



Modelo de Bula  
PROFISSIONAL



# atorvastatina cálcica

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

COMPRIMIDO REVESTIDO

10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg

## I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Atorvastatina cálcica**

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

#### APRESENTAÇÕES

Atorvastatina cálcica 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg em embalagens contendo 7, 10, 20, 30, 60, 90, 200 ou 500 comprimidos revestidos.

#### VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

**Atorvastatina cálcica 10 mg e 20 mg: USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS DE IDADE**

**Atorvastatina cálcica 40 mg e 80 mg: USO ADULTO**

#### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido 10 mg contém:

Atorvastatina cálcica .....	10,83 mg
Excipientes** q.s.p.: .....	1 comprimido

\*equivalente a 10 mg de atorvastatina cálcica

Cada comprimido revestido 20 mg contém:

Atorvastatina cálcica .....	21,66 mg
Excipientes** q.s.p.: .....	1 comprimido

\*equivalente a 20 mg de atorvastatina cálcica

Cada comprimido revestido 40 mg contém:

Atorvastatina cálcica .....	43,32 mg
Excipientes** q.s.p.: .....	1 comprimido

\*equivalente a 40 mg de atorvastatina cálcica

Cada comprimido revestido 80 mg contém:

Atorvastatina cálcica .....	86,64 mg
Excipientes** q.s.p.: .....	1 comprimido

\*equivalente a 80 mg de atorvastatina cálcica

\*\*carbonato de cálcio, celulose microcristalina, crospovidona, polissorbato 80, povidona, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, lactose, croscarmellose sódica, hidroxipropilmetilcelulose + triacetina e dióxido de titânio.

## II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Atorvastatina cálcica comprimidos revestidos é indicada como um adjunto à dieta para o tratamento de pacientes com níveis elevados de colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), apolipoproteína B (apo B) e triglicérides (TG), para aumentar os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia primária (hipercolesterolemia heterozigótica familiar e não familiar), hiperlipidemia combinada (mista) (Fredrickson tipos IIa e IIb), níveis elevados de triglicérides séricos (Fredrickson tipo IV) e para pacientes com disbetilipoproteinemia (Fredrickson tipo III) que não respondem de forma adequada à dieta. Atorvastatina cálcica também é indicada para a redução do colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas forem inadequadas.

Em pacientes com doença cardiovascular e/ou dislipidemia, atorvastatina cálcica está indicada na síndrome coronária aguda (angina instável e infarto do miocárdio não transmural – sem onda Q) para a prevenção secundária do risco combinado de morte, infarto do miocárdio não fatal, parada cardíaca e re-hospitalização de pacientes com angina do peito.

**Prevenção de Complicações Cardiovasculares:** Em pacientes sem evidência clínica de doença cardiovascular (DCV) e com ou sem dislipidemia, porém com múltiplos fatores de risco para doença coronariana (DAC) como tabagismo, hipertensão, diabetes, baixo nível de HDL-C ou história familiar de doença coronariana precoce, atorvastatina cálcica está indicada para redução do risco de doença coronariana fatal e infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, procedimentos de revascularização e angina do peito. Em pacientes com doença cardíaca coronariana clinicamente evidente, atorvastatina cálcica é indicada para redução do risco de: infarto do miocárdio não fatal; acidente vascular cerebral fatal e não fatal; procedimentos de revascularização; hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva (ICC); angina.

**Pacientes Pediátricos (10 a 17 anos):** atorvastatina cálcica também é indicada como um adjuvante à dieta de redução dos níveis de CT, LDL-C e Apo B em meninas pós-menarca e meninos, entre 10 e 17 anos, com hipercolesterolemia familiar heterozigótica se, após a realização de um teste adequado de terapia dietética, os níveis de LDL-C continuarem  $\geq 190$  mg/dL ou  $\geq 160$  mg/dL e houver um histórico familiar positivo para doença cardiovascular (DCV) prematura, ou presença de 2 ou mais fatores de risco cardiovascular no paciente pediátrico.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

**Aterosclerose:** no estudo de Reversão da Aterosclerose com Terapia Hipolipemiante Intensiva (REVERSAL), o efeito da atorvastatina cálcica 80 mg e da pravastatina 40 mg na aterosclerose coronária foi avaliado pelo ultrassom intravascular (USIV), durante a angiografia, em pacientes com doença arterial coronariana. Neste estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado, o USIV foi realizado em 502 pacientes no período basal e após 18 meses. No grupo tratado com a atorvastatina cálcica (n=253), a mudança média percentual observada no volume total do ateroma (critério principal do estudo), quando comparado ao período basal, foi -0,4% (p=0,98) e, +2,7% (p=0,001) no grupo da pravastatina (n = 249). Quando comparados aos da pravastatina, os efeitos da atorvastatina cálcica foram estatisticamente significantes (p=0,02).

No grupo da atorvastatina cálcica, o LDL-C foi reduzido para uma média de 2,04 mmol/L  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dL  $\pm$  30) quando comparado ao período basal de 3,89 mmol/L  $\pm$  0,7 (150 mg/dL  $\pm$  28), e no grupo da pravastatina o LDL-C foi reduzido para uma média de 2,85 mmol/L  $\pm$  0,7 (110 mg/dL  $\pm$  26) quando comparado ao período basal de 3,89 mmol/L  $\pm$  0,7 (150 mg/dL  $\pm$  26) (p < 0,0001). A atorvastatina cálcica também reduziu significativamente a média do CT em 34,1% (pravastatina: -18,4%, p<0,0001), os níveis médios de TG em 20% (pravastatina: -6,8%, p<0,0009) e a média de apolipoproteína B em 39,1% (pravastatina: -22,0%, p<0,0001). A atorvastatina cálcica aumentou o HDL-C em 2,9% (pravastatina: +5,6%, p

= NS). Houve uma redução média de 36,4% na proteína reativa C (CRP) no grupo da atorvastatina cálcica, comparado com uma redução de 5,2% no grupo da pravastatina ( $p < 0,0001$ ). O perfil de segurança e tolerabilidade dos 2 grupos de tratamento foi comparável.

**AVC recorrente:** no estudo de Prevenção do AVC pela Redução Agressiva nos Níveis de Colesterol (SPARCL – *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), os efeitos da atorvastatina cálcica 80 mg diários ou placebo sobre o AVC foram avaliados em 4731 pacientes que apresentavam AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) dentro do período de 6 meses e sem histórico de doença arterial coronária (DAC). Os pacientes eram 60% homens, de 21 a 92 anos de idade (idade média de 63 anos) e tinham um *baseline* médio de 133 mg/dL (3,4 mmol/L). O LDL-C médio foi de 73 mg/dL (1,9 mmol/L) durante o tratamento com atorvastatina cálcica e 129 mg/dL (3,3 mmol/L) durante o tratamento com placebo. O acompanhamento médio foi de 4,9 anos.

A atorvastatina cálcica 80 mg reduziu o risco de *endpoint* primário de AVC fatal e não fatal em 15% [hazard ratio (HR)] 0,85; IC 95%, 0,72-1,00;  $p = 0,05$  ou 0,84; IC 95%; 0,71-0,99;  $p = 0,03$  após ajuste para fatores basais) comparado com o placebo. A atorvastatina cálcica 80 mg reduziu significativamente o risco de eventos coronarianos principais (HR 0,67; IC 95%, 0,51-0,89;  $p = 0,006$ ), qualquer evento de DAC (HR 0,60; IC 95%, 0,48-0,74;  $p < 0,001$ ), e procedimentos de revascularização (HR 0,57; IC 95%, 0,44-0,74;  $p < 0,001$ ).

Em uma análise *post-hoc*, a atorvastatina cálcica 80 mg reduziu a incidência de AVC isquêmico (218/2.365, 9,2% vs. 274/2.366, 11,6%,  $p = 0,01$ ) e aumentou a incidência de AVC hemorrágico (55/2.365, 2,3% vs. 33/2.366, 1,4%,  $p = 0,02$ ) comparado ao placebo. A incidência de AVC hemorrágico fatal foi similar entre os grupos de atorvastatina cálcica vs. 18 de placebo). A redução do risco de eventos cardiovasculares com atorvastatina cálcica 80 mg foi demonstrada em todos os grupos de pacientes exceto nos pacientes que entraram no estudo com AVC hemorrágico e apresentaram AVC hemorrágico recorrente (7 de atorvastatina cálcica vs. 2 de placebo), onde o número de eventos foi muito pequeno para discernir risco e benefício.

Em pacientes tratados com atorvastatina cálcica 80 mg houve poucos casos de AVC de qualquer tipo (265 de atorvastatina cálcica vs. 311 de placebo) e poucos eventos de DAC (123 de atorvastatina cálcica vs. 204 de placebo). A mortalidade total foi similar nos grupos de tratamento (216 de atorvastatina cálcica vs. 211 de placebo). A incidência total de eventos adversos e eventos adversos sérios foi similar entre os grupos de tratamento.

**Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica em Pacientes Pediátricos:** em um estudo clínico duplo-cego, placebo-controlado, seguido de uma fase aberta, com 187 meninas pós-menarca e meninos, com idades variando entre 10 a 17 anos (média de idade de 14,1 anos), com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou hipercolesterolemia grave, foram randomizados para atorvastatina cálcica ( $n = 140$ ) ou placebo ( $n = 47$ ) durante 26 semanas. Após esse período todos receberam atorvastatina cálcica durante 26 semanas. Os critérios para inclusão no estudo foram: um valor basal de LDL-C  $\geq 190$  mg/dL ou; um valor basal de LDL-C  $\geq 160$  mg/dL e histórico familiar positivo de hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou doença cardiovascular prematura documentada em parentes de primeiro ou segundo grau. O valor basal médio de LDL-C foi de 218,6 mg/dL (variando entre 138,5 e 385,0 mg/dL) no grupo da atorvastatina cálcica comparado a 230,0 mg/dL (variando entre 160,0 e 324,5 mg/dL) no grupo do placebo. A dosagem de atorvastatina cálcica (uma vez ao dia) foi de 10 mg para as primeiras 4 semanas e aumentada para 20 mg se o nível de LDL-C fosse  $> 130$  mg/dL. O número de pacientes tratados com atorvastatina cálcica que necessitaram de aumento de dose para 20 mg após 4 semanas durante a fase duplo-cega foi de 78 (55,7%). A atorvastatina cálcica diminuiu significativamente os níveis plasmáticos de CT, LDL-C, triglicérides e apo B durante as 26 semanas da fase duplo-cega (vide Tabela 1).

TABELA 1

**Efeitos da redução de lipídeos da atorvastatina cálcica em meninos e meninas adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou hipercolesterolemia grave**  
(Mudança percentual média desde o valor basal ao *endpoint* na população com intenção de tratamento)

Dosagem	N	CT	LDL-C	HDL-C	Triglicérides	APO B
Placebo	47	- 1,5	- 0,4	- 1,9	1,0	0,7
atorvastatina cálcica	140	- 31,4	- 39,6	2,8	- 12,0	- 34,0

CT = colesterol total, LDL-C = lipoproteína de baixa densidade, HDL-C = lipoproteína de alta densidade, TG = triglicérides.

O valor médio de LDL-C alcançado foi de 130,7 mg/dL (variando entre 70,0 e 242,0 mg/dL) no grupo da atorvastatina cálcica em comparação a 228,5 mg/dL (variando entre 152,0 e 385,0 mg/dL) no grupo placebo durante as 26 semanas da fase duplo-cega.

Nesse estudo controlado limitado não foi observado qualquer efeito no crescimento ou maturação sexual em meninos ou alteração na duração do ciclo menstrual em meninas. A atorvastatina cálcica não foi avaliada em estudos clínicos controlados envolvendo pacientes pré-púberes ou pacientes menores de 10 anos de idade. A segurança e eficácia das doses superiores a 20 mg não foram avaliadas em estudos controlados realizados com crianças. A eficácia de longo prazo da terapia com atorvastatina cálcica durante a infância para a redução da morbidade e mortalidade na idade adulta não foi estabelecida.

**Hipercolesterolemia (familiar heterozigótica e não familiar) e Dislipidemia Mista (Fredrickson tipos IIa e IIb):** A dose inicial recomendada dos comprimidos de atorvastatina cálcica é de 10 mg ou 20 mg uma vez ao dia. Pacientes que precisam de uma grande redução no LDL-C (mais do que 45%) podem ser iniciados com 40 mg uma vez ao dia. A taxa de dosagem dos comprimidos de atorvastatina cálcica de cálcio é de 10 mg a 80 mg uma vez ao dia. Os comprimidos de atorvastatina cálcica podem ser administrados como dose única a qualquer momento do dia, com ou sem alimento. A dose inicial de atorvastatina cálcica deve ser individualizada de acordo com as características do paciente assim como o objetivo da terapia e resposta (vide guias NCEP vigentes). Após iniciação e/ou na titulação dos comprimidos de atorvastatina cálcica de cálcio, os níveis de lipídeo devem ser analisados dentro de 2 a 4 semanas e a dosagem ajustada de acordo com a necessidade do paciente.

A atorvastatina cálcica reduz o CT, LDL-C, VLDL-C, apo B, triglicérides e aumenta o HDL-C em pacientes com hipercolesterolemia e dislipidemia mista. A resposta terapêutica é observada dentro de duas semanas, e a resposta máxima ocorre normalmente em quatro semanas, mantendo-se durante a terapia.

Os estudos em pacientes pediátricos foram limitados a pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

Em dois estudos multicêntricos, placebo-controlados, dose-resposta, em pacientes com hipercolesterolemia, a atorvastatina cálcica foi administrada uma vez ao dia por 6 semanas, reduzindo significativamente o CT, LDL-C, apo B e triglicérides. A partir de 2 estudos dose-resposta em pacientes com hipercolesterolemia primária foram obtidos os seguintes resultados para placebo ( $n = 21$ ), atorvastatina cálcica 10 mg ( $n = 22$ ), 20 mg ( $n = 20$ ), 40 mg ( $n = 21$ ) e 80 mg ( $n = 23$ ) respectivamente: CT = 4%, -29%, -33%, -37%, -45%. LDL-C = 4%, -39%, -43%, -50%, -60%. Apo B = 3%, -32%, -35%, -42%, -50%. Triglicérides = 10%, -19%, -26%, -29%, -37%. HDL-C = -3%, 6%, 9%, 6%, 5%. Não HDL-C/HDL-C = 7%, -34%, -41%, -45%, -53%.

Em pacientes com hiperlipoproteinemia de Fredrickson tipos IIa e IIb, agrupados a partir de 24 estudos clínicos controlados, as mudanças percentuais médias (25<sup>o</sup> e 75<sup>o</sup> percentil) do valor basal de HDL-C para atorvastatina cálcica 10, 20, 40 e 80 mg foram 6,4 (variando entre -1,4 e 14,0); 8,7

(variando entre 0 e 17); 7,8 (variando entre 0 e 16) e 5,1 (variando entre -2,7 e 15), respectivamente. Adicionalmente, as análises dos dados demonstraram um decréscimo consistente e significativo no CT, LDL-C, triglicérides, razão CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C.

**Hipertrigliceridemia (Fredrickson tipo IV):** a resposta à utilização de atorvastatina cálcica em 64 pacientes com hipertrigliceridemia isolada tratados em vários estudos clínicos está na tabela 1. Para os pacientes tratados com atorvastatina cálcica, o valor basal médio (mín; máx) de triglicérides foi de 565 (variando entre 267 e 1502).

**Tabela 1 – Pacientes com níveis elevados de triglicérides; alterações percentuais médias (mín., máx.) a partir do valor basal**

	Placebo (N=12)	atorvastatina cálcica 10 mg (N=37)	atorvastatina cálcica 20 mg (N=13)	atorvastatina cálcica 80 mg (N=14)
<b>Triglicérides</b>	-12,4 (-36,6; 82,7)	-41,0 (-76,2; 49,4)	-38,7 (-62,7; 29,5)	-51,8 (-82,8; 41,3)
<b>CT</b>	-2,3 (-15,5; 24,4)	-28,2 (-44,9; -6,8)	-34,9 (-49,6; -15,2)	-44,4 (-63,5; -3,8)
<b>LDL-C</b>	3,6 (-31,3; 31,6)	-26,5 (-57,7; 9,8)	-30,4 (-53,9; 0,3)	-40,5 (-60,6; -13,8)
<b>HDL-C</b>	3,8 (-18,6; 13,4)	13,8 (-9,7; 61,5)	11,0 (-3,2; 25,2)	7,5 (-10,8; 37,2)
<b>VLDL-C</b>	-1,0 (-31,9; 53,2)	-48,8 (-85,8; 57,3)	-44,6 (-62,2; -10,8)	-62,0 (-88,2; 37,6)
<b>Não HDL-C</b>	-2,8 (-17,6; 30,0)	-33,0 (-52,1; -13,3)	-42,7 (-53,7; -17,4)	-51,5 (-72,9; -4,3)

**Disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III):** resultados de um estudo cruzado, aberto em 16 pacientes (genótipos 14 apo E2/E2 e 2 apo E3/E2) com disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III).

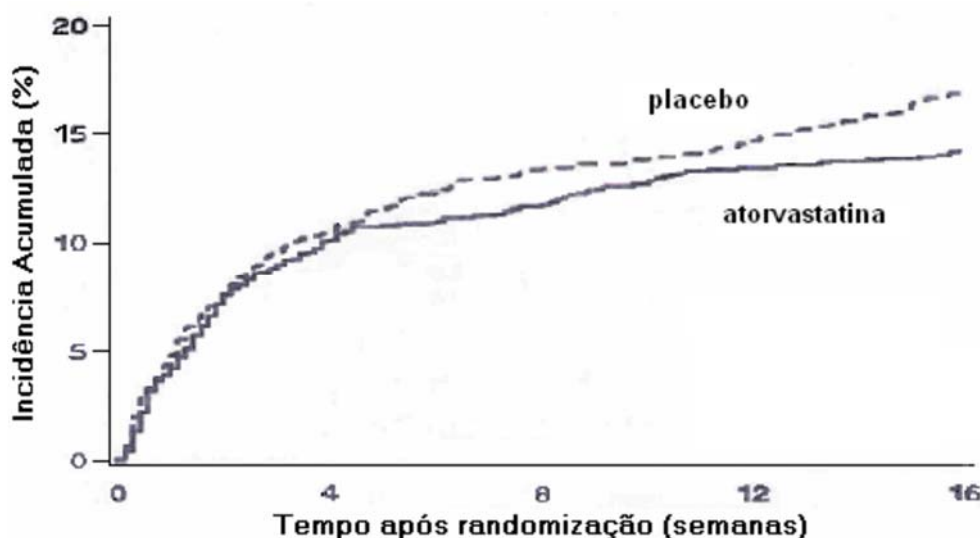
**Tabela 2 - Estudo aberto, cruzado, em 16 pacientes com disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III)**

	Média (mín., máx.) Basal (mg/dL)	Alteração Média em % (mín., máx.)	
		atorvastatina cálcica 10 mg	atorvastatina cálcica 80 mg
<b>CT</b>	442 (225; 1320)	-37 (-85; 17)	-58 (-90; -31)
<b>Triglicérides</b>	678 (273; 5990)	-39 (-92; -8)	-53 (-95; -30)
<b>IDL-C + VLDL-C</b>	215 (111; 613)	-32 (-76; 9)	-63 (-90; -8)
<b>Não HDL-C</b>	411 (218; 1272)	-43 (-87; -19)	-64 (-92; -36)

**Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica:** A dose inicial recomendada dos comprimidos de atorvastatina cálcica em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 10 mg a 80 mg diariamente. Os comprimidos de atorvastatina cálcica de cálcio devem ser usados como um complemento a outros tratamentos hipolipemiantes (por exemplo, afereze LDL) nestes pacientes ou se tais tratamentos não estão disponíveis.

Em um estudo sem grupo controle, 29 pacientes com idades variando entre 6 e 37 anos com hipercolesterolemia familiar homozigótica receberam doses diárias de 20 a 80 mg de atorvastatina cálcica. A média de redução do LDL-C no estudo foi de 18%. Vinte e cinco pacientes apresentaram uma redução média de LDL-C de 20% (variando entre 7 e 53%, média de 24%); os 4 pacientes restantes tiveram aumentos de 7% a 24% no LDL-C.

**Uso em Síndrome Isquêmica Aguda:** no estudo clínico “Redução da Isquemia Miocárdica através da Redução Intensiva dos Níveis de Colesterol”, mais conhecido como estudo MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*), foram estudados os efeitos da terapia com atorvastatina cálcica em eventos isquêmicos e sobre a mortalidade total. Nesse estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, foram avaliados 3086 pacientes com síndromes coronárias agudas, angina instável ou infarto do miocárdio não transmural (infarto sem onda Q). Os pacientes foram tratados com procedimentos convencionais, incluindo dieta alimentar mais atorvastatina cálcica 80 mg ou placebo, administrado diariamente, por um período médio de tratamento de 16 semanas. Os níveis finais de LDL-C, CT, HDL-C e triglicérides foram 72 mg/dL; 147 mg/dL; 48 mg/dL e 139 mg/dL, respectivamente, no grupo tratado com atorvastatina cálcica, e 135 mg/dL; 217 mg/dL; 46 mg/dL e 187 mg/dL, respectivamente, no grupo utilizando placebo. A atorvastatina cálcica reduziu significativamente o risco de morte e eventos isquêmicos (Figura 1) em 16%. O risco de re-hospitalização para angina do peito com evidências documentadas de isquemia miocárdica foi reduzido significativamente em 26%. A atorvastatina cálcica reduziu o risco de morte e eventos isquêmicos de forma igual e consistente em todos os valores de LDL-C basais. Além disso, reduziu o risco de morte e eventos isquêmicos tanto em pacientes com infarto do miocárdio não transmural (infarto sem onda Q) como em pacientes com angina instável, em homens e em mulheres e em pacientes com idade ≤ 65 anos e > 65 anos.



**Figura 1.** Tempo até o primeiro evento isquêmico ou morte.

**Prevenção de Complicações Cardiovasculares:** no estudo *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)*, o efeito da atorvastatina cálcica na doença coronária fatal e não fatal foi avaliada em 10.305 pacientes hipertensos de 40 a 80 anos de idade (média de idade de 63 anos), sem histórico de infarto do miocárdio e com níveis de triglicérides < 6,5 mmol/L (251 mg/dL). Além disso, apresentavam pelo menos 3 outros fatores de risco cardiovasculares (CV): sexo masculino, idade > 55 anos, tabagismo, diabetes, história de cardiopatia congênita em um parente de primeiro grau, CT:HDL > 6, doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, acidente vascular cerebral prévio, anormalidade específica em ECG, proteinúria/albuminúria. Neste estudo duplo-cego, placebo-controlado, os pacientes foram tratados com medicação anti-hipertensiva (meta de PA < 140/90 mmHg para não diabéticos e < 130/80 mmHg para diabéticos) e alocados para receber atorvastatina cálcica 10 mg/dia (n = 5168) ou placebo (n = 5137). Considerando que o resultado do tratamento com a atorvastatina cálcica em comparação ao placebo excedeu o limiar de significância, em uma análise interina dos dados, o braço de redução lipídica foi encerrado precocemente (ASCOT-LLA) com 3,3 anos de seguimento ao invés de 5 anos, como originalmente planejado. Além disso, a pressão arterial foi bem controlada e semelhante em pacientes designados para atorvastatina cálcica e placebo. Essas alterações persistiram durante todo o período de tratamento.

A atorvastatina cálcica reduziu os índices relacionados aos seguintes eventos:

Eventos	Redução do risco (%)	No. de eventos (atorvastatina cálcica vs placebo)	Valores de p
Eventos coronarianos (insuficiência cardíaca congestiva fatal mais IM não fatal)	36 %	100 vs 154	0.0005
Total de eventos cardiovasculares e procedimentos de revascularização	20 %	389 vs. 483	0.0008
Total de eventos coronários	29 %	178 vs. 247	0.0006
AVC fatal e não-fatal*	26 %	89 vs. 119	0.0332

a Doença coronária

b Infarto do miocárdio

\*Embora a redução de AVC fatal e não fatal não tenha alcançado o nível de significância predefinido (p=0,01), foi observada uma tendência favorável à redução de 26% do risco relativo.

A mortalidade total e a mortalidade cardiovascular não foram reduzidas de forma significativa, apesar de ter sido observada uma tendência favorável. No Estudo Colaborativo Atorvastatina cálcica Diabetes (CARDS), o efeito da atorvastatina cálcica na doença cardiovascular fatal ou não fatal foi avaliada em 2.838 pacientes com diabetes tipo 2, com idade entre 40 a 75 anos, sem história prévia de doença cardiovascular e com LDL ≤ 4,14 mmol/L (160 mg/dL) e triglicérides ≤ 6,78 mmol/L (600 mg/dL). Além disso, todos os pacientes tinham pelo menos mais um fator dos seguintes fatores de risco cardiovascular: hipertensão, tabagismo, retinopastia, microalbuminúria ou macroalbuminúria.

Neste estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, placebo-controlado, os pacientes foram tratados com atorvastatina cálcica 10 mg uma vez ao dia (n = 1428) ou com placebo (n = 1410) e acompanhados, em média, por 3,9 anos.

Uma vez que o efeito do tratamento com atorvastatina cálcica sobre o *endpoint* primário preencheu as regras pré-definidas de eficácia para a interrupção do estudo, o CARDS foi terminado 2 anos antes do esperado.

O efeito da atorvastatina cálcica na redução dos riscos absoluto e relativo foi o seguinte:

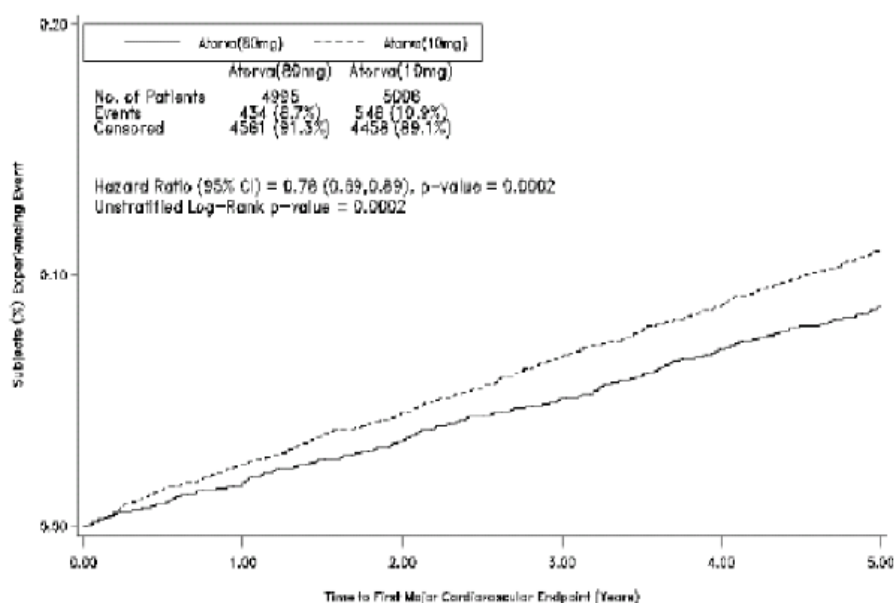
Eventos	Redução do Risco Relativo (%)	No de Eventos (atorvastatina cálcica vs placebo)	p-valores
Principais eventos cardiovasculares [infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal e não-fatal, infarto do miocárdio (IM) silencioso, morte por doença arterial coronariana transluminal percutânea (PTCA), revascularização AVC]	37 %	83 vs. 127	0.0010
IM (IAM fatal e não fatal, IM silencioso)	42 %	38 vs. 64	0.0070
AVC (fatal e não fatal)	48 %	21 vs. 39	0.0163

IAM = infarto agudo do miocárdio; RVM = revascularização do miocárdio; DAC = doença arterial coronariana; IM = infarto do miocárdio; PTCA = angioplastia coronária transluminal percutânea.

Não houve evidência de uma diferença no efeito do tratamento do paciente por sexo, idade ou nível de LDL-C da linha de base. Uma redução no risco de morte de 27% (82 mortes no grupo placebo comparado a 61 mortes no braço tratado) foi observada com uma significância estatística limitrofe ( $p = 0,0592$ ). A incidência geral dos eventos adversos ou eventos adversos sérios foi similar entre os grupos sob tratamento.

**Prevenção Secundária de Eventos Cardiovasculares:** no estudo Tratamento até Novas Metas mais conhecido como *Treating to New Targets* (TNT), o efeito de atorvastatina cálcica 80 mg/dia vs. atorvastatina cálcica 10 mg/dia na redução de eventos cardiovasculares foi avaliado em 10.001 indivíduos (94% de raça branca, 81% de sexo masculino, 38%  $\geq 65$  anos de idade) com doença cardíaca coronariana clinicamente evidente que tinham atingido a meta de LDL-C  $< 130$  mg/dL após completarem o período de introdução de 8 semanas com atorvastatina cálcica 10 mg/dia, em regime aberto. Os indivíduos foram randomizados para receber 10 mg/dia ou 80 mg/dia de atorvastatina cálcica e acompanhados por uma duração mediana de 4,9 anos. O *endpoint* primário foi o tempo até a primeira ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos cardiovasculares importantes: óbito em decorrência de insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio não fatal, parada cardíaca ressuscitada, e acidente vascular cerebral fatal e não fatal. Os níveis médios de LDL-C, colesterol total, triglicérides e colesterol não-HDL e HDL na semana 12 foram de 73 mg/dL, 145 mg/dL, 128 mg/dL, 98 mg/dL e 47 mg/dL, respectivamente, durante o tratamento com 80 mg de atorvastatina cálcica e 99 mg/dL, 177 mg/dL, 152 mg/dL, 129 mg/dL e 48 mg/dL, respectivamente, durante o tratamento com 10 mg de atorvastatina cálcica. O tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg/dia reduziu significativamente a taxa de eventos cardiovasculares maiores (MCVE) (434 eventos no grupo recebendo 80 mg/dia vs. 548 eventos no grupo recebendo 10 mg/dia) com uma redução do risco absoluto de 2,2% e do risco relativo de 22%, razão de risco de 0,78, IC de 95% (0,69-0,89),  $p=0,0002$  (vide Figura 2 e Tabela 3). A redução global do risco foi consistente independentemente da idade ( $< 65$ ,  $\geq 65$ ) ou sexo.

Figura 2. Efeito da atorvastatina cálcica 80 mg/dia vs. 10 mg/dia no Tempo até a Ocorrência de Eventos Cardíacos Importantes (TNT)



A atorvastatina cálcica 80mg reduz significativamente o risco dos seguintes:

**Tabela 3 – Visão Geral dos Resultados de Eficácia no Estudo TNT**

Endpoint	atorvastatina cálcica 10 mg (n = 5006)		atorvastatina cálcica 80 mg (n = 4995)		Razão de risco <sup>a</sup> (IC 95%)
	n	(%)	n	(%)	
<b>ENDPOINT primário</b>					
Primeiro endpoint cardiovascular importante	548	10,9	434	8,7	0,78 (0,69- 0,89)
<b>Componentes do Endpoint Primário</b>					
Óbito por DCC	127	2,5	101	2,0	0,80 (0,61-1,03)
IM Não Fatal, não relacionado ao procedimento	308	6,2	243	4,9	0,78 (0,66-0,93)
Parada cardíaca ressuscitada	26	0,5	25	0,5	0,96 (0,56-1,67)
Acidente vascular cerebral (fatal e não fatal)	155	3,1	117	2,3	0,75 (0,59-0,96)
<b>ENDPOINTS secundários*</b>					
Primeira ICC com hospitalização	164	3,3	122	2,4	0,74 (0,59- 0,94)
Primeiro endpoint DVP	282	5,6	275	5,5	0,97 (0,83- 1,15)
Primeiro RVM ou outro procedimento de revascularização coronariana <sup>b</sup>	904	18,1	667	13,4	0,72 (0,65-0,80)
Primeiro endpoint documentado de angina <sup>b</sup>	615	12,3	545	10,9	0,88 (0,79-0,99)
Mortalidade por todas as causas	282	5,6	284	5,7	1,01 (0,85-1,19)
<b>Componentes da mortalidade por todas as causas</b>					
Óbito cardiovascular	155	3,1	126	2,5	0,81 (0,64-1,03)
Óbito não cardiovascular	127	2,5	158	3,2	1,25 (0,99-1,57)
Óbito decorrente de câncer	75	1,5	85	1,7	1,13 (0,83-1,55)
Outro óbito não cardiovascular	43	0,9	58	1,2	1,35 (0,91-2,00)
Suicídio, homicídio e outros óbitos traumáticos	9	0,2	15	0,3	1,67 (0,73-3,82)

não cardiovasculares					
----------------------	--	--	--	--	--

<sup>a</sup> atorvastatina cálcica 80 mg; atorvastatina cálcica 10 mg

<sup>b</sup> componente de outros *endpoints* secundários

\* principal *endpoint* cardiovascular (MCVE) = morte devido doença cardíaca coronariana, infarto do miocárdio não-fatal, parada cardíaca ressuscitada e AVC fatal e não-fatal.

\* *endpoints* secundários não incluídos no *endpoint* primário

HR = hazard ratio; IC=intervalo de confiança; IM=infarto do miocárdio; ICC=insuficiência cardíaca congestiva; RVM=desvio da artéria coronária.

Os intervalos de confiança dos *endpoints* secundários não foram ajustados para comparações múltiplas.

Dentre os eventos incluídos no *endpoint* primário de eficácia, o tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg/dia reduziu significativamente a taxa de infarto do miocárdio não fatal, e não relacionado ao procedimento e a taxa de acidente vascular cerebral fatal e não fatal, porém não reduziu a taxa de óbito decorrente de doença cardíaca coronariana ou a taxa de parada cardíaca ressuscitada (Tabela 3). Dentre os *endpoints* secundários pré-definidos, o tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg/dia reduziu significativamente a taxa de revascularização coronariana, angina e hospitalização por insuficiência cardíaca, porém não reduziu a taxa de doença vascular periférica. A redução da taxa de ICC com hospitalização foi observada em apenas 8% dos pacientes com história anterior de ICC.

Não foi observada diferença significativa entre os grupos de tratamento com relação a todas as causas de mortalidade: 282 (5,6%) no grupo atorvastatina cálcica 10 mg/dia vs. 284 (5,7%) no grupo atorvastatina cálcica 80 mg/dia por todas as causas (Tabela 3). A proporção de pacientes com óbito cardiovascular, incluindo os componentes de óbito decorrente de ICC e acidente vascular cerebral fatal foi numericamente menor no grupo recebendo tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg que no grupo recebendo atorvastatina cálcica 10 mg. A proporção de indivíduos com óbito não cardiovascular foi numericamente maior no grupo recebendo tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg que no grupo recebendo atorvastatina cálcica 10 mg.

No estudo Redução Incremental nos *Endpoints* Através da Redução Agressiva dos Lipídeos, mais conhecido como *Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering Study* (IDEAL), o tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg/dia foi comparado ao tratamento com sinvastatina 20 mg/dia a 40 mg/dia em 8.888 indivíduos com até 80 anos de idade e com histórico de DCC, para avaliar se poderia ser atingida uma redução no risco cardiovascular. Os pacientes eram na maioria de sexo masculino (81%), de raça branca (99%) e com idade média de 61,7 anos, apresentando níveis médios de LDL-C de 121,5 mg/dL por ocasião da randomização; 76% estavam recebendo terapia com estatina. Neste estudo prospectivo, randomizado, aberto, com *endpoint* cego (PROBE) sem período de introdução, os indivíduos foram acompanhados por uma duração mediana de 4,8 anos. Os níveis médios de LDL-C, colesterol total, triglicérides e colesterol HDL e não-HDL na Semana 12 eram de 78 mg/dL, 145 mg/dL, 115 mg/dL, 45 mg/dL e 100 mg/dL, respectivamente, durante o tratamento com 80 mg de atorvastatina cálcica e 105 mg/dL, 179 mg/dL, 142 mg/dL, 47 mg/dL e 132 mg/dL, respectivamente, durante o tratamento com 20 mg a 40 mg de sinvastatina.

Não foi observada diferença significativa entre os grupos de tratamento com relação ao *endpoint* primário, a taxa de primeiro evento coronariano importante (doença cardíaca coronariana fatal, infarto do miocárdio não fatal e parada cardíaca ressuscitada): 411 (9,3%) no grupo recebendo atorvastatina cálcica 80 mg/dia vs. 463 (10,4%) no grupo recebendo sinvastatina 20 mg a 40 mg/dia, razão de risco 0,89, IC de 95% (0,78-1,01), p=0,07.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento com relação à mortalidade por todas as causas: 366 (8,2%) no grupo recebendo atorvastatina cálcica 80 mg/dia vs. 374 (8,4%) no grupo recebendo sinvastatina 20 mg/dia a 40 mg/dia. A proporção de pacientes com óbito cardiovascular ou não cardiovascular foi similar aos grupos recebendo atorvastatina cálcica 80 mg e sinvastatina 20 mg a 40 mg.

#### Referências Bibliográficas:

- Pfizer Final Study Report: Atorvastatin Protocol 981-147, A 1-Year Study in Children and Adolescents with Familial or Severe Hypercholesterolemia comparing Atorvastatin to Placebo (6-Month Double-Blind Treatment), followed by Atorvastatin Open-Label Treatment for 6 Months, November 27, 2001.
- Interim Study Report: Amlodipine Protocol AML-NY-96-008 Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT): Factorial Study of the Prevention of Coronary Heart Disease and Vascular Events by Blood Pressure Lowering (Comparing Beta-Blocker-Based with Amlodipine-Based Therapy) and by Blood Cholesterol Lowering (Comparing Atorvastatin with Placebo); September 19, 2003.
- Clinical Overview: Atorvastatin in the Prevention of CHD, Associated Events and Stroke: Factorial Study of the Prevention of Coronary Heart Disease and Vascular Events by Blood Pressure Lowering (Comparing Beta-Blocker-Based with Amlodipine-Based Therapy) and by Blood Cholesterol Lowering (Comparing Atorvastatin with Placebo); September 26, 2003.
- Final Study Report: Atorvastatin Protocol 0981-430-102; A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atorvastatin as Prevention of CHD in High Risk Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus – Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), November 30, 2004.
- Regression of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Trial; Module 2.5 Clinical Overview of CTD dated March 8, 2004.
- SPARCL Summary Report: Analysis of Stroke in the SPARCL Study (3 May 2006).
- Final Clinical Study Report: Protocol Number 981-117; The Effect of LDL-Cholesterol Lowering Beyond Currently Recommended Minimum Targets on Coronary Heart Disease (CHD) Recurrence in Patients with Pre-Existing CHD (TNT Study) dated December 28, 2005.
- Final Clinical Study Report: Protocol Number ATV-N-98-001; Atorvastatin Compared With Simvastatin in the Prevention of CHD Morbidity and Mortality in Patients with CHD (IDEAL Study) dated January 27, 2006.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

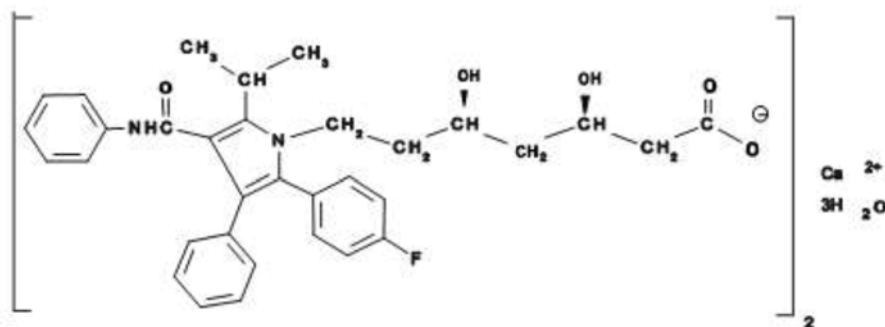
#### Propriedades Farmacodinâmicas

A atorvastatina cálcica é um agente de redução de lípidos sintéticos, que é um inibidor da HMG-CoA redutase.

Esta enzima catalisa a conversão de HMG-CoA em mevalonato, uma etapa inicial e limitante da velocidade na biossíntese do colesterol.

A fórmula empírica de atorvastatina cálcica é (C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)<sub>2</sub>Ca • 3H<sub>2</sub>O e o seu peso molecular é 1209,42. A sua fórmula estrutural é:





A atorvastatina cálcica é um pó cristalino branco a esbranquiçado, praticamente insolúvel em soluções aquosas de pH 4 e abaixo. Ele é muito pouco solúvel em água destilada, pH 7,4 tampão de fosfato e acetonitrilo; ligeiramente solúvel em etanol; e livremente solúvel em metanol.

**Mecanismo de Ação:** a atorvastatina é um inibidor seletivo e competitivo da HMG-CoA redutase, a enzima limitante da velocidade que converte HMG-Co-A a mevalonato, um precursor de esteróis, incluindo o colesterol.

Em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica e heterozigótica, formas não familiares de hipercolesterolemia e dislipidemia mista, a atorvastatina reduz o CT (colesterol total), LDL-C (lipoproteína de baixa densidade) e apo B (apolipoproteína B). A atorvastatina também reduz o VLDL-C (lipoproteínas de densidade muito baixa) e os TG (triglicérides) e produz aumentos variáveis no HDL-C (lipoproteínas de alta densidade). A atorvastatina diminui os níveis plasmáticos de colesterol e lipoproteínas através da inibição da HMG-CoA redutase e da síntese de colesterol no fígado, e aumenta o número de receptores de LDL hepáticos na superfície da célula, aumentando a absorção e o catabolismo do LDL.

A atorvastatina reduz a produção e o número de partículas de LDL. Produz um aumento marcante e prolongado na atividade do receptor de LDL, além de promover uma alteração benéfica na qualidade das partículas de LDL circulantes. O fármaco é eficaz na redução de LDL em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, uma população que não responde normalmente à medicação de redução lipídica.

A atorvastatina e alguns de seus metabólitos são farmacologicamente ativos em humanos. O principal sítio de ação da atorvastatina é o fígado, que é o principal local de síntese de colesterol e clearance de LDL. A redução no LDL-C está mais relacionada à dose do medicamento do que à concentração sistêmica do fármaco. A individualização da dose do medicamento deve ser baseada na resposta terapêutica (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Em um estudo dose-resposta, a atorvastatina (10 mg – 80 mg) demonstrou reduzir as concentrações de CT (30% – 46%), LDL-C (41% – 61%), apo B (34% – 50%) e triglicérides (14% – 33%). Estes resultados são compatíveis em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, formas não familiares de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mista, incluindo pacientes com diabetes melito não insulino-dependentes.

Em pacientes com hipertrigliceridemia isolada, a atorvastatina reduz o CT, o LDL-C, o VLDL-C, a apo B, triglicérides e não-HDL-C, e aumenta o HDL-C. Em pacientes com disbetilipoproteinemia, reduz a lipoproteína de densidade intermediária-colesterol (IDL-C).

Em pacientes com hiperlipoproteinemia de Fredrickson tipos IIa e IIb, reunidos em 24 estudos controlados, o aumento percentual médio a partir do valor basal no HDL-C para atorvastatina (10 mg – 80 mg) foi de 5,1 – 8,7% de maneira não relacionada à dose. Além disso, a análise destes dados demonstrou uma redução significativa relacionada à dose nas proporções de CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C, variando de -29% para -44% e -37% para -55%, respectivamente.

### Propriedades Farmacocinéticas

#### Farmacocinética e Metabolismo

**Absorção:** a atorvastatina é rapidamente absorvida após administração oral e concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 1 a 2 horas. A extensão da absorção e as concentrações plasmáticas aumentam em proporção à sua dose. A atorvastatina em comprimidos apresenta biodisponibilidade entre 95% e 99% em comparação à solução. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 14% e a disponibilidade sistêmica da atividade inibitória sobre a HMG-CoA redutase é de aproximadamente 30%. A baixa disponibilidade sistêmica é atribuída ao clearance pré-sistêmico na mucosa gastrointestinal e/ou ao metabolismo hepático de primeira passagem. Embora o alimento diminua a taxa e a extensão da absorção do fármaco em aproximadamente 25% e 9%, respectivamente, como observado através da  $C_{máx}$  e da AUC, a redução no LDL-C é semelhante se a atorvastatina for administrada com ou sem alimentos. As concentrações plasmáticas de atorvastatina são mais baixas (aproximadamente 30% para  $C_{máx}$  e AUC) após a administração do medicamento à noite, quando comparada à administração pela manhã. Entretanto, a redução no LDL-C é a mesma independente da hora em que o fármaco é administrado (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

**Distribuição:** o volume médio de distribuição da atorvastatina é de aproximadamente 381 litros. A atorvastatina apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas igual ou superior a 98%. Uma proporção glóbulo vermelho do sangue/plasma de aproximadamente 0,25 indica baixa penetração do fármaco nos glóbulos vermelhos do sangue (eritrócitos).

**Metabolismo:** a atorvastatina é amplamente metabolizada a derivados orto e para-hidroxilados e a vários produtos de beta-oxidação. A inibição da HMG-CoA redutase pelos metabólitos orto e para-hidroxilados in vitro é equivalente àquela observada com a atorvastatina. Aproximadamente 70% da atividade inibitória circulante sobre a HMG-CoA redutase é atribuída aos metabólitos ativos. Estudos in vitro sugerem a importância do metabolismo da atorvastatina pelo citocromo hepático P450 3A4 conforme o aumento das concentrações plasmáticas de atorvastatina em humanos após coadministração de eritromicina, um inibidor conhecido desta isoenzima. Estudos in vitro também indicaram que a atorvastatina é um inibidor fraco do citocromo P450 3A4. A coadministração de atorvastatina e terfenadina não produziu um efeito clinicamente significativo nas concentrações plasmáticas da terfenadina, um composto predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 3A4. Portanto, é improvável que a atorvastatina altere significativamente a farmacocinética de outros substratos do citocromo P450 3A4 (vide item 6. Interações Medicamentosas). Em animais, o metabólito orto-hidroxilado sofre posteriormente glicuronidação.

**Excreção:** a atorvastatina e seus metabólitos são eliminados principalmente na bile após metabolismo hepático e/ou extra-hepático; entretanto, o fármaco parece não sofrer recirculação entero-hepática. A meia-vida de eliminação plasmática média em humanos é de aproximadamente 14 horas, mas a meia-vida da atividade inibitória para a HMG-CoA redutase é de 20 a 30 horas, devido à contribuição dos metabólitos ativos. Menos de 2% de uma dose de atorvastatina é recuperada na urina após administração oral.

#### Populações Especiais

**Idosos:** as concentrações plasmáticas da atorvastatina se apresentam mais elevadas (aproximadamente 40% para  $C_{máx}$  e 30% para AUC) em indivíduos idosos saudáveis (65 anos de idade ou mais) do que em adultos jovens. O estudo ACCESS avaliou especificamente pacientes idosos com

relação ao alcance da meta de tratamento segundo o Programa Nacional de Colesterol dos EUA (NCEP – National Cholesterol Education Program). O estudo incluiu 1.087 pacientes com menos de 65 anos, 815 pacientes com mais de 65 anos e 185 pacientes com mais de 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças entre pacientes idosos e a população em geral com relação à segurança, eficácia ou alcance do objetivo do tratamento de lipídes.

**Crianças:** não foram conduzidos estudos de farmacocinética na população pediátrica. Sexo: as concentrações plasmáticas de atorvastatina em mulheres são diferentes das observadas nos homens (aproximadamente 20% mais altas para C<sub>máx</sub> e 10% mais baixas para AUC). Entretanto, não houve diferenças clinicamente significativas do efeito nos lipídes entre homens e mulheres.

**Insuficiência renal:** disfunção renal não apresenta influência nas concentrações plasmáticas ou no efeito da atorvastatina como hipolipemiante. Portanto, não é necessário o ajuste de dose em pacientes com disfunção renal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

**Hemodiálise:** apesar de não terem sido realizados estudos em pacientes com insuficiência renal em estágio terminal, não se espera que a hemodiálise aumente significativamente o clearance da atorvastatina, uma vez que este fármaco se liga amplamente às proteínas plasmáticas.

**Insuficiência hepática:** as concentrações plasmáticas de atorvastatina aumentam acentuadamente (aproximadamente 16 vezes na C<sub>máx</sub> e 11 vezes na AUC) em pacientes com hepatopatia alcoólica crônica (classe B de Child-Pugh) (vide item 4. Contraindicações).

**Interações medicamentosas:** o efeito de medicamentos coadministrados sobre a farmacocinética de atorvastatina, bem como o efeito da atorvastatina sobre a farmacocinética de medicamentos coadministrados é resumido nas Tabelas 5 e 6 (vide item 5. Advertências e Precauções e item 6. Interações Medicamentosas).

**Tabela 4 – Efeitos na farmacocinética da atorvastatina devido coadministração de medicamentos**

Medicamento coadministrado e regime de dose	atorvastatina		
	Dose (mg)	Proporção da AUC <sup>&amp;</sup>	Proporção da C <sub>máx</sub> <sup>&amp;</sup>
# ciclosporina 5,2 mg/kg/dia, dose estável	10 mg, uma vez ao dia por 28 dias	8,7	10,7
# tipranavir 500 mg, duas vezes ao dia /ritonavir 200 mg, duas vezes ao dia, 7 dias	10 mg, dose única	9,4	8,6
# telaprevir 750 mg q8h, 10 dias	20 mg, dose única	7,9	10,6
* boceprevir 800 mg, três vezes ao dia, 7 dias	40 mg, dose única	2,3	2,7
# lopinavir 400 mg, duas vezes ao dia / ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	20 mg, uma vez ao dia por 4 dias	5,9	4,7
#,† saquinavir 400 mg, duas vezes ao dia / ritonavir 400 mg, duas vezes ao dia, 15 dias	40 mg, uma vez ao dia por 4 dias	3,9	4,3
# claritromicina 500 mg, duas vezes ao dia, 9 dias	80 mg, uma vez ao dia por 8 dias	4,5	5,4
# darunavir 300 mg, duas vezes ao dia /ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 9 dias	10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	3,4	2,2
# itraconazol 200 mg, uma vez ao dia, 4 dias	40 mg, dose única	3,3	1,20
# fosamprenavir 700 mg, duas vezes ao dia / ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	2,5	2,8
# fosamprenavir 1.400 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	2,3	4,0
# nelfinavir 1.250 mg, duas vezes ao dia,	10 mg, uma vez ao dia	1,74	2,2

Medicamento coadministrado e regime de dose	atorvastatina		
	por 28 dias		
14 dias	por 28 dias		
# suco de Grapefruit, 240 mL, uma vez ao dia *	40 mg, dose única	1,37	1,16
diltiazem 240 mg, uma vez ao dia, 28 dias	40 mg, dose única	1,51	1,00
eritromicina 500 mg, quatro vezes ao dia, 7 dias	10 mg, dose única	1,33	1,38
anlodipino 10 mg, dose única	80 mg, dose única	1,18	0,91
cimetidina 300 mg, quatro vezes ao dia 2 semanas	10 mg, uma vez ao dia por 2 semanas	1,00	0,89
colestipol 10 g, duas vezes ao dia, 28 semanas	40 mg, uma vez ao dia por 28 semanas	NA	0,74**

Maalox TC® 30 mL, quatro vezes ao dia, 17 dias	10 mg, uma vez ao dia por 15 dias	0,66	0,67
efavirenz 600 mg, uma vez ao dia, 14 dias	10 mg por 3 dias	0,59	1,01
# rifampicina 600 mg, uma vez ao dia, 7 dias (coadministrado) †	40 mg, dose única	1,12	2,9
# rifampicina 600 mg, uma vez ao dia, 5 dias (doses separadas) †	40 mg, dose única	0,20	0,60
# genfibrozila 600 mg, duas vezes ao dia, 7 dias	40 mg, dose única	1,35	1,00
# fenofibrato 160 mg, uma vez ao dia, 7 dias	40 mg, dose única	1,03	1,02
<p>&amp; Representa proporção de tratamentos (medicamento coadministrado com atorvastatina versus atorvastatina isolada). # vide itens 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas, para significância clínica. * Aumentos elevados na AUC (proporção da AUC até 2,5) e/ou C<sub>máx</sub> (proporção da C<sub>máx</sub> até 1,71) foram relatados com o consumo excessivo de suco de Grapefruit (≥ 750 mL – 1,2 litro/dia). ** Proporção baseada em amostra única administrada 8 – 16 h pós-dose. † Devido ao mecanismo de dupla interação da rifampicina, é recomendada a coadministração simultânea de atorvastatina com rifampicina, visto que o atraso na administração de atorvastatina após administração de rifampicina foi associada a uma redução significativa das concentrações plasmáticas de atorvastatina. ‡ A dose de saquinavir e ritonavir neste estudo não é a dose usada clinicamente. O aumento da exposição à atorvastatina quando usada clinicamente provavelmente seja superior ao observado no presente estudo. Por isso cautela deve ser tomada e a menor dose necessária deve ser usada.</p>			

**Tabela 5 – Efeito da atorvastatina na farmacocinética de medicamentos coadministrados**

atorvastatina	Medicamento coadministrado e regime de dose		
	Medicamento/Dose (mg)	Proporção da AUC &	Proporção C <sub>máx</sub> & da
80 mg, uma vez ao dia por 15 dias	antipirina, 600 mg, dose única	1,03	0,89
80 mg, uma vez ao dia por 10 dias	# digoxina 0,25 mg, uma vez ao dia, 20 dias	1,15	1,20
40 mg, uma vez ao dia por 22 dias	contraceptivo oral, uma vez ao dia, 2 meses	1,28	1,23
	- noretindrona 1 mg - etinilestradiol 35 µg	1,19	1,30
10 mg, dose única	tipranavir 500 mg, duas vezes ao dia /ritonavir 200 mg, duas vezes ao dia, 7 dias	1,08	0,96
10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	fosamprenavir 1400 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	0,73	0,82
10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	fosamprenavir 700 mg, duas vezes ao dia /ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	0,99	0,94
<p>&amp; Representa proporção de tratamentos (medicamento coadministrado com atorvastatina versus atorvastatina isolada). # vide item 6. Interações Medicamentosas, para significância clínica.</p>			

**Dados de Segurança Pré-Clínicos**

**Carcinogênese, Mutagênese e Distúrbios da Fertilidade:** a atorvastatina não se mostrou carcinogênica em ratos. A dose máxima utilizada foi 63 vezes maior, em mg/kg de peso corpóreo, do que a dose máxima recomendada para humanos (80 mg/dia) e de 8 a 16 vezes maior baseada nos valores de AUC(0-24). Em um estudo de 2 anos realizado com camundongos, as incidências de adenomas hepatocelulares em machos e de carcinomas hepatocelulares em fêmeas se mostraram aumentadas na dose máxima utilizada, que foi 250 vezes superior, em mg/kg de peso corpóreo, do que a dose máxima recomendada para humanos. A exposição sistêmica foi de 6 a 11 vezes superior, baseada na AUC (0-24). Todos os outros fármacos quimicamente semelhantes desta classe induziram tumores em ratos e camundongos com doses de 12 a 125 vezes superiores à dose clínica máxima recomendada, baseada em mg/kg de peso corpóreo.

A atorvastatina não demonstrou potencial mutagênico ou clastogênico em 4 testes *in vitro*, com ou sem ativação metabólica, nem em 1 estudo *in vivo*. Apresentou-se negativa para o teste de Ames com *Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli* e no ensaio *in vitro* de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HGPRT) forward mutation em células pulmonares de hamster chinês. Não produziu aumentos significantes em aberrações cromossômicas no ensaio *in vitro* com células pulmonares de hamster chinês e se apresentou negativa no teste *in vivo* de mouse

*micronucleus.*

Não foi observado efeito adverso na fertilidade ou reprodução em ratos machos que receberam doses de atorvastatina de até 175 mg/kg/dia ou em fêmeas que receberam doses de até 225 mg/kg/dia. Estas doses são de 100 a 140 vezes superiores, em mg/kg de peso corpóreo, à dose máxima recomendada para humanos. A atorvastatina não causou efeito adverso nos parâmetros de esperma ou sêmen, ou na histopatologia do órgão reprodutivo em cães que receberam doses de 10 mg/kg, 40 mg/kg ou 120 mg/kg por 2 anos.

**4. CONTRAINDICAÇÕES**

Atorvastatina cálcica é contraindicada a pacientes que apresentam:

Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula;

Doença hepática ativa ou elevações persistentes inesperadas das transaminases séricas, excedendo em 3 vezes o limite superior da normalidade (ULN); ou que estão;

Grávidas, amamentando ou a mulheres em idade fértil que não estejam utilizando medidas contraceptivas eficazes. Atorvastatina cálcica deve ser administrada a adolescentes e mulheres em idade fértil somente quando a gravidez se verificar altamente improvável e desde que estas pacientes tenham sido informadas dos potenciais riscos ao feto.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 10 anos de idade.**

**Atorvastatina cálcica é um medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Em indivíduos em fase de crescimento ou pré-púberes, a terapêutica de escolha inicial para a hipercolesterolemia familiar heterozigótica é constituída por fármacos não absorvidos, como a colestiramina ou o colestipol. A associação desses agentes com atorvastatina cálcica pode ser utilizada para que doses mais elevadas de atorvastatina cálcica não sejam necessárias para atingir as metas de tratamento. Foram conduzidos estudos de eficácia e segurança em pacientes pediátricos com hipercolesterolemia familiar por um período máximo de 52 semanas. Portanto, recomenda-se adequada monitoração desses pacientes quando o período de administração de atorvastatina cálcica for superior a 1 ano.

**Efeitos Hepáticos:** assim como ocorre com outros agentes redutores de lípidos da mesma classe, elevações moderadas (> 3 vezes o limite superior da normalidade [ULN]) das transaminases séricas foram relatadas após tratamento com atorvastatina cálcica. A função hepática foi monitorada tanto durante estudos clínicos de atorvastatina cálcica pré-comercialização quanto em estudos pós-comercialização, administrando-se as doses de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg. Aumentos persistentes nas transaminases séricas (> 3 vezes o limite superior da normalidade em duas ou mais ocasiões) ocorreram em 0,7% dos pacientes que receberam atorvastatina cálcica nestes estudos clínicos. A incidência dessa anormalidade foi de 0,2%, 0,2%, 0,6% e 2,3% para doses de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg, respectivamente. Em geral, os aumentos não estavam associados à icterícia ou a outros sinais e sintomas clínicos. Quando a dose de atorvastatina cálcica foi reduzida ou o tratamento foi interrompido ou descontinuado, os níveis de transaminases retornaram aos níveis anteriores ao tratamento. A maioria dos pacientes continuou o tratamento com uma dose reduzida de atorvastatina cálcica sem sequelas. **Estudo Tratamento até Novas Metas (Treating to New Targets - TNT):** no estudo TNT, incluindo 10.001 indivíduos com doença cardíaca coronariana clinicamente evidente tratados com atorvastatina cálcica 10 mg/dia (n=5006) ou atorvastatina cálcica 80 mg/dia (n=4995), foram observados mais eventos adversos sérios e descontinuações em decorrência de eventos adversos no grupo recebendo a dose alta de atorvastatina cálcica (92, 1,8%; 497, 9,9%, respectivamente) comparado ao grupo recebendo a dose baixa (69, 1,4%; 404, 8,1%, respectivamente) durante uma mediana de acompanhamento de 4,9 anos. Elevações persistentes nas transaminases ( $\geq 3$  vezes o limite superior da normalidade [LSN] duas vezes dentro de 4-10 dias) ocorreram em 62 (1,3%) indivíduos recebendo atorvastatina cálcica 80 mg e em nove (0,2%) indivíduos recebendo atorvastatina cálcica 10 mg. Elevações na creatina quinase ( $\geq 10$  vezes o LSN) foram de modo geral baixas, porém mais altas no grupo de tratamento recebendo a dose alta de atorvastatina cálcica (13; 0,3%) comparado ao grupo recebendo a dose baixa de atorvastatina cálcica (6; 0,1%). **Estudo Redução Incremental nos Endpoints Através da Redução Agressiva de Lipídeos (Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering - IDEAL):** o estudo IDEAL incluiu 8.888 indivíduos tratados com atorvastatina cálcica 80 mg/dia (n=4439) ou sinvastatina 20-40 mg/dia (n=4449), não foi observada diferença na frequência global de eventos adversos ou eventos adversos sérios entre os grupos de tratamento, durante uma mediana de tratamento de 4,8 anos. Testes de função hepática devem ser realizados antes do início e periodicamente durante o tratamento. Pacientes que desenvolverem qualquer sinal ou sintoma sugestivo de danos hepáticos devem realizar testes de função hepática. Os que desenvolverem níveis de transaminases elevados devem ser monitorados até que a(s) anormalidade(s) se resolva(m). Se um aumento de AST e ALT maior que 3 vezes o limite superior da normalidade persistir, recomenda-se a redução da dose ou a descontinuação do tratamento com atorvastatina cálcica. A atorvastatina cálcica pode causar elevação dos níveis de transaminases (vide item 9. Reações Adversas).

A atorvastatina cálcica deve ser utilizada com precaução em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou apresentam histórico de doença hepática. Doença hepática ativa ou elevações persistentes e inesperadas das transaminases são contraindicações ao uso de atorvastatina cálcica (vide item 4. Contraindicações).

**Efeitos na Musculatura Esquelética:** mialgia foi relatada em pacientes tratados com atorvastatina cálcica (vide item 9. Reações Adversas). Miopatia, definida como dor ou fraqueza muscular em conjunto com aumentos nos valores de creatina fosfoquinase (CPK) maiores que 10 vezes o limite superior da normalidade, deve ser considerado em qualquer paciente com mialgias difusas, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular e/ou elevações consideráveis de CPK. Os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente a ocorrência inesperada de dor muscular, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular, particularmente se for acompanhada de mal-estar ou febre. O tratamento com atorvastatina cálcica deve ser descontinuado no caso de ocorrência de níveis consideravelmente elevados de CPK ou se diagnose ou suspeita de miopatia. O risco de miopatia durante o tratamento com fármacos desta classe é aumentado com a administração concomitante de ciclosporina, fibratos, eritromicina, niacina, antifúngicos azólicos, colchicina, telaprevir, bocepravir, ou a combinação de tipranavir/ritonavir. Muitos destes fármacos inibem o metabolismo do citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) e/ou o transporte do fármaco. A CYP3A4 é a principal isoenzima hepática conhecida por estar envolvida na biotransformação da atorvastatina cálcica. Os médicos que considerarem o tratamento concomitante de atorvastatina cálcica e fibratos, eritromicina, medicamentos imunossupressores, antifúngicos azólicos ou niacina em doses que alteram o perfil lipídico, devem avaliar cuidadosamente os potenciais benefícios e riscos e devem monitorar cuidadosamente os pacientes para qualquer sinal e sintoma de dor muscular, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular, particularmente durante os meses iniciais de tratamento e durante qualquer período de aumento de dose de um dos medicamentos. Por isso, doses de atorvastatina cálcica menores (inicial e de manutenção) também devem ser consideradas quando a atorvastatina cálcica é coadministrada com os medicamentos citados. Suspensões temporárias de atorvastatina cálcica podem ser apropriadas durante a terapia com ácido fusídico (vide item 6. Interações Medicamentosas). Determinações periódicas de creatina fosfoquinase (CPK) podem ser consideradas em tais situações, mas não há qualquer garantia de que tal monitoração irá prevenir a ocorrência de miopatia grave. A atorvastatina cálcica pode causar elevação dos níveis de creatina fosfoquinase (vide item 9. Reações Adversas).

Assim como ocorre com outros fármacos dessa classe, foram relatados raros casos de rabdomiólise acompanhada de insuficiência renal aguda decorrente de mioglobinúria. Histórico de comprometimento renal pode ser fator de risco para desenvolver rabdomiólise. Os efeitos musculoesqueléticos de tais pacientes devem ser monitorados frequentemente. O tratamento com atorvastatina cálcica deve ser interrompido temporariamente ou descontinuado em qualquer paciente com uma condição grave e aguda sugestiva de miopatia ou com um fator de risco que o predisponha ao desenvolvimento de insuficiência renal decorrente de rabdomiólise (por exemplo, infecção aguda grave, hipotensão, cirurgia de grande porte, politraumatismos, distúrbios metabólicos, endócrinos e eletrolíticos graves e convulsões não controladas).

**AVC Hemorrágico:** uma análise *post-hoc* de um estudo clínico com 4.731 pacientes sem DAC que tiveram AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) no período de 6 meses e foram iniciados com atorvastatina cálcica 80 mg, apresentaram uma incidência maior de AVC hemorrágico no grupo com atorvastatina cálcica 80 mg comparado ao grupo com placebo (55 da atorvastatina cálcica vs. 33 do placebo). Pacientes com AVC hemorrágico prévio parecem apresentar um risco maior para AVC hemorrágico recorrente (7 de atorvastatina cálcica vs. 2 de placebo). Entretanto, em pacientes tratados com atorvastatina cálcica 80 mg ocorreram poucos eventos de AVC de qualquer tipo (265 vs. 311) e poucos eventos de DAC (123 vs. 204) (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas – AVC recorrente).

**Função endócrina:** aumentos nos níveis de hemoglobina A1c (HbA1c) e glicose sérica em jejum foram relatados com inibidores de 3- hidroximetilglutaryl-coenzima A (HMG-CoA) redutase, incluindo a atorvastatina cálcica. O risco de hiperglicemia, entretanto, é compensado positivamente pela redução no risco vascular com estatinas.

**Período fértil, gravidez e lactação:** atorvastatina cálcica é contraindicada durante a gravidez. Mulheres em idade fértil devem utilizar medidas contraceptivas eficazes. Atorvastatina cálcica deve ser administrada a mulheres em idade fértil somente quando a gravidez se verificar altamente improvável e desde que estas pacientes tenham sido informadas dos potenciais riscos ao feto. Atorvastatina cálcica é contraindicada durante a lactação. Não se sabe se a atorvastatina cálcica é excretada no leite materno. Devido ao potencial de ocorrência de reações adversas em lactentes, mulheres utilizando atorvastatina cálcica não devem amamentar.

**Uso em Crianças:** a segurança e eficácia em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foram avaliadas em um estudo clínico controlado de 6 meses de duração em meninas pós-menarca e meninos, com idade variando entre 10 e 17 anos. Os pacientes tratados com atorvastatina cálcica apresentaram um perfil de eventos adversos similar àqueles observados em indivíduos do grupo placebo. Os eventos adversos mais comumente observados nos 2 grupos, independente da avaliação de causalidade, foram as infecções. **Não foram estudadas doses superiores a 20 mg nesta população de pacientes.** Neste estudo controlado limitado não houve efeito detectável no crescimento ou maturação sexual em rapazes ou no prolongamento do ciclo menstrual das adolescentes. As adolescentes devem ser aconselhadas sobre os métodos contraceptivos apropriados enquanto estiverem submetidas à terapia com atorvastatina cálcica (vide itens 4. Contraindicações e 5. Advertências e Precauções). **Atorvastatina cálcica não foi avaliada em estudos clínicos controlados envolvendo pacientes pré-adolescentes ou pacientes com idade inferior a 10 anos de idade.** A eficácia clínica foi avaliada com doses de até 80 mg/dia durante 1 ano em um estudo não controlado em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, incluindo 8 pacientes pediátricos.

**Efeitos na Habilidade de Dirigir ou Operar Máquinas:** Não há evidências de que atorvastatina cálcica possa afetar a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.

**Atenção:** Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O risco de miopatia durante o tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase se apresenta aumentado com a administração concomitante de ciclosporina, fibratos, niacina em doses que alteram o perfil lipídico ou inibidores do citocromo P450 3A4, (por exemplo, eritromicina e antifúngicos azólicos) (vide a seguir e nos itens 8. Posologia e Modo de Usar: Uso combinado com outros medicamentos e 5. Advertências e Precauções: Efeitos na Musculatura Esquelética).

### Inibidores do CYP 3A4

A atorvastatina é metabolizada pelo CYP 3A4. A administração concomitante de atorvastatina com inibidores do citocromo P450 3A4 pode levar a aumentos na concentração plasmática de atorvastatina. A extensão da interação e potencialização dos efeitos dependem da variabilidade dos efeitos sobre o CYP 3A4.

- **Inibidores do transportador OATP1B1:** a atorvastatina e os metabólitos de atorvastatina são substratos do transportador ânion orgânico-transporte polipéptico 1B1 (OATP1B1). Os inibidores de OATP1B1 (por exemplo, ciclosporina) podem aumentar a biodisponibilidade da atorvastatina. A coadministração de atorvastatina 10 mg e ciclosporina 5,2 mg/kg/dia resultou em aumento na exposição de atorvastatina (razão da AUC: 8,7, vide também item 8. Posologia e Modo de Usar - Uso combinado com outros medicamentos e item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

- **eritromicina/claritromicina:** a coadministração de atorvastatina com eritromicina (500 mg, quatro vezes ao dia ou a cada 6 horas) ou claritromicina (500 mg, duas vezes ao dia ou a cada 12 horas), inibidores conhecidos do CYP 3A4, foi associada a concentrações plasmáticas mais elevadas da atorvastatina (vide item 5. Advertências e Precauções: Efeitos na Musculatura Esquelética e item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

- **Inibidores da protease:** a coadministração de atorvastatina e inibidores da protease, inibidores conhecidos do CYP 3A4, foi associada ao aumento nas concentrações plasmáticas de atorvastatina (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

- **cloridrato de diltiazem:** a coadministração de atorvastatina (40 mg) com diltiazem (240 mg) foi associado com concentrações plasmáticas maiores de atorvastatina (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

- **cimetidina:** um estudo de interação de atorvastatina com cimetidina foi realizado e não foi observada interação clinicamente significativa (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

- **itraconazol:** a administração concomitante de atorvastatina (20 mg a 40 mg) com itraconazol (200 mg) foi associada ao aumento na AUC de atorvastatina (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

- **Suco de grapefruit:** contém 1 ou mais componentes que inibem a CYP 3A4 e pode aumentar as concentrações plasmáticas de atorvastatina, especialmente com consumo excessivo de suco de grapefruit (> 1,2 litros por dia) (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

### Indutores do CYP 3A4

A administração concomitante de atorvastatina com indutores do CYP 3A4 (por ex., efavirenz, rifampicina) pode levar a reduções variáveis nas concentrações plasmáticas de atorvastatina. Devido ao mecanismo de interação dupla de rifampicina, (indução e inibição do CYP 3A4 de hepatócito transportador de captação OATP1B1), é recomendada a coadministração simultânea de atorvastatina com rifampicina, visto que o atraso na

administração de atorvastatina após administração de rifampicina tem sido associada com uma redução significativa nas concentrações plasmáticas de atorvastatina (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

- **Antiácidos:** a coadministração de atorvastatina com um antiácido na forma de suspensão oral contendo hidróxido de magnésio e de alumínio provocou uma diminuição nas concentrações plasmáticas de atorvastatina (proporção da AUC: 0,66); entretanto, a redução no LDL-C não apresentou alterações.
- **antipirina:** uma vez que a atorvastatina não afeta a farmacocinética da antipirina, não são esperadas interações com outros fármacos metabolizados através das mesmas isoenzimas.
- **colestipol:** as concentrações plasmáticas de atorvastatina foram menores (proporção da concentração: 0,74) quando o colestipol foi administrado com atorvastatina. Entretanto, os efeitos nos lípidos foram maiores quando a atorvastatina e colestipol foram coadministrados em comparação à administração isolada de qualquer um dos fármacos.
- **digoxina:** quando foram coadministradas doses múltiplas de digoxina e atorvastatina 10 mg, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio não foram afetadas. Entretanto, as concentrações de digoxina aumentaram (proporção da AUC: 1,15) após a administração diária de digoxina com atorvastatina 80 mg. Pacientes utilizando digoxina devem ser monitorados adequadamente.
- **azitromicina:** a coadministração de atorvastatina (10 mg, 1 vez ao dia) com azitromicina (500 mg, 1 vez ao dia) não alterou as concentrações plasmáticas da atorvastatina.
- **Contraceptivos orais:** a coadministração de atorvastatina com um contraceptivo oral contendo noretindrona e etinilestradiol aumentou a área de concentração *versus* os valores da curva do tempo (AUC) da noretindrona (proporção da AUC: 1,28) e do etinilestradiol (proporção da AUC: 1,19). Estas elevações devem ser consideradas na escolha do contraceptivo oral em mulheres utilizando atorvastatina.
- **varfarina:** foi realizado um estudo de interação de atorvastatina com varfarina e não foi observada qualquer interação clinicamente significante.
- **colchicina:** embora os estudos de interação com atorvastatina e colchicina não tenham sido realizados, casos de miopatia têm sido relatados onde atorvastatina foi coadministrada com colchicina e cautela deve ser exercida ao prescrever atorvastatina com colchicina.
- **anlodipino:** num estudo de interação medicamentosa em pacientes saudáveis, a coadministração de atorvastatina 80 mg com anlodipino 10 mg resultou em um aumento na exposição de atorvastatina (proporção da AUC: 1,18) que não foi clinicamente significativa.
- **ácido fusídico:** embora estudos de interação com atorvastatina e ácido fusídico não tenham sido realizados, existe um risco aumentado de rabdomiólise em pacientes recebendo uma combinação de estatinas, incluindo a atorvastatina, e ácido fusídico. O mecanismo desta interação não é conhecido. Em pacientes em que a utilização de ácido fusídico sistêmico é considerada essencial, o tratamento com estatinas deve ser descontinuado durante toda a duração do tratamento com o ácido fusídico. A terapia com estatina pode ser reintroduzida sete dias após a última dose de ácido fusídico. Em circunstâncias excepcionais, onde o uso prolongado de ácido fusídico sistêmico é necessário, por exemplo, para o tratamento de infecções graves, a necessidade de coadministração de atorvastatina e ácido fusídico somente deve ser considerada em uma análise caso a caso e sob rigorosa supervisão médica. O paciente deve ser aconselhado a procurar imediatamente o médico se sentir quaisquer sintomas de fraqueza muscular, dor ou sensibilidade.
- **Outros tratamentos concomitantes:** em estudos clínicos, a atorvastatina foi utilizada concomitantemente com agentes anti-hipertensivos e terapia de reposição de estrógenos sem evidências de interações adversas clinicamente significantes. Estudos de interação com agentes específicos não foram realizados.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Atorvastatina cálcica deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegida da luz e umidade.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Características do produto:

Atorvastatina cálcica 10 mg, 20 mg e 40 mg: comprimido bicôncavo, circular, branco e liso.

Atorvastatina cálcica e 80 mg: comprimido oblongo, bicôncavo, branco e liso.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Geral:** Antes de ser instituída a terapia com atorvastatina cálcica deve ser realizada uma tentativa de controlar a hipercolesterolemia com dieta apropriada, exercícios e redução de peso em pacientes obesos, e tratar outros problemas médicos subjacentes. O paciente deve continuar com a dieta padrão para redução do colesterol durante o tratamento com Atorvastatina cálcica. A dose pode variar de 10 mg a 80 mg, em dose única diária. As doses podem ser administradas a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos. As doses, inicial e de manutenção, devem ser individualizadas de acordo com os níveis basais de LDL-C, a meta do tratamento e a resposta do paciente. Após o início do tratamento e/ou durante o ajuste de dose de atorvastatina, os níveis lipídicos devem ser analisados dentro de 2 a 4 semanas, e a dose deve ser ajustada adequadamente.

**Hipercolesterolemia Primária e Hiperlipidemia Combinada (Mista):** A maioria dos pacientes é controlada com 10 mg de atorvastatina em dose única diária. A resposta terapêutica é evidente dentro de 2 semanas, e a resposta máxima é geralmente atingida em 4 semanas. A resposta é mantida durante tratamento crônico. **Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica:** em um estudo de uso compassivo em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, a maioria dos pacientes respondeu a 80 mg de atorvastatina com uma redução maior que 15% no LDL-C (18% – 45%).

**Uso em Crianças (idade entre 10 e 17 anos) com Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica:** Para pacientes com 10 anos ou mais, a dose inicial recomendada de Atorvastatina cálcica é de 10 mg/dia; a dose máxima recomendada é de 20 mg/dia (não foram estudadas doses superiores a 20 mg nesta população de pacientes). As doses devem ser individualizadas de acordo com a meta recomendada para a terapia (vide itens 1. Indicações e 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas). Os ajustes devem ser feitos em intervalos de 4 semanas ou mais.

**Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática:** Vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções.

**Uso em Pacientes com Insuficiência Renal:** A insuficiência renal não apresenta influência nas concentrações plasmáticas ou na redução de LDL-C com Atorvastatina cálcica. Portanto, o ajuste de dose não é necessário (vide item 5. Advertências e Precauções).

**Uso em Idosos:** Não foram observadas diferenças entre pacientes idosos e a população em geral com relação à segurança, eficácia ou alcance do objetivo do tratamento de lipídeos (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas: Populações Especiais).

**Uso combinado com outros medicamentos:** quando a coadministração de atorvastatina e ciclosporina, telaprevir ou a combinação de tipranavir/ritonavir é necessária, a dose de atorvastatina não deve exceder 10 mg. Foram observadas interações medicamentosas farmacocinéticas que resultaram no aumento sistêmico de Atorvastatina cálcica com inibidores de vírus da imunodeficiência humana (HIV) protease (lopinavir com ritonavir, saquinavir com ritonavir, darunavir com ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir mais ritonavir e nelfinavir), inibidores da hepatite C protease (boceprevir), claritromicina e itraconazol. Deve-se ter precaução na coadministração de atorvastatina e estes medicamentos, e é recomendada avaliação clínica apropriada para garantir que a menor dose necessária de atorvastatina seja empregada (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos na musculatura esquelética e item 6. Interações Medicamentosas).

#### **Dose Omitida**

Caso o paciente esqueça-se de tomar Atorvastatina cálcica no horário estabelecido, deve tomá-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e tomar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Atorvastatina cálcica é geralmente bem tolerada. As reações adversas foram geralmente de natureza leve e transitória. Um banco de dados de 16.066 pacientes dos estudos de atorvastatina cálcica placebo-controlados (8.755 atorvastatina cálcica *versus* 7.311 placebo) tratados por um período médio de 53 semanas, descontinuaram devido a eventos adversos 5,2% de pacientes recebendo atorvastatina cálcica e 4,0% dos pacientes recebendo placebo. Os efeitos adversos mais frequentes ( $\geq 1\%$ ) que podem ser associados ao tratamento com atorvastatina cálcica, em pacientes participando de estudos clínicos placebo-controlados incluem:

**Reação comum ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ):**

**Infecções e infestações:** nasofaringite.

**Distúrbios do metabolismo e nutricional:** hiperglicemia.

**Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal:** dor faringolaríngea, epistaxe.

**Distúrbios gastrointestinais:** náusea, diarreia, dispepsia, flatulência.

**Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo:** artralgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, espasmos musculares, mialgia, edema articular.

**Laboratorial:** alterações nas funções hepáticas, aumento da creatina fosfoquinase sanguínea.

Os seguintes efeitos adversos adicionais foram relatados nos estudos placebo-controlados com atorvastatina cálcica:

**Distúrbios psiquiátricos:** pesadelo.

**Distúrbios dos olhos:** visão turva.

**Distúrbios do ouvido e labirinto:** tinnito.

**Distúrbios gastrointestinais:** desconforto abdominal, eructação.

**Distúrbios hepatobiliares:** hepatite e colestase.

**Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:** urticária.

**Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo:** fadiga muscular, cervicalgia.

**Distúrbio gerais e condição do local de administração:** mal-estar, febre.

**Laboratorial:** células brancas positivas na urina.

Nem todos os efeitos listados acima tiveram, necessariamente, uma relação de causalidade associada ao tratamento com atorvastatina cálcica.

**Pacientes Pediátricos (idade entre 10 e 17 anos)**

Os pacientes tratados com atorvastatina cálcica tem um perfil de experiências adversas geralmente semelhante ao dos pacientes tratados com placebo, as experiências adversas mais comuns observadas em ambos os grupos, independentemente da avaliação de causalidade, foram as infecções.

**Experiência Pós-Comercialização**

Na experiência pós-comercialização de atorvastatina cálcica os seguintes efeitos indesejáveis adicionais foram relatados:

**Distúrbios hematológico e linfático:** trombocitopenia.

**Distúrbio do sistema imunológico:** reações alérgicas (incluindo anafilaxia).

**Lesão, envenenamento e complicações do procedimento:** ruptura do tendão.

**Distúrbios do metabolismo e nutricional:** aumento de peso.

**Distúrbios do sistema nervoso:** hipostesia, amnésia, tontura, disgeusia.

**Distúrbios gastrointestinais:** pancreatite.

**Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:** síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, angioedema, eritema multiforme, erupção cutânea bolhosa.

**Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo:** rabdomiólise, miopatia necrosante autoimune, miosite, dor nas costas.

**Distúrbios gerais e condição do local de administração:** dor no peito, edema periférico, fadiga.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.**

**Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

### **10. SUPERDOSE**

Não há tratamento específico para superdosagem com atorvastatina cálcica. No caso de superdosagem, o paciente deve receber tratamento sintomático e devem ser instituídas medidas de suporte, conforme a necessidade. Devido à alta ligação às proteínas plasmáticas, a hemodiálise não deve aumentar o *clearance* do medicamento significativamente.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**



Modelo de Bula  
PROFISSIONAL



**III- DIZERES LEGAIS**

Reg. MS nº. 1.0481.0107

Farm. Resp.: Larissa Pereira Cobra Sodré Picheli

CRF-MG - 16.100

**Fabricado por:**

**CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.**

Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 - Pouso Alegre/MG

CEP 37550-000 - CNPJ 02.814.497/0002-98

**Registrado por:**

**ONEFARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.**

Rua das Perobeiras, nº 1422 - CEP: 05.879-470

São Paulo – SP - CNPJ 48.113.906/0001-49

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor)

0800 704 46 47 [www.grupocimed.com.br](http://www.grupocimed.com.br)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**





Modelo de Bula

PROFISSIONAL

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações relacionadas
28/01/16	1208691/16-6	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/01/16	1208691/16-6	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/01/16	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Para quê este medicamento é indicado?</li> <li>. Como este medicamento funciona?</li> <li>. Quando não devo usar este medicamento?</li> <li>. O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</li> <li>. Como devo usar este medicamento?</li> <li>. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?</li> <li>. Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> <li>. o que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?</li> <li>. Indicações</li> <li>. Resultados de eficácia</li> <li>. Características farmacológicas</li> </ul>	VP/ VPS	10 MG COM REV CT STR AL X 07 10 MG COM REV CT STR AL X 10 10 MG COM REV CT STR AL X 20 10 MG COM REV CT STR AL X 30 10 MG COM REV CT STR AL X 60 10 MG COM REV CT STR AL X 90 (EMB HOSP) 10 MG COM REV CT STR AL X 200 (EMB HOSP) 10 MG COM REV CT STR AL X 500 (EMB HOSP)  20 MG COM REV CT STR AL X 07 20 MG COM REV CT STR AL X 10 20 MG COM REV CT STR AL X 20 20 MG COM REV CT STR AL X 30 20 MG COM REV CT STR AL X 60 20 MG COM REV CT STR AL X 90 (EMB HOSP) 20 MG COM REV CT STR AL X 200 (EMB HOSP) 20 MG COM REV CT STR AL X 500 (EMB HOSP)

## Modelo de Bula

### PROFISSIONAL

							<ul style="list-style-type: none"> <li>. Contra – indicações</li> <li>. Advertências e precauções</li> <li>. Interações medicamentosas</li> <li>. Cuidados de armazenamento do medicamento</li> <li>. Posologia e modo de usar</li> <li>. Reações adversas</li> <li>. Superdose</li> </ul>		<p>40 MG COM REV CT STR AL X 07 40 MG COM REV CT STR AL X 10 40 MG COM REV CT STR AL X 20 40 MG COM REV CT STR AL X 30 40 MG COM REV CT STR AL X 60 40 MG COM REV CT STR AL X 90 (EMB HOSP) 40 MG COM REV CT STR AL X 200 (EMB HOSP) 40 MG COM REV CT STR AL X 500 (EMB HOSP)</p> <p>80 MG COM REV CT STR AL X 07 80 MG COM REV CT STR AL X 10 80 MG COM REV CT STR AL X 20 80 MG COM REV CT STR AL X 30 80 MG COM REV CT STR AL X 60 80 MG COM REV CT STR AL X 90 (EMB HOSP) 80 MG COM REV CT STR AL X 200 (EMB HOSP) 80 MG COM REV CT STR AL X 500 (EMB HOSP)</p>
25/07/16	2114291/16-2	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/07/16	2114291/16-2	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/07/16	<p>Dizeres Legais</p> <p>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p>	VP/VPS	<p>10, 20, 40 ou 80 MG COM REV CT STR AL X 07, 10, 20, 30 ou 60</p> <p>10, 20, 40 ou 80 MG COM REV CT STR AL X 90, 200 ou 500 (EMB HOSP)</p>
27/01/16	---	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração	---	---	---	---	Dizeres Legais	VP/VPS	<p>10, 20, 40 ou 80 MG COM REV CT X 07, 10, 20, 30 ou 60</p> <p>10, 20, 40 ou 80 MG COM REV CT X 90, 200 ou 500 (EMB HOSP)</p>

		de Texto de Bula – RDC 60/12								
--	--	------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--