



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA

CONCEDE A MINTLAB CO. S.A. EL
REGISTRO SANITARIO F-14.546/05,
RESPECTO DEL PRODUCTO
FARMACÉUTICO ATORVASTATINA
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg.

TTA/AMM/VEY/CSB/spp
B11/Ref.: 21179/04

RESOLUCION EXENTA N° _____/

27.01.2005*000506

SANTIAGO,

VISTOS ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de Mintlab Co. S.A., por la que solicita registro sanitario, de acuerdo a lo señalado en el artículo 42° del D.S. N° 1876/95, del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **ATORVASTATINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**, para los efectos de su fabricación y venta en el país, el acuerdo de la Cuadragésimo Segunda Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Similares, de fecha 4 de Noviembre del 2004; el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94° y 102° del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos y Alimentos de Uso Médico, aprobado por el decreto supremo 1876 de 1995, del Ministerio de Salud y los artículos 37° letra b) y 39° letra b) del decreto ley N° 2763 de 1979, dicto la siguiente:

R E S O L U C I O N

1.- INSCRIBASE en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos y Alimentos de Uso Médico bajo el N° **F-14.546/05**, el producto farmacéutico **ATORVASTATINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**, a nombre de Mintlab Co. S.A., para los efectos de su fabricación y venta en el país, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será fabricado como producto terminado por el Laboratorio de Producción de propiedad de Mintlab Co. S.A., ubicado en Nueva Andrés Bello N° 1940, Independencia, Santiago, quien efectuará la distribución y venta como propietario del registro sanitario.

b) La fórmula aprobada corresponde a la siguiente composición y en la forma que se señala:

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo:

Atorvastatina Cálcica amorfa (equivalente a 20 mg de Atorvastatina)	20,68 mg+ 5% exceso
Croscarmelosa Sódica	16,20 mg
Celulosa Microcristalina (PH-101)	147,20 mg
Almidón de Maíz	9,60 mg
Lauril Sulfato de Sodio	6,00 mg
Fosfato de Calcio dibásico dihidrato	35,00 mg
Dióxido Silícico Coloidal	3,00 mg
Behenato de Glicerilo	11,00 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg
Almidón Pregelatinizado c.s.p.	270,00 mg



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA

Recubrimiento:

* Recubrimiento polimérico blanco (Opadry® II) 8,00 mg

* Composición del recubrimiento polimérico blanco (Opadry® II):

Alcohol Polivinílico parcialmente hidrolizado.

Dióxido de Titanio

Macrogol 3000

Talco Venecia

c) Período de eficacia: 18 meses, almacenado a no más de 25°C.

d) Presentación: Estuche de cartulina impreso, que contiene 2, 4, 5, 6, 10, 12, 14, 15, 20, 25, 28, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80 ó 100 comprimidos recubiertos en blister de PVDC ámbar y aluminio impreso, más folleto de información al paciente.

Muestra Médica: Estuche de cartulina impreso, que contiene 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 20, 25, 28 ó 30 comprimidos recubiertos en blister de PVDC ámbar y aluminio impreso, más folleto de información al paciente.

Envase clínico: Caja de cartón más etiqueta impresa, que contiene 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500 ó 1000 comprimidos recubiertos en blister de PVDC ámbar y aluminio impreso, más folleto de información al paciente.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda "ENVASE CLINICO SOLO PARA ESTABLECIMIENTOS ASISTENCIALES".

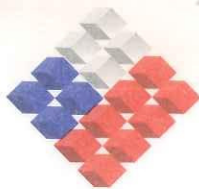
e) Condición de venta: "BAJO RECETA MEDICA EN ESTABLECIMIENTOS TIPO A".

2.- Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en el anexo timbrado de la presente Resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Art. 49º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos y Alimentos de Uso Médico.

3.- Déjase establecido que Mintlab Co. S.A., deberá dar cumplimiento a lo señalado en la resolución exenta N° 2641 de fecha 13 de Abril del 2004, en el plazo que ésta señala.

4- La indicación aprobada para este producto es: "Está Indicado para el tratamiento de la hiperlipidemia. En conjunto con la dieta, Atorvastatina reduce el colesterol total elevado; Lipoproteína de baja densidad, Apolipoproteína B y las concentraciones de triglicéridos, en pacientes con hipercolesteroemia primaria incluyendo la hipercolesteroemia familiar (variante heterocigótica) o hiperlipidemia combinada (mixta), cuando la respuesta obtenida de la dieta u otras medidas no farmacológicas han sido inadecuadas. La Atorvastatina está también indicada para reducir el colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesteroemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes".

5.- Las especificaciones de calidad del producto terminado deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

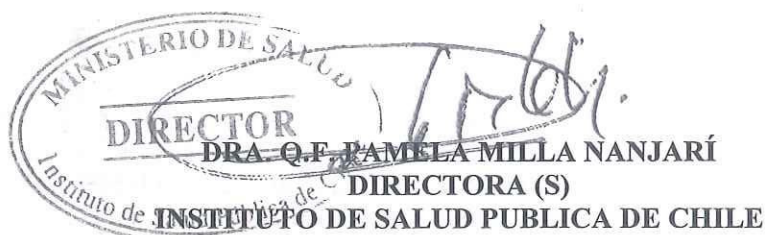
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA

6.- Mintlab Co. S.A. se responsabilizará del almacenamiento y control de calidad de materias primas, material de envase-empaque, producto en proceso y terminado envasado, debiendo inscribir en el Registro General de Fabricación las etapas ejecutadas, con sus correspondientes boletines de análisis.

7.- El titular del registro sanitario, o quien corresponda, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y disposición de las materias primas, en conformidad a las disposiciones de la Ley N° 18164 y del Decreto Supremo N° 1876 de 1995 del Ministerio de Salud.

8.- Mintlab Co. S.A., deberá comunicar a este Instituto la comercialización de la primera partida o serie que se fabrique de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

ANOTESE Y COMUNIQUESE



DISTRIBUCION:

- Interesado
- Dirección I.S.P.
- CISP
- Unidad de Procesos
- Archivo



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

ATORVASTATINA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Presentación

Estuche de cartulina impreso o caja de cartón con etiqueta impresa que contiene blister de PVDC / aluminio impreso con XX comprimidos recubiertos de Atorvastatina 20 mg.

18 ENE 2005

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatina (como sal cálcica) 20 mg

Excipientes: Croscarmelosa Sódica, Celulosa Microcristalina, Almidón de Maíz, Lauril Sulfato de Sodio, Fosfato de Calcio Fosfato Dibásico Dihidrato, Dióxido Silícico Coloidal, Behenato de Glicerilo, Estearato de Magnesio, Almidón Pregelatinizado, Alcohol Polivinílico Parcialmente Hidrolizado, Dióxido de Titanio, Macrogol 3000, Talco Venecia.

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Registro Nº + 14546/05

Categoría

Antihiperlipidémico.

Indicaciones

Indicada para el tratamiento de la hiperlipidemia. En conjunto con la dieta, Atorvastatina reduce el colesterol total elevado; Lipoproteína de baja densidad, Apolipoproteína B y las concentraciones de triglicéridos, en pacientes con hipercolestirolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia familiar (variante heterocigótica) o hiperlipidemia combinada (mixta), cuando la respuesta obtenida de la dieta u otras medidas no farmacológicas han sido inadecuadas. La Atorvastatina está también indicada para reducir el colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes.

Posología

Antes de tomar Atorvastatina, el paciente debe haber llevado una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol, y debe continuar con ella durante el tratamiento.

La dosis inicial habitual es de 10 mg una vez al día. Las dosis deben individualizarse de acuerdo con los niveles basales de colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día: las dosis se pueden administrar en cualquier momento del día, con o sin alimento.

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

Farmacología

Mecanismo de Acción

Atorvastatina tiene una estructura muy similar a la de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), que es el precursor inmediato del ácido mevalónico, y éste, a su vez precursor fundamental para la síntesis endógena del colesterol, siendo un inhibidor selectivo de la HMG-CoA reductasa, reduciendo la biosíntesis intracelular hepática del colesterol y disminuyendo su depósito celular.

La Atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas LDL, y produce un profundo y sostenido aumento en la actividad de los receptores para la LDL, junto con una modificación beneficiosa en la calidad de las LDL circulantes.

Farmacocinetica

Absorción.

Se absorbe rápidamente luego de su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción con la dosis de Atorvastatina. Los comprimidos de Atorvastatina tienen una biodisponibilidad del 95 % al 99 %. La biodisponibilidad absoluta de Atorvastatina 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 presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo hepático de primer paso. Alcanza una concentración sérica máxima de 12,7 – 18,1 ng/mL (dosis oral de 20 mg). Los alimentos no modifican la absorción oral. Los efectos terapéuticos máximos se obtienen a partir de las 2 semanas de iniciado el tratamiento.

Distribución.

Se une a proteínas plasmáticas en un 98 % o más.

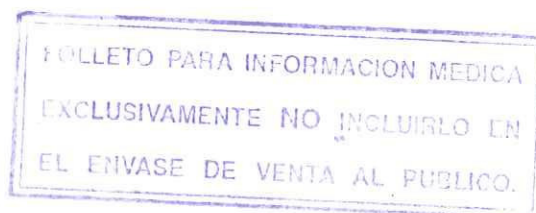
Metabolismo.

Es metabolizada por el citocromo P-450 3A4 a sus derivados orto y parahidroxilados y a distintos productos de la betaoxidación. In vitro, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto y parahidroxilados es equivalente a la de Atorvastatina. Aproximadamente el 70 % de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa circulante se atribuye a los metabolitos activos.

Eliminación.

Se elimina principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, no parece sufrir una significativa recirculación enterohepática.

La semivida de eliminación plasmática en el hombre es de aproximadamente 14 horas. La semivida de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 20 a 30 horas debido al efecto de los metabolitos activos.



Información para su Prescripción

Precauciones

Efectos hepáticos:

Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. En los pacientes que presenten cualquier signo o síntoma que sugiera lesión hepática deben realizarse las pruebas de función hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta(s) anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de la Atorvastatina.

La Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o que posean antecedentes de enfermedad hepática.

Efectos en el músculo Esquelético:

Se han comunicado casos de mialgia en pacientes tratados con Atorvastatina, incluyendo calambres musculares. El tratamiento debe interrumpirse si se observan unos niveles muy elevados de creatinfosfocinasa (CPK) o si se diagnostica o sospecha una miopatía. Deben determinarse los niveles de CPK en aquellos pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma que sugiera una miopatía. Si persiste un aumento significativo de la CPK (valores diez veces mayores a lo normal), se recomienda la disminución de la dosis o la retirada de la Atorvastatina.

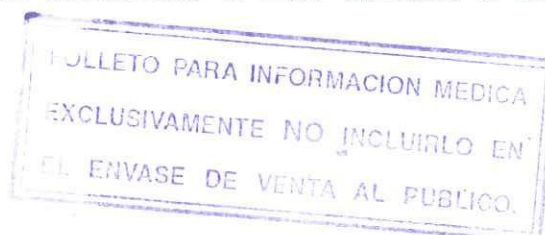
Contraindicaciones

La Atorvastatina está contraindicada en pacientes con:

- Enfermedad hepática.
- Elevaciones injustificadas y persistentes séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad.
- Miopatía.
- Embarazo y Lactancia.
- Mujeres en edad fértil que no empleen las adecuadas medidas anticonceptivas.

Embarazo y Lactancia

No se recomienda su uso durante el embarazo o lactancia, ya que no se ha demostrado la seguridad de uso. En estudios en animales se ha evidenciado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden influir en el desarrollo de los embriones o fetos. Durante la exposición de las madres a dosis de Atorvastatina superiores a 20 mg/kg/día (exposición clínica sistémica) se retrasó el desarrollo de las camadas y se redujo la supervivencia post-natal en ratas. En ratas, las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina y sus metabolitos activos eran similares a las encontradas en la leche. Se desconoce si este fármaco o sus metabolitos se excretan en la leche humana.



Interacciones con otros Fármacos

Eritromicina

Al administrar Eritromicina 500 mg 4 veces al día con Atorvastatina, produce un aumento de las concentraciones de Atorvastatina, debido a la inhibición del citocromo P-450 3A4.

Digoxina

La administración conjunta de dosis múltiples de Atorvastatina y Digoxina, aumenta aproximadamente un 20 % la concentración plasmática de Digoxina en el estado de equilibrio.

Anticonceptivos Orales

Al administrar ambas en conjunto, se produce un aumento de las concentraciones de noretindrona y etinil estradiol.

Colestipol o colestiramina

Disminuyen las concentraciones de Atorvastatina y sus metabolitos activos (un 25 %). Si estos agentes son usados concomitantemente con Atorvastatina se recomienda que esta sea administrada 4 horas después.

Antiácidos

La administración de antiácidos que contiene hidróxido de magnesio y de aluminio, reducen un 35 % las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina y sus metabolitos activos, sin alterar la reducción de colesterol-LDL.

Warfarina

Se produce una pequeña reducción del tiempo de protrombina durante los primeros días de tratamiento, que volvió a la normalidad a los 15 días. No obstante, los pacientes que reciban Warfarina deben ser estrechamente controlados cuando se añada la Atorvastatina a su tratamiento.

Fenazona

La coadministración de dosis múltiples de Atorvastatina y Fenazona evidenció poco o ningún efecto apreciable en el aclaramiento de Fenazona.

Verapamil y Diltiazem

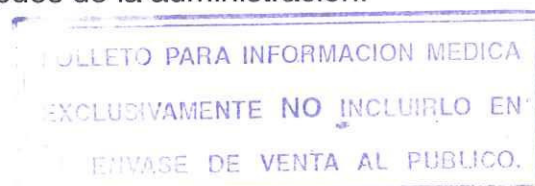
Pueden aumentar las concentraciones séricas de Atorvastatina. Esta interacción se debe a un aumento de la biodisponibilidad de la estatina por inhibición del metabolismo vía citocromo P-450 3A4 y reducción del metabolismo de primer paso.

Nefazodona

Reduce el metabolismo de Atorvastatina por inhibición de la isoenzima citocromo P-450 3A4.

Mifepristona

Inhibe in vitro el citocromo P-450 3A4 por lo que puede haber un riesgo de aumento de los niveles de Atorvastatina, y dado a que Mifepristona se elimina muy lentamente la interacción puede ser observada mucho después de la administración.



Fenitoína

Puede disminuir la eficacia de Atorvastatina, por inducir el citocromo P-450 3A4. En un estudio se observó una reducción de los niveles de colesterol y de la gamma-glutamyl transpeptidasa cuando se discontinuó un tratamiento con Fenitoína en pacientes que estaban tratados al mismo tiempo con Atorvastatina.

Reacciones Adversas

Atorvastatina en general es bien tolerada. Las reacciones adversas son habitualmente leves y transitorias. Menos del 2 % de los pacientes, abandonaron los ensayos clínicos a causa de los efectos secundarios atribuidos al fármaco.

Las reacciones adversas más frecuentes son: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, dolor abdominal, dolor de cabeza, náuseas, mialgia, astenia, diarrea e insomnio. Se han comunicado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas. En un 0,8 % de los pacientes se produjeron elevaciones clínicamente importantes (3 veces por encima del valor normal) de las transaminasas séricas. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

En un 0,4 % de los pacientes se observaron elevaciones en valores 10 veces superiores al máximo de normalidad y un 0,1 % experimentaron adicionalmente dolor muscular, flacidez o debilidad. Se han comunicado las siguientes reacciones adversas poco frecuentes, no asociadas necesariamente al tratamiento con Atorvastatina: miositis, miopatía, rabdomiólisis, parestesia, neuropatía periférica, pancreatitis, hepatitis, ictericia colestática, anorexia, vómitos, alopecia, prurito, erupción, impotencia, hiperglucemia, dolor torácico, vértigos, trombocitopenia y reacciones alérgicas, incluyendo edema angioneurótico.

La rabdomiolisis (fiebre, dolores musculares o calambres, cansancio inusual o debilidad) puede llevar a la falla renal. La incidencia puede aumentar en pacientes tratados con inmunosupresores, gemfibrozilo, eritromicina o miacina.

Información Toxicológica.

No existe tratamiento específico para la sobredosis de Atorvastatina. 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 los niveles séricos de CPK. Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas no se espera que la hemodiálisis aumente de forma significativa el aclaramiento de Atorvastatina.

Bibliografía.

THE MERCK INDEX, Susan Budavari, Ed., 12 ed., Merck & Co. Inc., New Jersey, USA, 1996.

Micromedex USP DI® Desktop Series

<http://www.scbbs-bo.com/bdaj/Hipolipemiantes.htm>

<http://www.fitec.ull.es/docencia/farmacologia/Hipolipemiantes/Hipolipemiantes#Estatinas>

<http://www.fonendo.com/noticias/2/2000/11/2.shtml>

<http://www.iqb.es/cbasicas/Farma/Farma04/A057.htm>

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.