



THOREVA®

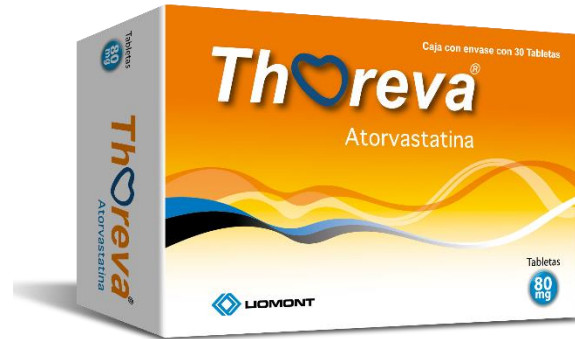
(Atorvastatina) Tabletas

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cada TABLETA contiene:

Atorvastatina cálcica amorfa: **80, 40, 20 y 10mg**

Excipiente cbp: 1 tableta



INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Hipocolesterolemiante oral. Atorvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con niveles elevados de colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B y triglicéridos, en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota o no familiar) e hiperlipidemia combinada (mixta) (tipos IIa y IIb de Fredrickson). Está indicada como coadyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con concentraciones séricas elevadas de triglicéridos (tipo IV de Fredrickson) y para al tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia (tipo III de Fredrickson) que no responden adecuadamente a la dieta. Y para la reducción del colesterol total y el colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas es inadecuada. Está indicada en pacientes con enfermedad cardiovascular y/o dislipidemia, para la prevención secundaria del riesgo combinado de muerte, infarto del miocardio no fatal, paro cardíaco y rehospitalización por angina de pecho. En pacientes pediátricos (10-17 años de edad) está indicada junto con la dieta para reducir el colesterol total, el colesterol LDL y la apolipoproteína B en niños y niñas postmenárquicas, de 10 a 17 años, con hipercolesterolemia familiar heterocigota, si después de una adecuada terapia con dieta se presentan los siguientes datos: a. Si los niveles de colesterol LDL permanecieron ≥ 190 mg/dL o b. Si los niveles de colesterol LDL permanecieron ≥ 160 mg/dL .Y si existe una historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura o si se presenta en el paciente pediátrico otros dos o más factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

CONTRAINDICACIONES:

Atorvastatina está contraindicada en pacientes que presenten hipersensibilidad a cualquiera de los componentes contenidos en su formulación, que tengan enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables de las transaminasas séricas con valores 3 veces mayores al límite superior normal, en mujeres embarazadas o durante el periodo de lactancia, o en mujeres con potencial reproductivo que no estén utilizando medidas anticonceptivas adecuadas.

PRECAUCIONES GENERALES:

Igual que con otros agentes hipolipemiantes de la misma clase, después del tratamiento con Atorvastatina se han reportado elevaciones moderadas de las transaminasas séricas (> 3 x el límite superior de lo normal [LSN]).

A dosis de 80, 40, 20 y 10 mg, se efectuaron estudios de función hepática, las elevaciones generalmente no estuvieron asociadas con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Cuando la



dosis de Atorvastatina fue reducida, o el tratamiento con el fármaco fue interrumpido o discontinuado, las concentraciones de las transaminasas volvieron a los niveles pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento bajo una dosis reducida de Atorvastatina, sin secuelas. Antes de iniciar el tratamiento y después en forma periódica, se deben hacer pruebas de la función hepática. A los pacientes que presenten cualquier signo o síntoma que sugiera lesión del hígado, se les deben practicar pruebas de la función hepática. Los pacientes que presenten concentraciones elevadas de transaminasas deben ser monitoreados hasta que la anormalidad o anormalidades sean resueltas. Si persistiera la elevación de ALT o de AST de más de 3 veces el límite superior de lo normal, se recomienda reducir la dosis o discontinuar el tratamiento con atorvastatina. Atorvastatina debe emplearse con precaución en pacientes que consuman cantidades sustanciales de alcohol y/o tengan historia de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones de transaminasas persistentes e inexplicables son contraindicaciones para el uso de atorvastatina. Se han reportado casos de mialgias en pacientes tratados con atorvastatina. La miopatía, definida como dolor o debilidad muscular en conjunción con elevación de los valores de la creatinina fosfoquinasa (CPK) $> 10 \times$ LSN, debe ser considerada en cualquier paciente con mialgias difusas, músculos débiles y dolorosos al contacto o la presión, y/o con elevación pronunciada de la CPK. Se les debe recomendar a los pacientes que reporten inmediatamente las siguientes afecciones musculares que no tengan explicación: dolor, hipersensibilidad al contacto o la presión o debilidad, especialmente si están acompañadas por ataque al estado general o fiebre. El tratamiento con atorvastatina debe ser discontinuado si se presentan concentraciones notablemente elevadas de la CPK o se diagnostica o sospecha presencia de miopatía. El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otros fármacos de esta clase aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, eritromicina, niacina o antimicóticos azólicos. Algunos de estos fármacos inhiben el transporte del fármaco y/o el metabolismo por la isoenzima 3A4 del citocromo P450. Atorvastatina es biotransformada por la isozima CYP 3A4. Los médicos que estén considerando el tratamiento combinado con atorvastatina y derivados del ácido fibrótico, eritromicina, fármacos inmunosupresores, antimicóticos azólicos o dosis hipolipemiantes de niacina, deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y vigilar estrechamente a los pacientes para determinar la posible presencia de signos y síntomas de dolor, hipersensibilidad anormal al contacto o la presión, o debilidad muscular, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento y durante cualquier periodo de ajuste incremental de la dosis de cualquiera de los fármacos. En esas situaciones podrían considerarse las determinaciones periódicas de la creatinina fosfoquinasa (CPK), pero no hay ninguna seguridad de que ese monitoreo evite la aparición de miopatía severa. Igual que con otros fármacos de esta clase, se han reportado rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda. El tratamiento con atorvastatina debe ser suspendido temporalmente o discontinuado en cualquier paciente con una afección aguda, seria, que sugiera miopatía, o que tenga un factor de riesgo predisponente al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rabdomiolisis (por ejemplo, infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endócrinos y electrolíticos severos y ataques convulsivos no controlados).

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinaria: No se conocen a la fecha.



RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Atorvastatina está contraindicada en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad reproductiva deben emplear métodos anticonceptivos adecuados y solamente debe administrarse a mujeres en edad reproductiva cuando sea sumamente improbable que estas pacientes se embaracen y, después de que hayan sido informadas de los riesgos potenciales para el feto. No se debe consumir el medicamento durante el periodo de lactancia. No se sabe si el medicamento se excreta en la leche materna. Debido al riesgo potencial de reacciones secundarias para los lactantes, las mujeres en periodo de lactancia no deben tomar atorvastatina.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

La atorvastatina generalmente es bien tolerada. En general, las reacciones adversas han sido leves y transitorias. Menos de 2% de los pacientes fueron discontinuados de los estudios clínicos por efectos secundarios atribuibles a la atorvastatina. Los efectos adversos más frecuentes ($\geq 1\%$) asociados con el tratamiento con atorvastatina en los pacientes que participaron en estudios clínicos controlados fueron: insomnio, cefalea, náusea, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, constipación, flatulencia, mialgia, astenia, hipoglucemia, hiperglucemia, anorexia, parestesia, neuropatía periférica, pancreatitis, vómito, hepatitis, ictericia colestásica, alopecia, prurito, erupción cutánea, miopatía, miositis, calambres musculares, impotencia. No todos los efectos antes mencionados han tenido relación causal con el tratamiento con atorvastatina. Pacientes Pediátricos (edad de 10-17 años) los pacientes tratados con Atorvastatina presentaron un perfil de reacciones adversas, generalmente similar al de los pacientes tratados con placebo, las reacciones adversas más comúnmente observadas en ambos grupos, independientemente de la evaluación de causalidad, fueron infecciones. En la experiencia postcomercialización, se han reportado los siguientes efectos adversos adicionales: trombocitopenia, reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxia), aumento del peso corporal, hipoestesia, amnesia, mareo, tinitus, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, erupciones cutáneas bulosas, urticaria, rabdomiólisis, artralgia, dolor de espalda, dolor en el pecho, edema periférico, malasia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otros fármacos de esta clase aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fíbrico, eritromicina, antimicóticos azólicos o niacina. Antiácidos: la coadministración de atorvastatina con una suspensión antiácida oral que contenga hidróxidos de magnesio y aluminio disminuyó las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en $\sim 35\%$; sin embargo, la reducción del colesterol LDL no fue alterada. Antipirina: como la atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con otros fármacos que son metabolizados por las mismas isoenzimas del citocromo. Colestipol: las concentraciones plasmáticas de atorvastatina fueron más bajas ($\sim 25\%$) cuando se administró colestipol en forma concomitante. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se coadministraron atorvastatina y colestipol que cuando cualquiera de los dos fármacos fue administrado en forma individual. Digoxina: cuando se coadministraron dosis repetidas de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado estable no fueron afectadas. Sin embargo, las concentraciones de digoxina aumentaron aproximadamente 20% después de la administración de digoxina con 80 mg de Atorvastatina diariamente. Los pacientes que estén tomando digoxina deben ser monitoreados apropiadamente.



Eritromicina/claritromicina: la coadministración de atorvastatina y eritromicina (500 mg cuatro veces al día) o claritromicina (500 mg dos veces al día), inhibidores conocidos del citocromo P450 3A4, estuvo asociada con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina. Azitromicina: la administración conjunta de atorvastatina (10 mg al día) y azitromicina (500 mg al día), no produjo alteración de las concentraciones de atorvastatina. Terfenadina: la coadministración de atorvastatina y terfenadina no produjo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la terfenadina. Anticonceptivos orales: la coadministración con un anticonceptivo oral a base de noretindrona y el etinilestradiol produjo incremento de los valores del área bajo la curva para noretindrona y etinilestradiol en aproximadamente 30 y 20%, respectivamente. Estas elevaciones deben ser consideradas cuando se seleccione un anticonceptivo oral para una mujer que esté tomando atorvastatina. Warfarina: en estudios clínicos de interacciones no se encontraron alteraciones clínicamente significativas. Cimetidina: se condujo un estudio clínico de interacciones y no se encontraron alteraciones clínicamente significativas. Amlodipino: la farmacocinética de atorvastatina no fue alterada por la coadministración de 80 mg de atorvastatina y 10 mg de amlodipino, en presencia de concentraciones en estado estable. Inhibidores de proteasas: la administración conjunta de atorvastatina e inhibidores de proteasa, conocidos inhibidores del citocromo P450 3A4, se asoció con incremento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Otros tratamientos concomitantes: en los estudios clínicos, la atorvastatina fue utilizada de modo concomitante con agentes antihipertensivos y tratamiento estrogénico de reemplazo sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. No se han hecho estudios de interacción con todos los agentes específicos.

PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Carcinogénesis: Atorvastatina no fue carcinogénica en las ratas. La máxima dosis utilizada fue 63 veces más alta que la máxima dosis humana (80mg/día) sobre una base de mg/kg de peso corporal y de 8 a 16 veces más alta con base en los valores de área bajo la curva de 0 a 24 horas [ABC (0-24)]. En un estudio de 2 años en ratones, las frecuencias de los adenomas hepatocelulares en los machos y los carcinomas hepatocelulares en las hembras aumentaron en los animales tratados con la dosis máxima, la cual fue 250 veces más alta que la máxima dosis humana sobre una base de mg/kg de peso corporal. La exposición sistemática basada en el ABC (0-24) fue de 6 a 11 veces más alta. Todos los demás fármacos químicamente semejantes de esta clase han inducido tumores en ratones y ratas en múltiplos de 12 a 125 veces sus máximas dosis clínicas recomendadas, sobre una base de mg/kg de peso corporal. Mutagénesis: Atorvastatina no demostró potencial mutagénico o clastogénico con cuatro pruebas in vitro con y sin activación metabólica y en un ensayo in vivo. Atorvastatina fue negativa en la prueba de Ames con Salmonella typhimurium y Escherichia coli, y en el ensayo de mutación anterógrada HGPRT in vitro en células de pulmón de hámster chino. Atorvastatina no produjo aumentos significativos de las aberraciones cromosómicas en el ensayo de células pulmonares de hámster chino in vitro y fue negativa en la prueba de micronúcleos in vivo en el ratón. Fertilidad: No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o la reproducción en ratas machos que recibieron dosis de atorvastatina de hasta 175 mg/kg/día o en ratas hembras que recibieron dosis de hasta 225 mg/kg/día. Estas dosis son de 100 a 140 veces la máxima dosis humana recomendada sobre una base de mg/kg.



Atorvastatina no produjo efectos adversos sobre los parámetros de los espermatozoides o el semen, ni sobre la histopatología de los órganos reproductivos en perros que recibieron dosis de 10, 40 ó 120 mg/kg durante dos años.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:

Vía de administración: Oral General. La dosis inicial recomendada es de 10 ó 20 mg una vez al día. Los pacientes que requieren una reducción mayor de los niveles de colesterol LDL (más del 45%) pueden iniciar con una dosis de **80 o 40 mg al día**. El rango de dosis es de 10 a 80 mg una vez al día. Las dosis pueden administrarse a cualquier hora del día con o sin alimentos. Las dosis deben ser individualizadas de acuerdo con las concentraciones basales del LDL-colesterol, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. Después de iniciar y/o ajustar la dosis de atorvastatina, las concentraciones de lípidos deben ser analizadas a las 2-4 semanas, y la dosis debe ser ajustada en conformidad. Hipercolesterolemia Primaria o Hiperlipidemia Combinada (Mixta): La mayoría de los pacientes son controlados con 10 mg de Atorvastatina una vez al día. Una respuesta terapéutica se manifiesta a las dos semanas y la respuesta máxima generalmente se obtiene a las cuatro semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico. Hipercolesterolemia Homocigota Familiar: Generalmente 80 mg de Atorvastatina con una reducción de más de 15% en los valores del LDL-colesterol (18-45%). Hipercolesterolemia Heterocigota Familiar en Pacientes Pediátricos (10-17 años): Dosis inicial recomendada: 10mg/día; dosis máxima recomendada: 20mg/día (dosis mayores a 20mg no han sido estudiadas en dicha población). Las dosis deben individualizarse de acuerdo a la meta recomendada del tratamiento. Los ajustes deberán hacerse en intervalos de 4 semanas o más. Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática: Atorvastatina está contraindicada en pacientes que tengan enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables de las transaminasas séricas con valores 3 veces mayores al límite superior normal, Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal: No se requiere ajuste de la dosis. Uso en Ancianos: No se observaron diferencias de seguridad, eficacia o en la consecución de los objetivos del tratamiento para el control de los lípidos entre los pacientes de edad avanzada y la población en general.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL:

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. Si se presentara un caso de sobredosis, el paciente debe ser tratado sintomáticamente y deben instituirse las medidas de apoyo que sean necesarias. Debido a la extensa fijación del fármaco a las proteínas del plasma, no se espera que la hemodiálisis aumente significativa la eliminación de atorvastatina.

PRESENTACIONES:

- Caja con 30 tabletas de 80mg
- Caja Dual con 28 tabletas de 40mg
- Caja Dual con 30 tabletas de 20mg
- Caja Dual con 30 tabletas de 10mg



LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se use en el embarazo, ni en la lactancia. Literatura exclusiva para médicos. Protéjase de la luz.

Hecho en México por:

LABORATORIOS LIOMONT, S. A. de C. V.

Adolfo López Mateos No. 68, Col. Cuajimalpa, C.P. 05000 Deleg. Cuajimalpa de Morelos, D. F.
México ® Marca registrada Reg. No. 224M2011 SSA IV