia los canales cálcicos lentos a nivel de las células musculares lisas y de las células miocárdicas. El *mecanismo de la acción* antihipertensiva se debe a un efecto relajante directo sobre músculo liso vascular. La Amlodipina tiene un efecto progresivo que permite evitar las crisis hipotensivas. No se ha esclarecido completamente el mecanismo preciso mediante el cual Amlodipina alivia la angina, pero Amlodipina reduce la carga isquémica total por medio de las dos acciones siguientes: 1) Amlodipina dilata las arteriolas periféricas, reduciendo la resistencia periférica total (poscarga). Dado que la frecuencia cardiaca no se modifica, esta reducción en la carga de trabajo cardíaco se acompaña de una disminución tanto en el consumo de energía como en los



requerimientos de oxígeno por parte del miocardio. 2) El mecanismo de acción de Amlodipina probablemente involucra también la dilatación de las principales arterias y arteriolas coronarias, tanto en zonas de isquemia como normales.

Esta dilatación incrementa el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo arterial coronario (angina variante o de Prinzmetal) y en episodios agudos de vasoconstricción coronaria inducidos por fumar.

Atorvastatina: 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 las lipoproteínas, las que 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 apolipoproteína-B (apo-B). En el hígado se produce una similar división metabólica. Todos estos compuestos son promotores de arterioesclerosis, excepto el colesterol HDL que actúa como protector cardiovascular. Atorvastatina disminuye el nivel de todas las fracciones lipoproteicas promotoras de la lesión del endotelio vascular y aumenta el colesterol HDL.

Farmacocinética: Luego de la administración oral de la asociación Amlodipina/Atorvastatina, el grado de absorción y biodisponibilidad de cada una de las drogas no es significativamente diferente de la biodisponibilidad de los dos fármacos administrados por separado.

Amlodipina: Después de su administración tiene una absorción lenta y casi completa. La biodisponibilidad está entre el 60 y 90%. Su unión a proteínas plasmáticas es del 95 al 98%. Su pico de concentración plasmática, aparece entre 6 y 12 horas y tiene un amplio volumen de distribución sistémica. Se metaboliza lenta y extensivamente en el hígado. Se elimina en un 60% por vía renal y 25% por las heces. La vida media es de 48 horas en pacientes hipertensos y de 60 horas en pacientes con insuficiencia hepática. Los niveles de estabilidad plasmática se alcanzan al cabo de 7 u 8 días. Los alimentos no



afectan la biodisponibilidad de Amlodipina.

Atorvastatina: Atorvastatina es rápidamente absorbido luego de su administración oral y alcanza su pico plasmático máximo en 1 a 2 hs después de una dosis de 20 mg. La absorción de la droga aumenta con la dosis. La biodisponibilidad del Atorvastatina es del 12% y la capacidad sistémica de inhibir la HMG-CoA reductasa es del 30% aproximadamente. La absorción no es influenciada por los alimentos. Los niveles plasmáticos son mayores cuando se administra de día que por la noche, pero el horario no modifica su actividad inhibitoria. Atorvastatina se une en un 98% a proteínas plasmáticas y se metaboliza principalmente en el hígado a metabolitos orto y para hidroxilados, los cuales tienen una actividad inhibitoria del 70%. Un porcentaje menor se metaboliza por glucuronización. La eliminación se produce principalmente por la bilis aunque parecería no entrar en la recirculación enterohepática. La vida media de la Atorvastatina es de aproximadamente 14 hs pero la vida media de su capacidad inhibitoria es de 20 a 30 hs. Menos del 2% se recupera en orina. La reducción de colesterol LDL es similar ya sea que Atorvastatina se administre junto o no con alimentos.

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 de Amlodipina.

Atorvastatina: las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina son más altas (aprox. 40% para la Cmax (concentración máxima) y 30% para el ABC (área bajo de la curva) en pacientes mayores de 65 años frente a adultos más jóvenes. –

INSUFICIENCIA RENAL: *Amlodipina:* en los pacientes con falla renal no es necesario el cambio de posología ya que la farmacocinética de Amlodipina no ejerce una influencia considerable sobre la insuficiencia renal.

Atorvastatina: la enfermedad renal no influye sobre las concentraciones

E53

plasmáticas o la reducción de colesterol LDL por Atorvastatina.

POSOLOGIA / MODO DE ADMINISTRACION:

La posología de **TEMAX** debe ser ajustada basándose en la efectividad y tolerancia de cada componente individual en el tratamiento de la hipertensión/angina e hiperlipidemia. **TEMAX** puede ser administrado como sustituto a pacientes que ya están utilizando alguno de los fármacos que integran la asociación para proporcionar un tratamiento adicional.

Como tratamiento inicial para una indicación y continuación del tratamiento, se recomienda seleccionar la dosis inicial basándose en la continuidad del fármaco que está siendo utilizado y la dosis recomendada para el nuevo que se agrega. La dosis inicial de **TEMAX** deberá ajustarse de acuerdo a las dosis recomendadas para las monoterapias para efectos adicionales antianaginosos, antihipertensivos o hipolipemiantes.

Posología usual de Amlodipina y Atorvastatina de acuerdo a la indicación.

Hipertensión o angina: La dosis antihipertensiva habitual de *Amlodipina* es de 5 mg/día con una dosis máxima de 10 mg/día. En pacientes delgados, débiles, añosos o pacientes con insuficiencia hepática la dosis inicial debería ser de 2,5 mg/día y esta dosis se puede utilizar con el agregado de Amlodipina a otros antihipertensivos. La dosis debe ser ajustada a la necesidad de cada paciente. La titulación puede durar entre 7 y 14 días para evaluar plenamente la respuesta del paciente a cada nivel de dosis. La dosis recomendada de Amlodipina en la angina crónica o angina vasoespástica es de 5-10 mg, con dosis más bajas en pacientes ancianos o con insuficiencia hepática.

Hiperlipidemia: Antes de iniciar el tratamiento con *Atorvastatina*, los pacientes deben ser sometidos a una dieta hipocolesterolémica standard y continuar con la misma durante el tratamiento con *Atorvastatina*.

Hipercolesterolemia (familiar heterocigota y no familiar) y Dislipidemia mixta (Fredrickson tipo II a y II b). La dosis inicial recomendada de



9 2 7 6



Atorvastatina es de 10 a 20 mg/día. Se debe administrar en una dosis única, preferentemente en el mismo momento del día, con o sin comidas. La dosis inicial así como la de mantenimiento debe ser individualizada de acuerdo al paciente y a la respuesta al tratamiento. Después del comienzo del tratamiento y/o luego de la titulación de la dosis de Atorvastatina, los niveles lipídicos deben ser evaluados cada 2-4 semanas y ajustar la dosis en consecuencia.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota en pacientes pediátricos (10-17 años de edad) La dosis inicial recomendada de Atorvastatina es de 10 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día (dosis superiores de 20 mg no fueron estudiadas en esta población de pacientes). La dosis debe ser ajustada de acuerdo a cada paciente y el ajuste debe realizarse con intervalos de 4 semanas o más.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: La dosis de Atorvastatina es de 10 a 80 mg/día. Atorvastatina debe ser utilizado con otros tratamientos hipolipemiantes (ej. aféresis de LDL) en dichos pacientes o bien si no hay otros tratamientos disponibles.

Tratamiento concomitante: Para lograr efectos aditivos Atorvastatina puede ser utilizado con un hipocolesterolemiante secuestrante de ácidos biliares como las resinas. Se debe evitar la asociación con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa y con fibratos (ver Advertencias).

CONTRAINDICACIONES:

TEMAX contiene Amlodipina y Atorvastatina. Por ello, para su administración se deben considerar las contraindicaciones descritas para cada componente individual.

Amlodipina está contraindicada en: Hipersensibilidad conocida a las dihidropiridinas. Hipotensión severa. Estenosis aórtica. Insuficiencia cardíaca congestiva. Insuficiencia hepática severa.

Atorvastatina esta contraindicado en: Hipersensibilidad a la droga o a

ESV



algunos de los componentes del medicamento. Enfermedad hepática activa o aumento de las enzimas hepáticas de origen desconocido. Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil puede ser administrado únicamente si se utilizan medidas anticonceptivas adecuadas y las pacientes son informadas acerca de los riesgos potenciales de daño fetal. Si una paciente quedara embarazada en el curso del tratamiento, éste debe ser interrumpido y se deberá evaluar a la paciente por la posibilidad de daño fetal.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Se han reportado casos raros de miopía 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.

Antes de la utilización de **TEMAX** se debe realizar un ECG y la medición de la presión arterial. Aunque raramente, algunos pacientes con enfermedad coronaria obstructiva severa han desarrollado un empeoramiento de su cuadro anginoso o infarto agudo de miocardio cuando iniciaron un tratamiento con un bloqueante de los canales de calcio o cuando se aumentó la dosis. No se conoce aún el mecanismo de este efecto. Atorvastatina al igual que otros tratamientos hipolipidemiantes, ha sido asociado con anomalías bioquímicas de la función hepática. Se recomienda realizar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y a las 12 semanas de iniciado el mismo, cuando se aumente la dosis y luego, periódicamente cada seis meses. Los cambios de las enzimas hepáticas se producen, generalmente, durante los primeros tres meses de iniciado el tratamiento con Atorvastatina. Se debe controlar a los pacientes que presenten un aumento de los niveles de transaminasas hasta que las anomalías se resuelvan. En caso de un aumento de la ALT (alanino-aminotransferasa) o de la AST (aspartato-



aminotransferasa) > 3 se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con **TEMAX**. Se ha informado acerca de mialgias no complicadas en pacientes tratados con Atorvastatina. Se debe considerar como miopatía en los pacientes que presenten dolores musculares o debilidad muscular junto con aumento de los valores de creatinfosfoquinasa (CPK) > 10 veces al límite superior normal. El riesgo de miopatía durante el tratamiento con fármacos inhibidores de la HMG-CoA reductasa aumenta si se administra junto con ciclosporina, derivados del ácido fibríco, eritromicina, niacina o antimicóticos azólicos. En los pacientes que reciben **TEMAX** se deberá interrumpir o discontinuar el tratamiento ante la presencia de algún cuadro agudo o severo que sugiera miopatía o con algún factor de riesgo que predisponga a desarrollar insuficiencia renal como consecuencia de rabdomiolisis (por ej: Infección severa aguda, hipotensión, traumatismo o cirugía mayor, trastornos metabólicos endócrinos o electrolíticos severos y convulsiones no controladas). Se deben descartar otras causas secundarias de hipercolesterolemia antes de iniciar el tratamiento como: hipotiroidismo, síndrome nefrótico, diabetes mellitus no controlada, disproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, tratamientos con otros medicamentos y alcoholismo.

Se ha informado hipotensión aguda en raras ocasiones, sobre todo al comienzo del tratamiento, debido a la vasodilatación inducida por Amlodípina. Por ello, se recomienda precaución al administrar **TEMAX** con cualquier otro vasodilatador periférico, especialmente en pacientes con estenosis aórtica severa. Antes de iniciar el tratamiento con **TEMAX** se deberá controlar la hipocolesterolemia con una dieta adecuada, ejercicios, reducción de peso en pacientes obesos y tratar otras enfermedades preexistentes.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva: Se recomienda extremar las precauciones cuando se administran bloqueantes de los canales de calcio a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Suspensión de betabloqueantes: Amlodipina, no es un betabloqueante y no



brinda protección frente a la discontinuación abrupta de un betabloqueante. Por consiguiente, la suspensión de un betabloqueante debe ser gradual.

Función endócrina: Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, entre los que se encuentra Atorvastatina, interfieren con la síntesis de colesterol y en teoría pueden disminuir la producción de esteroides adrenales o gonadales, si bien ello no fue confirmado en estudios clínicos. Sin embargo, se recomienda precaución si se administra junto con fármacos (ej. ketoconazol, espironolactona y cimetidina) que disminuyen los niveles o actividad de las hormonas esteroideas endógenas. Atorvastatina no debe ser administrado en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento se debe realizar pruebas de funcionalismo hepático que deberá repetirse a las 6 y 12 semanas de iniciado el mismo. Un aumento de 3 veces el nivel de transaminasas normales es indicación de suspensión del tratamiento. Atorvastatina debe ser usado con precaución en pacientes que consuman alcohol excesivamente.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

No se describen interacciones medicamentosas para la asociación Amlodipina/Atorvastatina, pero sí para cada fármaco por separado, que se incluye a continuación.

Amlodipina: En los estudios clínicos la Amlodipina se asoció sin inconvenientes con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitritos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, antibióticos e hipotensores aditivos.

Anestésicos: el uso conjunto puede producir efectos hipotensores aditivos.

Antiinflamatorios no esteroideos: pueden reducir los efectos hipotensores por inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales y/o causar retención de sodio y agua.

Litio: el uso simultáneo puede ocasionar neurotoxicidad en forma de náuseas, vómitos, diarrea, ataxia, temblores y/o acúfenos.

Simpaticomiméticos: puede reducir los efectos antihipertensivos de la Amlodipina.

Sildenafil: una dosis única de 100 mg de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial esencial no ejerce influencia sobre los parámetros farmacocinéticos de Amlodipina. Cuando se administran conjuntamente, cada fármaco ejerce su propio efecto hipotensor.

Atorvastatina: El riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa aumenta con administración simultánea de ciclosporina, derivados del ácido fíbrico, niacina (ácido nicotínico), eritromicina, antimicóticos azoles porque estas drogas aumentan los niveles de Atorvastatina.

- *Otras interacciones para Atorvastatina son:*

Digoxina: sus niveles aumentan cuando se coadministran por lo cual se deben monitorear los niveles de digoxina para evitar su toxicidad.

Eritromicina: aumentan los niveles de Atorvastatina sanguíneo por utilización del citocromo P-450 y esto aumenta el riesgo de miopatías.

Etinilestradiol: la administración conjunta aumenta la concentración de noretindrona y etinilestradiol. Se deberá tener en cuenta cuando se seleccione un anticonceptivo oral.

Warfarina: la Atorvastatina no modifica el tiempo de protrombina. Los antiácidos, el colesterol y el gemfibrozil reducen la absorción de Atorvastatina.

- *Interacciones e influencia sobre pruebas de laboratorio:*

Amlodipina: no se describen.

Atorvastatina: 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 clínico y elevación de AST y ALT relacionado con la dosis.

- *Carcinogénesis, Mutagénesis, trastornos de la fertilidad:*

Amlodipina: en estudios en animales no se han detectado estos efectos. No se



927



han observado trastornos de la fertilidad.

Atorvastatina: 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 o elastogénicos y tampoco trastornos de la fertilidad.

- *Embarazo-efectos teratogénicos:* No se ha establecido la seguridad de **TEMAX** durante el embarazo y puede ser administrado a mujeres en edad fértil sólo si utilizan medidas anticonceptivas adecuadas (ver advertencias).

Amlodipina: La seguridad de su uso en el embarazo no ha sido establecida.

Atorvastatina: Está contraindicado durante el embarazo debido a que atraviesa la barrera placentaria y como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha descrito en un caso malformaciones fetales de huesos, fistula traqueoesofágica y atresia anal.

- *Lactancia:* **TEMAX** está contraindicado en el período de la lactancia si bien se desconoce si Amlodipina pasa a la leche materna. En cuanto a Atorvastatina, en estudios con animales que recibieron Atorvastatina se demostró que el fármaco está presente en hígado y plasma de las crías de ratas lactantes. Por consiguiente debido a la posibilidad de efectos adversos en lactantes, las mujeres que reciben el producto no deben amamantar.

- *Uso en niños:* No se han realizado estudios para determinar la seguridad y eficacia de la asociación en niños menores de 10 años de edad.

- *Uso en pacientes de edad avanzada:* No se cuenta con estudios para determinar la seguridad de la asociación en este grupo etario.

Amlodipina: los pacientes de edad avanzada pueden presentar una disminución de la depuración de amlodipina por lo cual pueden requerir una dosis inicial más baja.

Atorvastatina: su uso es igual a la de otros grupos etarios.



Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:
http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_nuevo/index.html

EFFECTOS ADVERSOS:

Miopatía necrotizante inmunomediada (frecuencia desconocida).
No se describen efectos adversos propios de esta asociación. Los efectos adversos informados son similares a los descriptos para Amlodipina y Atorvastatina por separado.

Amlodipina: La mayoría de los efectos adversos descriptos para Amlodipina son leves o moderados y la frecuencia de dosis-dependiente.

Cardiovasculares: Más frecuentes: Edemas de miembros inferiores. *Menos frecuentes:* Palpitaciones. *Raros:* angina, bradicardia, hipensión ortostática.

SNC: Ocasionalmente cefaleas, rubefacción, mareos.

Raros: Fatiga, náuseas.

Atorvastatina: en general es bien tolerado, las reacciones adversas descriptas son leves y transitorias. Dentro de las reacciones adversas, las más frecuentes son: síndromes infecciosos, cefaleas y mialgias. Todas las otras reacciones adversas se encuentran con una frecuencia menor al 2% según se describen a continuación:

Generales: fiebre, edema facial, reacción alérgica, astenia.

Gastrointestinales: gastroenteritis, dolor abdominal, constipación, flatulencia y náuseas. Elevación de las enzimas hepáticas.

Respiratorias: faringitis y rinitis. Disnea, epistaxis.

ESV

SIDUS S.A.
Néstor Tessitore
Farmacéutico
Director Técnico/Apoderado

9 2 7 6



SNC: parestesias, somnolencia, amnesia, trastornos del sueño, disminución de la libido, labilidad emocional, incoordinación, neuropatía periférica, tortícolis, parálisis facial, hiperquinesia.

Sistema musculo-esquelético: calambres, bursitis, miositis, miastenia.

Cardiovasculares: palpitaciones, migraña, hipotensión, ortostática, flebitis.

Metabólicas: hiperglucemia o hipoglucemia, aumento de peso.

SOBREDOSIFICACION:

No hay información acerca de sobredosificación con la asociación en humanos. Para Amlodipina una sobredosis puede provocar vasodilatación periférica con hipotensión sistémica subsecuente. La hipotensión puede ser severa y requerir apoyo cardiovascular. Orientativamente, se puede utilizar un vasoconstrictor periférico; el lavado gástrico puede ser de valor en algunos casos. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir el efecto de bloqueantes de los canales de calcio. Para Atorvastatina, no se describen síntomas ni tratamiento específicos para la sobredosis. El tratamiento será sintomático y de soporte. Debido a su elevada unión proteica no es posible clarificar por 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

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

PRESENTACION: TEMAX 5/10 mg, 10/10 mg, 5/20 mg y 10/20 mg: envases por 10, 15, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservar a temperatura entre 15 y 30°C, en un lugar fresco y seco, protegido de la luz.



9 2 7 6



SIDUS S.A.

Administración: Av. del Libertador 742 Vicente López – Prov. Bs.As.

Laboratorio: Ruta 8, Km 60, calle 12 s/n - Pilar – Prov. Bs.As.

Medicamento autorizado por Ministerio de Salud y Ambiente

Certificado N°: 53551

Director Técnico: Nestor J. Tessore – Farmacéutico

Lugar de elaboración:

SIDUS S.A. con planta sito en Ruta 8, Km 60, Calle 12 N° 985, Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires y alternativamente, hasta Etapa de Granel, en
LABORATORIO FRASCA S.R.L. con planta sito en Galicia 2652 - CABA

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Versión actualizada: Junio de 2016

SIDUS S.A.
Néstor Tessore
Farmacéutico
Director Técnico/Apoderado

ESV