

Normalip® Atorvastatin

10 mg - 20 mg

<p>COMPRIMIDOS RECUBIERTOS</p>	<p>Venta bajo receta</p>
--------------------------------	--------------------------

Fórmulas cualicuantitativas
Normalip 10 mg
Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatin (como cálcico hidratado) 10 mg; Carbonato de calcio 90 % 22 mg; Lactosa 82,90 mg; Celulosa microcristalina 27,63 mg; Almidón glicolato sódico 12,70 mg; Estearato de magnesio 2,37 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E5 14 mg; Dióxido de titanio 1 mg.

Normalip 20 mg
Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatin (como cálcico hidratado) 20 mg; Carbonato de calcio 90 % 44 mg; Lactosa 165,80 mg; Celulosa microcristalina 55,26 mg; Almidón glicolato sódico 25,40 mg; Estearato de magnesio 4,74 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E5 28 mg; Dióxido de titanio 2 mg.

<p>Acción terapéutica</p> <p>Hipocolesterolemiente.</p>

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: 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 Cmáx 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 Cmáx y AUC) después de la administración vespertina comparada con la administración matinal.

<p>III</p>	<p>III</p>
------------	------------

de niacina, deben evaluar los riesgos-beneficios y deben monitorear cuidadosamente a los pacientes en búsqueda de signos o síntomas de miopatías. Debe considerarse realizar determinaciones de CPK en forma periódica en tales situaciones, aunque no existe seguridad de que tal monitoreo prevenga la aparición de miopatía severa (ver Precauciones e Interacciones medicamentosas). Este producto deberá 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 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). Geriatria: las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin son mayores (aproximadamente 40% para la Cmáx 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.
Pediatria: 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 Cmáx 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.
Antiácidos: la administración conjunta de Atorvastatin con suspensiones orales de antiácidos 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 vió 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.

Piel y anexos: prurito, dermatitis de contacto, alopecia, piel seca, sudoración, acné, urticaria, eczema, seborrea, úlceras de piel.
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 hemodíálisis para facilitar el clearance de Atorvastatin.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez:
Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas:
Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

Presentaciones
Normalip 10 y 20 mg: envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Modo de conservación y almacenamiento
Conservar en un ambiente fresco, seco y protegido de la luz, preferentemente entre 15°C y 30°C, dentro de su envase original, junto con su prospecto, fuera del alcance de los niños.

<p>Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47355</p>

Dirección Técnica: Liliana Vallés, Farmacéutica.



QUESADA FARMACEUTICA S.A.
Saavedra 363 (B 1704FIC) Ramos Mejía - Pcia. de Buenos Aires - Argentina
Telefax: (54 11) 4658-0871

<p>10145-2</p>

concentración plasmática de lípidos (ej: aféresis de LDL) o cuando éstos no pudieran utilizarse o no estuvieran disponibles.

Tratamiento concomitante: El 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
El Atorvastatin está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquier componente de la fórmula, en animales el ortohidroximetabolito es posteriormente glucuronizado.
Embarazo, lactancia, mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo adecuado. El Atorvastatin podría ser administrado en mujeres en edad fértil sólo cuando tales pacientes tengan muy pocas posibilidades de quedar embarazadas y hayan sido informadas de los riesgos potenciales sobre el feto.

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 niveles altos persistentes de las transaminasas >3 x ULN se observaron en < 1% de los pacientes que recibieron Atorvastatin en los estudios clínicos. Los incrementos, en general, no se asociaron con ictericia ni otros signos o síntomas. Cuando se disminuía la dosis de Atorvastatin, o se interrumpía o discontinuaba el tratamiento, los niveles de transaminasas volvían a los valores de pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de Atorvastatin sin secuelas. 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 sugiera 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 tres veces el valor límite normal de GOAT o GPT se reduzca la dosis o se interrumpa el tratamiento con Atorvastatin. Este producto debe utilizarse con precaución en pacientes que ingieran grandes cantidades de alcohol y/o tengan antecedentes de enfermedad hepática. Enfermedad hepática activa o niveles persistentemente elevados de transaminasas son contraindicaciones para el uso de Atorvastatin (ver Contraindicaciones).

Efectos musculoesqueléticos: se informó sobre la aparición de mialgias en pacientes que recibieron Atorvastatin (ver Reacciones adversas). Debe pensarse en miopatía definida como dolor muscular o debilidad muscular junto con aumentos en la fosfocreatinquinasa (CPK) > 10 x ULN en pacientes con mialgias difusas, debilidad muscular y/o elevaciones marcadas de CPK. Los pacientes deben ser advertidos de informar cualquier dolor muscular sin causa aparente, debilidad muscular, particularmente si se acompañan de malestar general o fiebre. El tratamiento con Atorvastatin debe ser discontinuado si los niveles de CPK elevados persisten o 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 fibrico, eritromicina, niacina o anfifúngicos azólicos. Los médicos que piensen utilizar un tratamiento combinado con Atorvastatin y derivados del ácido fibrico, eritromicina, drogas inmunosupresoras, antifúngicos azólicos, o dosis reductoras de lípidos

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 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 etinilestradiol 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 medicamentosa de Atorvastatin con warfarina y cimetidina que fueron llevados a cabo no se observaron interacciones clínicamente significativas.

Embarazo y Lactancia
Atorvastatin se haya conraindicado 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.

<p>III</p>	<p>III</p>
------------	------------

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 la droga que con la concentración sistémica. La individualización de la dosis debe basarse en la respuesta terapéutica.

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 displipemia 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.

Posología
Los pacientes deben comenzar una dieta estándar para disminuir el colesterol antes de recibir tratamiento con Atorvastatin y deberían continuarla durante el mismo.
Hipercolesterolemia (heterocigota familiar y no familiar) y displipemia mixta (Fredrickson IIa y IIb): la dosis de comienzo recomendada de Atorvastatin es de 10 mg una vez al día. El rango de dosis es de 10 a 80 mg una vez al día. Atorvastatin debe ser administrado en una sola dosis 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. 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. El Atorvastatin deberá utilizarse como terapia adjunta a otros tratamientos para disminuir la