

Aparato urogenital: aumento de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, litiasis renal, epididimitis, enfermedad fibroquística de la mama, hemorragia vaginal, albuminuria, agrandamiento de las mamas, menorragia, nefritis, incontinencia urinaria, eyaculación anormal.

Sentidos especiales: ambliopía, tinnitus, sequedad de la conjuntiva, alteraciones de la refracción, ojo rojo, sordera, parosmia, pérdida del gusto, disgeusia.

Aparato cardiovascular: palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, hipotensión postural, flebitis, arritmias.

Alteraciones metabólicas y funcionales: hiperglicemia, aumento de la fosfocreatinquinasa, gota, aumento del peso corporal, hipoglicemia.

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

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. Debido a la extensa unión a proteínas plasmáticas, no se sugiere utilizar hemodiálisis para facilitar el clearance de Atorvastatin.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Presentaciones

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Modo de conservación y almacenamiento

Conservar en un ambiente fresco y seco, preferentemente entre 15°C y 30°C, dentro de su envase original.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS

MEDICAMENTOS FUERA DELALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°. 47.355

Dirección Técnica: Farm. Paula M. Budnik.

Fecha de última revisión: Octubre 1998.

Eurofarma Argentina S.A.

EUROFARMA ARGENTINA S.A.

Avda. Gral. San Martín 4550, La Tablada.

C.P.: B1751AAP.

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel/fax: (54-11) 4003-6400.

233447 Barcode 33447

Eurofarma Argentina S.A.

Normalip® Atorvastatin 10 mg - 20 mg

COMPRESIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta

Industria argentina

Fórmulas cualicuantitativas

Normalip® 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatin calcio trihidrato 10,82 mg equivalente a Atorvastatin 10,00 mg. Excipientes: Carbonato de calcio 90% 22,00 mg, cellactose 80 (lactosa - celulosa microcristalina) 110,11 mg, almidón glicolato sódico 12,70 mg, estearato de magnesio 2,37 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 5,40 mg, dióxido de titanio 3,60 mg, polietilenglicol 6000 0,90 mg, talco 1,80 mg.

Normalip® 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatin calcio trihidrato 21,64 mg equivalente a Atorvastatin 20,00 mg. Excipientes: Carbonato de calcio 90% 44,00 mg, cellactose 80 (lactosa - celulosa microcristalina) 220,22 mg, almidon glicolato sodico 25,40 mg, estearato de magnesio 4,74 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 10,80 mg, dióxido de titanio 7,20 mg, polietilenglicol 6000 1,80 mg, talco 3,60 mg.

Acción terapéutica

Hipocolesterolemiante.

Código ATC C10A A05

Indicaciones

El Atorvastatin está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para disminuir los niveles elevados del colesterol total, LDL-colesterol, apobetalipoproteínas y triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y en la dislipemia mixta (tipos Fredrickson IIa y IIb).

El Atorvastatin también está indicado en la reducción del colesterol total y del LDL-colesterol en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y como adyuvante a otros tratamientos hipocolesterolemiantes (ej.: aféresis de LDL) o en caso de no disponer de estos tratamientos.

Características farmacológicas

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

secundaria a rabdomiolisis (ej.: infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, alteraciones severas metabólicas, endócrinas o de electrolitos y crisis convulsivas no controladas).

Precauciones

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

El Atorvastatin puede causar la elevación de la fosfocreatinquinasa y de los niveles de transaminasas (ver Advertencias y Reacciones adversas).

Geriatría: las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin son mayores (aproximadamente 40% para la C_{máx} y 30% para la AUC) en sujetos añosos sanos (edad ≥ 65 años) que en adultos jóvenes. Los efectos lipídicos fueron comparables a aquéllos observados en poblaciones de pacientes más jóvenes, con dosis iguales de Atorvastatin.

Pediatría: no se han realizado estudios farmacocinéticos en niños.

Insuficiencia renal: la insuficiencia renal no tiene influencia sobre las concentraciones plasmáticas y los efectos sobre los lípidos del Atorvastatin. De esta forma, el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal no es necesaria.

Hemodiálisis: aunque no se han realizado estudios en pacientes con enfermedad renal en estadios finales, la hemodiálisis no incrementa el clearance de Atorvastatin ya que la droga se une extensamente a proteínas plasmáticas.

Insuficiencia hepática: las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin aumentan marcadamente (aproximadamente 16 veces para la C_{máx} y 11 veces para la AUC) en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica (ver Contraindicaciones).

Interacciones

El riesgo de 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.

Antídotos: la administración conjunta de Atorvastatin con suspensiones orales de antídotos que contienen hidróxidos de magnesio y aluminio, disminuye las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin en aproximadamente un 35%, sin embargo, la reducción del LDL-colesterol no se vio alterada.

Antipirina: El 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.

Colestiramina: las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin son más bajas (aproximadamente 25%) cuando se administra conjuntamente con colestiramina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos son mayores que cuando se administra cada droga por separado.

Digoxina: la administración conjunta de dosis múltiples de Atorvastatin y digoxina aumentaron las concentraciones plasmáticas de estado estable de digoxina en un 20%, por lo tanto, los pacientes en tratamiento con digoxina deberán

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: El 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 de 12% y la actividad inhibitoria sistémica de la HMG-CoA reductasa es aproximadamente del 30%. La disponibilidad sistémica baja es atribuida a un 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 del Atorvastatin es de aproximadamente 565 litros. Se une ≥ 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 el Atorvastatin parece ser secretado en la leche materna.

Metabolismo: El 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 *in vitro* sugieren la importancia del citocromo P-450 3A4 en el metabolismo del Atorvastatin, consistente con el aumento de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin en humanos después de la administración conjunta de eritromicina. En animales el ortohidroximetabolito es posteriormente glucuronizado.

Eliminación: El 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: El 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 del LDL-colesterol se correlaciona mejor con la dosis de

ser monitoreados.

Eritromicina: en individuos sanos la administración concomitante de eritromicina (500 mg cada 6 horas), inhibidor conocido del citocromo P-450 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas de Atorvastatin más elevadas.

Anticonceptivos orales: la administración conjunta con anticonceptivos que contienen noretindrona y etinil-estradiol aumentaron los valores de AUC para estas dos hormonas en aproximadamente 30% y 20%, respectivamente. Estos incrementos deben ser considerados cuando se seleccione un anticonceptivo oral para la mujer que está recibiendo Atorvastatin.

En los estudios de interacción medicamentosos de Atorvastatin con warfarina y cimetidina que fueron llevados a cabo no se observaron interacciones clínicamente significativas.

Embarazo y Lactancia

Normalip® se haya contraindicado en el embarazo y lactancia.

Las mujeres en edad fértil que reciban Atorvastatin deben usar métodos anticonceptivos adecuados.

Reacciones adversas

El Atorvastatin es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas han sido leves y transitorias. En los ensayos clínicos, menos del 2% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a los efectos adversos atribuibles al Atorvastatin.

Los efectos adversos reportados en más del 1% de los pacientes en estudios clínicos controlados fueron: constipación, flatulencia, dispepsia y dolor abdominal.

Los efectos adversos observados en más del 2% de los pacientes en estudios controlados, sin evaluación de causa: cefaleas, dolor abdominal, dolor lumbar, reacciones alérgicas, astenia, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencias, sinusitis, faringitis, eritema, artralgias, mialgias.

Los efectos adversos observados en menos del 2% de los pacientes en estudios clínicos controlados, sin evaluación de causa son:

Aparato digestivo: gastroenteritis, tests anormales de funcionamiento hepático, 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: neumonía, disnea, asma, epistaxis.

Sistema nervioso: parestesias, somnolencia, amnesia, alteraciones del sueño, disminución de la libido, hiperemocionalidad, falta de coordinación, neuropatía periférica, tortícolis, parálisis facial, hiperkinesia.

Aparato musculoesquelético: calambres musculares, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contracturas tendinosas, miositis.

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

233447 Barcode 33447