I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: atorvastatina cálcica

APRESENTAÇÕES

Atorvastatina cálcica 10 mg e 20 mg, em embalagens contendo 10, 20, 30, 60 e 90 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de atorvastatina cálcica 10 mg ou 20 mg contém atorvastatina cálcica equivalente a 10 mg e 20 mg de atorvastatina base, respectivamente.
Excipientes: carbonato de cálcio, celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, polissorbato 80, hiprolose, estearato de magnésio, corante branco Opadry® (hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e talco), emulsão simeticona (simeticona, estearato emulsificante, espessantes, ácido benzóico, ácido sórbico e água) e cera candelila.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Atorvastatina cálcica comprimidos revestidos é indicado como um adjunto à dieta para o tratamento de pacientes com níveis elevados de CT, LDL-C, apolipoproteína B e triglicérides, para aumentar os níveis de 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 disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III) que não respondem de forma adequada à dieta. Atorvastatina cálcica também é indicado para a redução do CT e do LDL-C 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 indicado 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.
Em pacientes com doença cardíaca coronariana clinicamente evidente, atorvastatina cálcica é indicado 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; angina.
Prevenção de Complicações Cardiovasculares: Em pacientes sem evidência clínica de doença cardiovascular e com ou sem dislipidemia, porém com múltiplos fatores de risco para doença coronariana como tabagismo, hipertensão, diabetes, baixo nível de HDL-C ou história familiar de doença coronariana precoce, atorvastatina cálcica está indicado para redução do risco de doença coronariana fatal e infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, procedimentos de revascularização e angina do peito.
Pacientes Pediátricos (10 a 17 anos): atorvastatina cálcica também é indicado 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 ≥ 190 mg/dL ou ≥ 160 mg/dL e houver um histórico familiar positivo para doença cardiovascular 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 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 (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 foram estatisticamente significantes (p=0,02).

No grupo da atorvastatina, o LDL-C foi reduzido para uma média de 78,9 mg/dL ± 30 quando comparado ao período basal (cujo valor foi de 150 mg/dL ± 28), e no grupo da pravastatina o LDL-C foi reduzido para uma média de 110 mg/dL ± 26 quando comparado ao período basal (cujo valor foi de 150 mg/dL ± 26, 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 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). O LDL-C médio foi de 73 mg/dL (1,9 mmol/L) durante o tratamento com atorvastatina e 129 mg/dL (3,3 mmol/L) durante o tratamento com placebo. O acompanhamento médio foi de 4,9 anos.

A atorvastatina 80 mg reduziu o risco de *endpoint* primário de AVC fatal e não fatal em 15% (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 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 80 mg reduziu a incidência de AVC isquêmico (218/2365, 9,2% *vs.* 274/2366, 11,6%, p=0,01) e aumentou a incidência de AVC hemorrágico (55/2365, 2,3% *vs.* 33/2366, 1,4%, p=0,02) comparado ao placebo. A incidência de AVC hemorrágico fatal foi similar entre os grupos (17 de atorvastatina *vs.* 18 de placebo). A redução do risco de eventos cardiovasculares com atorvastatina 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 *vs.* 2 de placebo), onde o número de eventos foi muito pequeno para discernir risco e benefício.

Em pacientes tratados com atorvastatina 80 mg houve poucos casos de AVC de qualquer tipo (265 de atorvastatina *vs.* 311 de placebo) e poucos eventos de DAC (123 de atorvastatina *vs.* 204 de placebo). A mortalidade total foi similar nos grupos de tratamento (216 de atorvastatina *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 e 17 anos (média de idade de 14,1 anos), com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou hipercolesterolemia grave, foram randomizados para atorvastatina (n=140) ou placebo (n=47) durante 26 semanas. Após esse período todos receberam atorvastatina durante 26 semanas. Os critérios para inclusão no estudo foram: um valor basal de LDL-C ≥ 190 mg/dL ou; um valor basal de LDL-C ≥ 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 comparado a 230,0 mg/dL (variando entre 160,0 e 324,5 mg/dL) no grupo do placebo. A dosagem de atorvastatina (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 que necessitaram de aumento de dose para 20 mg após 4 semanas durante a fase duplo-cega foi de 78 (55,7%).
A atorvastatina diminuiu significantemente os níveis plasmáticos de CT, LDL-C, triglicérides e apo B durante as 26 semanas da fase duplo-cega.
Mudança percentual média desde o valor basal ao *endpoint* na população com intenção de tratamento - meninos e meninas adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou hipercolesterolemia grave (placebo n=47 vs. atorvastatina n=140): CT = -1,5% *vs*. -31,4%. LDL-C = -0,4% *vs*. -39,6%. HDL-C = -1,9% *vs*. 2,8%. Triglicérides = 1,0% *vs.* -12,0%. Apo B 0,7% *vs*. -34,0%.
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 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 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 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 atorvastatina 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.
A atorvastatina é eficaz em uma grande variedade de pacientes com hipercolesterolemia, em pacientes com ou sem hipertrigliceridemia, em pessoas de ambos os sexos e idosos. 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 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 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 (25º e 75º percentil) do valor basal de HDL-C para atorvastatina 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 em 64 pacientes com hipertrigliceridemia isolada tratados em vários estudos clínicos está na tabela 1. Para os pacientes tratados com atorvastatina, 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 10 mg (N=37)**	**atorvastatina 20 mg (N=13)**	**atorvastatina 80 mg (N=14)**
Triglicérides	-12,4 (-36,6; 82,7)	-41,0 (-76,2; 49,4)	-38,7 (-62,7; 29,5)	-51,8 (-82,8; 41,3)
CT	-2,3 (-15,5; 24,4)	-28,2 (-44,9; -6,8)	-34,9 (-49,6; -15,2)	-44,4 (-63,5; -3,8)
LDL-C	3,6 (-31,3; 31,6)	-26,5 (-57,7; 9,8)	-30,4 (-53,9; 0,3)	-40,5 (-60,6; -13,8)

HDL-C	3,8 (-18,6; 13,4)	13,8 (-9,7; 61,5)	11,0 (-3,2; 25,2)	7,5 (-10,8; 37,2)
VLDL-C	-1,0 (-31,9; 53,2)	-48,8 (-85,8; 57,3)	-44,6 (-62,2; -10,8)	-62,0 (-88,2; 37,6)
Não HDL-C	-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)

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

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica: 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. 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 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 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; 147; 48 e 139 mg/dL, respectivamente, no grupo tratado com atorvastatina, e 135; 217; 46 e 187 mg/dL, respectivamente, no grupo utilizando placebo. A atorvastatina reduziu significantemente 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 significantemente em 26%. A atorvastatina 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.

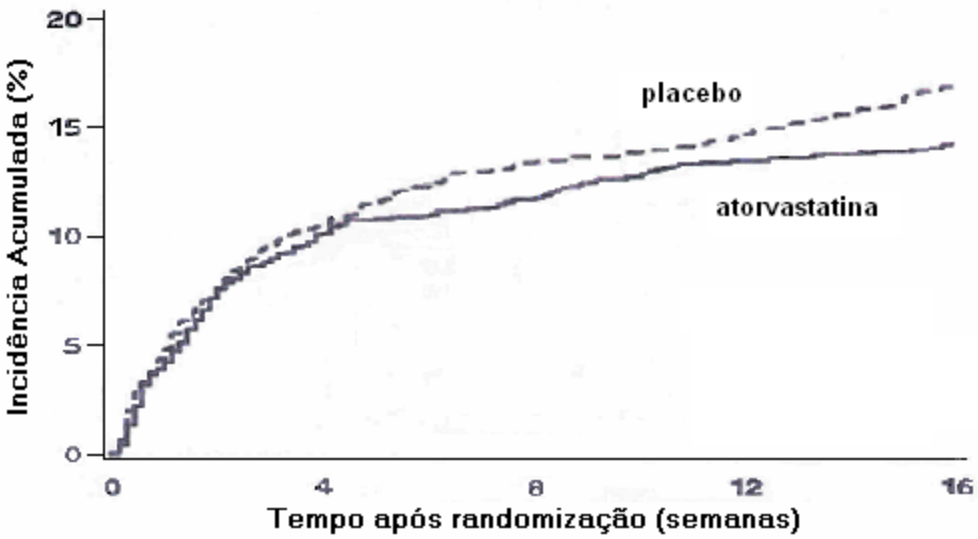

Figura 1. Tempo até o primeiro evento isquêmico ou morte.

Prevenção de Complicações Cardiovasculares: no estudo *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (*ASCOT-LLA*)*, o efeito da atorvastatina na doença coronária fatal e não fatal foi avaliada em 10305 pacientes hipertensos de 40 a 80 anos de idade (média 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. 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 10 mg/dia (n = 5168) ou placebo (n = 5137). Considerando que o resultado do tratamento com a atorvastatina 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.
A atorvastatina reduziu os índices relacionados aos seguintes eventos: Eventos coronarianos – redução de 36% (*vs.* placebo, p=0,0005); total de eventos cardiovasculares e procedimentos de revascularização – redução de 20% (*vs*. placebo, p=0,0008); total de eventos coronários – redução de 29% (*vs*. placebo, p=0,0006); AVC fatal e não fatal – redução de 26% (*vs.* placebo, p=0,0332). Embora a redução de AVC fatal e não fatal não tenha alcançado o nível de significância pré-definido (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 Diabetes (CARDS), o efeito da atorvastatina na doença cardiovascular fatal ou não fatal foi avaliada em 2838 pacientes com diabetes tipo 2, com idade entre 40 e 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 1 fator de risco cardiovascular. Neste estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, placebo-controlado, os pacientes foram tratados com atorvastatina 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 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 na redução dos riscos absoluto e relativo foi o seguinte: Principais eventos cardiovasculares – redução de 37% do risco relativo (vs. placebo, p=0,0010); IM (fatal e não fatal, IM silencioso) – redução de 42% do risco relativo (*vs*. placebo, p=0,0070); AVC (fatal e não fatal) – redução de 48% do risco relativo (*vs.* placebo, p=0,0163).

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 limítrofe (p = 0,0592).
A incidência geral dos eventos adversos ou eventos adversos sérios foi similar entre os grupos sob tratamento.
Doença cardíaca coronariana clinicamente evidente: 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% ≥ 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, 145, 128, 98 e 47 mg/dL durante o tratamento com 80 mg de atorvastatina cálcica e 99, 177, 152, 129 e 48 mg/dL durante o tratamento com 10 mg de atorvastatina cálcica.
O tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg/dia reduziu significativamente a taxa de eventos cardiovasculares importantes (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, ≥ 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)

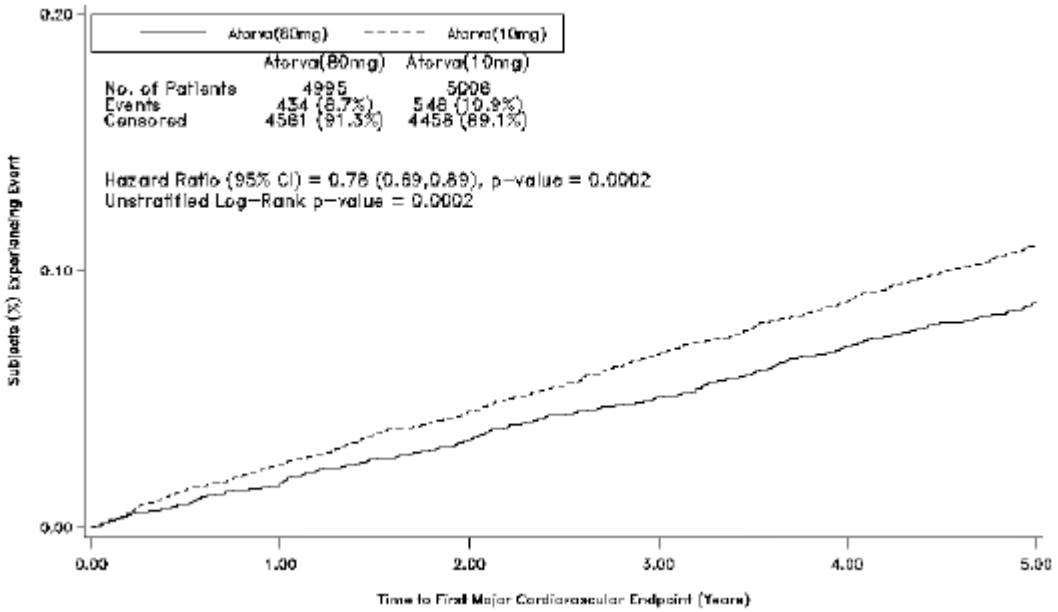

Tabela 3 – Visão Geral dos Resultados de Eficácia no Estudo TNT

Endpoint	**atorvastatina 10 mg (n = 5006)**		**atorvastatina 80 mg (n = 4995)**		**Razão de risco[a] (IC 95%)**
	n	(%)	n	(%)	

***ENDPOINT* primário**					
Primeiro *endpoint* cardiovascular importante	548	(10,9)	434	(8,7)	0,78 (0,69; 0,89)
Componentes do *Endpoint* Primário					
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)
ENDPOINT*S secundários					
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 CABG ou outro procedimento de revascularização coronariana[b]	904	(18,1)	667	(13,4)	0,72 (0,65; 0,80)
Primeiro *endpoint* documentado de angina[b]	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)
Componentes da mortalidade por todas as causas					
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 não cardiovasculares	9	(0,2)	15	(0,3)	1,67 (0,73; 3,82)

[a] atorvastatina 80 mg: atorvastatina 10 mg
[b] componente de outros *endpoints* secundários
* *endpoints* secundários não incluídos no *endpoint* primário
DCC=doença cardíaca coronariana; IC=intervalo de confiança; IM=infarto do miocárdio; ICC=insuficiência cardíaca congestiva; DVP=doença vascular periférica; CABG=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 *endpoint*s 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 à mortalidade 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 *Endpoint*s 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 20-40 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, 145, 115, 45 e 100 mg/dL durante o tratamento com 80 mg de atorvastatina cálcica e 105, 179, 142, 47 e 132 mg/dL durante o tratamento com 20-40 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 20-40 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 20-40 mg/dia. A proporção de pacientes com óbito cardiovascular ou não cardiovascular foi similar aos grupos recebendo atorvastatina cálcica 80 mg e sinvastatina 20-40 mg.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação: a atorvastatina, um agente hipolipemiante, é um inibidor seletivo e competitivo da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, a enzima limitante responsável pela conversão da HMG-CoA a mevalonato, um precursor dos esteróis, inclusive do 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 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 – 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 disbetalipoproteinemia, reduz a IDL-C (lipoproteína de densidade intermediária-colesterol).

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 – 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 gastrintestinal 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 Cmáx 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 Cmáx 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, de acordo com a ocorrência de elevadas concentrações plasmáticas de atorvastatina em humanos após coadministração com 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 significante nas concentrações plasmáticas da terfenadina, um composto predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 3A4. Portanto, é improvável que a atorvastatina altere significantemente 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 Cmáx e 30% para AUC) em indivíduos idosos sadios (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 1087 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 lípides. Crianças: estudos de farmacocinética em crianças não estão disponíveis. Sexo: as concentrações plasmáticas de atorvastatina em mulheres são diferentes das observadas nos homens (aproximadamente 20% mais altas para

Cmáx e 10% mais baixas para AUC). Entretanto, não houve diferenças clinicamente significativas do efeito nos lípides 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 Cmáx 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)	**Alteração na AUC[&]**	**Alteração na Cmáx[&]**
[#] ciclosporina 5,2 mg/kg/dia, dose estável	10 mg QD por 28 dias	↑ 7,7 vezes	↑ 9,7 vezes
[#] tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dias	10 mg, SD	↑ 8,4 vezes	↑ 7,6 vezes
[#] telaprevir 750 mg q8h, 10 dias	20 mg, SD	↑ 6,9 vezes	↑ 9,6 vezes
* boceprevir 800 mg TID, 7 dias	40 mg SD	↑ 2,30 vezes	↑ 2,66 vezes
[#] lopinavir 400 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 dias	20 mg QD por 4 dias	↑ 5,9 vezes	↑ 4,7 vezes
[#,‡] saquinavir 400 mg BID/ ritonavir 400 mg BID, 15 dias	40 mg QD por 4 dias	↑ 2,9 vezes	↑ 3,3 vezes
[#] claritromicina 500 mg BID, 9 dias	80 mg QD por 8 dias	↑ 3,4 vezes	↑ 4,4 vezes
[#] darunavir 300 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 9 dias	10 mg QD por 4 dias	↑ 2,4 vezes	↑ 1,3 vezes
[#] itraconazol 200 mg QD, 4 dias	40 mg, SD	↑ 2,3 vezes	↑ 0,2 vez
[#] fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dias	10 mg QD por 4 dias	↑ 1,5 vezes	↑ 1,8 vezes
[#] fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dias	10 mg QD por 4 dias	↑ 1,3 vezes	↑ 3,0 vezes
[#] nelfinavir 1250 mg BID, 14 dias	10 mg QD por 28 dias	↑ 0,74 vez	↑ 1,2 vezes
[#] suco de *Grapefruit*, 240 mL QD*	40 mg, SD	↑ 0,37 vez	↑ 0,16 vez
diltiazem 240 mg QD, 28 dias	40 mg, SD	↑ 0,51 vezes	0 vez
eritromicina 500 mg QID, 7 dias	10 mg, SD	↑ 0,33 vezes	↑ 0,38 vezes
anlodipino 10 mg, dose única	80 mg, SD	↑ 0,15 vez	↓ 0,12 vezes
cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg QD por 2 semanas	↓ 0,001 vezes	↓ 0,11 vezes
colestipol 10 mg BID, 28 semanas	40 mg QD por 28 semanas	Não determinado	↓ 0,26 vezes**
Maalox TC® 30 mL QD, 17 dias	10 mg QD por 15 dias	↓ 0,33 vez	↓ 0,34 vez
efavirenz 600 mg QD, 14 dias	10 mg por 3 dias	↓ 0,41 vez	↓ 0,01 vez

Medicamento coadministrado e regime de dose	**atorvastatina**		
# rifampicina 600 mg QD, 7 dias (coadministrado) †	40 mg SD	↑ 0,30 vez	↓ 1,72 vezes
# rifampicina 600 mg QD, 5 dias (doses separadas) †	40 mg SD	↓ 0,80 vez	↓ 0,40 vez
# gemfibrozila 600 mg BID, 7 dias	40 mg SD	↑ 0,35 vez	↓ 0,004 vez
# fenofibrato 160 mg QD, 7 dias	40 mg SD	↑ 0,03 vez	↑ 0,02 vez

QD = 1 vez ao dia; BID = 2 vezes ao dia; TID = 3 vezes ao dia; SD = dose única.
& alteração do número de "vezes" = alteração da razão [(I-B)/B], onde I = valor da farmacocinética durante a fase de interação, e B = valor da farmacocinética durante o período basal.
# vide itens 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas, para significância clínica.
* Aumentos elevados na AUC (até 1,5 vezes) e/ou Cmáx (até 0,71 vez) foram relatados com o consumo excessivo de suco de *Grapefruit* (≥ 750 mL – 1,2 litro/dia).
** 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, porque a 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.

Tabela 5 – Efeito da atorvastatina na farmacocinética de medicamentos coadministrados

atorvastatina	**Medicamento coadministrado e regime de dose**		
	Medicamento/Dose (mg)	**Alteração na AUC&**	**Alteração na Cmáx&**
80 mg QD por 15 dias	antipirina, 600 mg SD	↑ 0,03 vez	↓ 0,11 vez
80 mg QD por 14 dias	#digoxina 0,25mg QD, 20 dias	↑ 0,15 vez	↑ 0,20 vez
40 mg QD por 22 dias	contraceptivo oral QD, 2 meses - noretindrona 1 mg -etinilestradiol 35 µg	 ↑ 0,28 vez ↑ 0,19 vez	 ↑ 0,23 vez ↑ 0,30 vez
10 mg, SD	tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dias	Sem alteração	Sem alteração
10 mg QD, por 4 dias	fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dias	↓ 0,27 vez	↓ 0,18 vez
10 mg QD por 4 dias	fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dias	Sem alteração	Sem alteração

QD = 1 vez ao dia; SD = dose única
&alteração = razão de alteração [(I-B)/B], onde I = valor da farmacocinética durante a fase de interação, e B = valor da farmacocinética durante a fase basal
vide item 6. Interações Medicamentosas, para significância clínica

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 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, 40 ou 120 mg/kg por 2 anos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Atorvastatina cálcica é contraindicado 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; **durante a gravidez ou lactação ou a mulheres em idade fértil que não estejam utilizando medidas contraceptivas eficazes**. Atorvastatina cálcica deve ser administrado 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 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 lípides da mesma classe, elevações moderadas (> 3 vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas foram relatadas após tratamento com atorvastatina. A função hepática foi monitorada tanto durante estudos clínicos de atorvastatina pré-comercialização quanto em estudos pós-comercialização, administrando-se as doses de 10, 20, 40 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 nestes estudos clínicos. As incidências dessas anormalidades foram de 0,2%, 0,2%, 0,6% e 2,3% para doses de 10, 20, 40 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 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 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 (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 (≥ 3 vezes o limite superior da normalidade [LSN] duas vezes dentro de 4-10 dias) ocorreram em 62 (1,3%) indivíduos recebendo atorvastatina 80 mg e em nove (0,2%) indivíduos recebendo atorvastatina 10 mg. Elevações na creatina quinase (≥10 vezes o LSN) foram de modo geral baixas, porém mais altas no grupo de tratamento recebendo a dose alta de atorvastatina (13; 0,3%) comparado ao grupo recebendo a dose baixa de atorvastatina (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 (TGO e TGP) 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 pode causar elevação dos níveis de transaminases (vide item 9. Reações Adversas). A atorvastatina 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 (vide item 4. Contraindicações).

Efeitos na Musculatura Esquelética: mialgia foi relatada em pacientes tratados com atorvastatina (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 considerada em qualquer paciente com mialgias difusas, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular e/ou elevações consideráveis de CPK. Os pacientes devem ser informados 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 de 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 e/ou o transporte do fármaco. A CYP3A4 é a principal isoenzima hepática conhecida por estar envolvida na biotransformação da atorvastatina. Os médicos que considerarem o tratamento concomitante de atorvastatina 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 menores (inicial e de manutenção) também devem ser consideradas quando a atorvastatina é coadministrada com os medicamentos citados. Suspensões temporárias de atorvastatina 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 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 músculo-esqueléticos 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 que apresente 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 4731 pacientes sem DAC que tiveram AVC ou AIT no período de 6 meses e foram iniciados com atorvastatina 80 mg, apresentaram uma incidência maior de AVC hemorrágico no grupo com atorvastatina 80 mg comparado ao grupo com placebo (55 da atorvastatina *vs.* 33 do placebo). Pacientes com AVC hemorrágico prévio parecem apresentar um risco maior para AVC hemorrágico recorrente (7 de atorvastatina *vs.* 2 de placebo). Entretanto, em pacientes tratados com atorvastina 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).

Função endócrina: aumentos nos níveis de HbA1c e glicose sérica em jejum foram relatados com inibidores de HMG-CoA redutase, incluindo a atorvastatina. O risco de hiperglicemia, entretanto, é compensado positivamente pela redução no risco vascular com estatinas.

Uso durante a Gravidez e a Lactação: atorvastatina cálcica é contraindicado durante a gravidez. Mulheres em idade fértil devem utilizar medidas contraceptivas eficazes. Atorvastatina cálcica deve ser administrado 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 contraindicado durante a lactação. Não se sabe se a atorvastatina 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 avaliado 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.

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 e 5. Advertências e Precauções).

Inibidores do citocromo P450 3A4: a atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4. 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 citocromo P450 3A4: inibidores do transportador OATP1B1: a atorvastatina e os metabólitos de atorvastatina são substratos do transportador 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 de 7,7 vezes na exposição de atorvastatina (vide 8. Posologia e Modo de Usar); eritromicina/claritromicina: a coadministração de atorvastatina e eritromicina (500 mg, a cada 6 horas) ou claritromicina (500 mg, a cada 12 horas), inibidores conhecidos do citocromo P450 3A4, foi associada a concentrações plasmáticas mais elevadas da atorvastatina (vide item 5. Advertências e Precauções); inibidores da protease: a coadministração de atorvastatina e inibidores da protease, inibidores conhecidos do citocromo P450 3A4, foi associada ao aumento nas concentrações plasmáticas de atorvastatina (veja seção: Propriedades Farmacocinéticas); cloridrato de diltiazem: a coadministração de atorvastatina (40 mg) com diltiazem (240 mg) foi associado com concentrações plasmáticas maiores de atorvastatina; cimetidina: um estudo de interação de atorvastatina com cimetidina foi realizado e não foi observada interação clinicamente significativa; itraconazol: a coadministração de atorvastatina (20 a 40 mg) e itraconazol (200 mg) foi associada ao aumento na AUC de atorvastatina; 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).

Indutores do citocromo P450 3A: a administração concomitante de atorvastatina com indutores do citocromo P450 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 citocromo P450 3A4 de hepatócito transportador de captação OATP1B1), é recomendada a coadministração de atorvastatina com rifampicina, porque a administração de atorvastatina após administração de rifamcipina foi associada com uma redução significativa das concentrações plasmáticas de atorvastatina.

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 de aproximadamente 35%; 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 (aproximadamente 25%) quando o colestipol foi administrado com atorvastatina. Entretanto, os efeitos nos lípides 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 em aproximadamente 20% 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) e azitromicina (500 mg, 1 vez ao dia) não alterou as concentrações plasmáticas da atorvastatina. **contraceptivos orais:** a coadministração com um contraceptivo oral contendo noretindrona e etinilestradiol aumentou os valores de AUC da noretindrona e do etinilestradiol em aproximadamente 30% e 20%. 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 e anlodipino 10 mg resultou em um aumento de 18% na exposição de atorvastina que não foi clinicamente significativa. **ácido fusídico:** embora os estudos de interação entre atorvastatina e ácido fusídico não tenham sido conduzidos, problemas musculares graves, como rabdomiólise, foram relatados na experiência pós-comercialização com esta combinação. Os pacientes devem ser monitorados frequentemente e a suspensão temporária do tratamento com atorvastatina pode ser apropriada. **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 de 10 mg e 20 mg deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características do produto:
Atorvastatina cálcica de 10 mg: comprimido revestido elíptico de coloração branca com "10" gravado em um lado e "PD 155" do outro lado.

Atorvastatina cálcica de 20 mg: comprimido revestido elíptico de coloração branca com "20" gravado em um lado e "PD 156" do outro lado.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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 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.
Uso em Pacientes com 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.
Uso em Pacientes com Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica: Adultos: 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: 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). Os ajustes devem ser feitos em intervalos de 4 semanas ou mais.
Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática: Vide itens 4. Contraindicações e 5. Advertências e Precauções.
Uso em Pacientes com Insuficiência Renal: A insuficiência renal não apresenta influência nas concentrações plasmáticas da atorvastatina ou na redução de LDL-C com atorvastatina. 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 lípides (vide item 3. Características Farmacológicas).

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 (vide itens 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas).
Foram observadas interações medicamentosas farmacocinéticas que resultaram no aumento sistêmico de atorvastatina com inibidores de HIV protease (lopinavir com ritonavir, saquinavir com ritonavir, darunavir com ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir mais ritonavir e nelfinavir), inibidores da hepatite C protease (bocepravir), 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 (ver item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **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 ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Atorvastatina cálcica é geralmente bem tolerado. As reações adversas foram geralmente de natureza leve e transitória. Um banco de dados de 16.066 pacientes dos estudos de atorvastatina placebo-controlados (8755 atorvastatina cálcica *versus* 7311 placebo) tratados por um período médio de 53 semanas, descontinuaram devido a eventos adversos 5,2% de pacientes recebendo atorvastatina e 4,0% dos pacientes recebendo placebo.
Os efeitos adversos mais frequentes (1% ou mais) que podem ser associados ao tratamento com atorvastatina, em pacientes participando de estudos clínicos placebo-controlados incluem:
Reação comum (> 1/100 e < 1/10):
Infecções e infestações: nasofaringite.
Metabólico e Nutricional: hiperglicemia.
Respiratório, torácico e mediastinal: dor faringolaríngea, epistaxe.
Gastrintestinal: náusea, diarreia, dispepsia, flatulência.
Músculo-esquelético e tecido conjuntivo: artralgia, dor nas extremidades, dor músculo-esquelética, 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:

Psiquiátrico: pesadelo.
Olhos: visão turva.
Ouvido e labirinto: tinido.
Gastrintestinal: desconforto abdominal, eructação.
Hepatobiliares: hepatite e colestase.
Pele e tecido subcutâneo: urticária.
Músculo-esquelético e tecido conjuntivo: fadiga muscular, cervicalgia.
Geral: 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.

Pacientes Pediátricos (idade entre 10 e 17 anos)

Em um estudo clínico controlado de 26 semanas, com meninas pós-menarca e meninos (n=140), o perfil de segurança e tolerabilidade de atorvastatina cálcica de 10 a 20 mg/dia foi, de modo geral, semelhante ao do placebo (vide item 5. Advertências e Precauções). Os eventos adversos mais comuns observados nos 2 grupos, independente da avaliação de causalidade, foram as infecções.

Experiência Pós-Comercialização

Na experiência pós-comercialização de atorvastatina cálcica os seguintes efeitos indesejáveis adicionais foram relatados:
Hematológico e linfático: trombocitopenia.
Imunológico: reações alérgicas (incluindo anafilaxia).
Lesão, envenenamento e complicações do procedimento: ruptura do tendão.
Metabólico e Nutricional: aumento de peso.
Sistema nervoso: hipoestesia, amnésia, tontura, disgeusia.
Gastrintestinal: pancreatite.
Pele e tecido subcutâneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, erupção cutânea bolhosa.
Músculo-esquelético e tecido conjuntivo: rabdomiólise, miopatia necrosante autoimune, dor nas costas.
Geral: dor no peito, edema periférico, fadiga.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no País e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.
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.

III-DIZERES LEGAIS

M.S. 1.1063.0136

Responsável Técnico: Carlos Araújo da Costa - CRF-RJ 2809

Registrado e Distribuído por:
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ/FARMANGUINHOS
Av. Brasil, 4365 - Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.781.055/0001-35
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Laboratórios Pfizer Ltda.
Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555
Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69
Indústria Brasileira

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CIDADÃO (SAC): 0800 024 1692
sac@far.fiocruz.br

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi atualizada conforme a Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 25/06/2014.