



LÍPITOR®
atorvastatina cálcica

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome: Lípitor®

Nome genérico: atorvastatina cálcica

Forma farmacêutica e apresentações:

Lípitor® 10 mg em embalagens contendo 30 ou 90 comprimidos revestidos.
Lípitor® 20 mg em embalagens contendo 10, 30 ou 90 comprimidos revestidos.
Lípitor® 40 mg em embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos revestidos.
Lípitor® 80 mg em embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS DE IDADE

USO ORAL

Composição:

Cada comprimido revestido de Lípitor® contém atorvastatina cálcica equivalente a 10 mg, 20 mg e 40 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, ácido sórbico e água) e cera candelila.

Cada comprimido revestido de Lípitor® contém atorvastatina cálcica equivalente a 80 mg de atorvastatina base.

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) e emulsão simeticona (simeticona, estearato emulsificante, ácido sórbico e água).



PARTE II

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Lípitor® (atorvastatina cálcica) é indicado como adjunto à dieta para o tratamento de pacientes com níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B e triglicérides, para aumentar os níveis de HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária e hiperlipidemia combinada (mista), níveis elevados de triglicérides séricos e para pacientes com disbetalipoproteinemia que não respondem de forma adequada à dieta. Lípitor® também é indicado para a redução do colesterol total e do LDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, quando a resposta à dieta e outras medidas não-farmacológicas forem inadequadas.

Lípitor® é indicado na prevenção secundária (prevenção de recorrência de eventos cardiovasculares) após síndrome coronária aguda. Lípitor® também é indicado na prevenção de complicações cardiovasculares em pacientes sem evidência clínica de doença cardiovascular e com ou sem dislipidemia, mas que possuam múltiplos fatores de risco associados, como tabagismo, hipertensão, diabetes, HDL-colesterol baixo ou história familiar de doença cardíaca precoce.

Lípitor® também é indicado como um adjuvante à dieta de redução dos níveis de colesterol total, LDL-colesterol e apolipoproteína B em meninas pós-menarca e meninos entre 10 e 17 anos, com hipercolesterolemia familiar heterozigótica.

Lípitor® é indicado para reduzir o risco: de infarto do miocárdio não-fatal, de acidente vascular cerebral fatal e não-fatal, de procedimentos de revascularização, de hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva e de angina, em pacientes com doença cardíaca coronariana clinicamente evidente,

Lípitor® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pode ser perigoso para sua saúde.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez durante ou após o tratamento com Lípitor®.

Lípitor® não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Lípitor® pode ser administrado a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos.

Siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.



É muito importante informar ao seu médico caso esteja utilizando outros medicamentos antes do início ou durante o tratamento com Lípitor®.

Informe ao seu médico o aparecimento de qualquer reação desagradável durante o tratamento com Lípitor®, tais como: nasofaringite, hiperglicemia (aumento da taxa de açúcar no sangue), dor faringolaríngea (dor de garganta), epistaxe (sangramento nasal), gases (flatulência), indigestão gástrica (dispepsia), náuseas, artralgia (dor nas articulações), dor nas extremidades, dor musculoesquelética, espasmos musculares, dor muscular (mialgia), inchaço nas articulações e diarreia (vide “Reações Adversas”). Informe imediatamente ao seu médico a ocorrência inexplicável de dor muscular, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular de origem indeterminada, principalmente se acompanhadas de mal-estar ou febre.

Pacientes com derrame hemorrágico prévio parecem apresentar um risco maior para ter este evento novamente. Informe imediatamente seu médico se você já apresentou derrame hemorrágico antes ou durante o tratamento com Lípitor® (vide “Advertências e Precauções”).

Lípitor® deve ser utilizado com precaução, seguindo as determinações do médico, em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou apresentam histórico de doença hepática.

Lípitor® é contra-indicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula; doença hepática ativa ou elevações persistentes inexplicadas de determinadas enzimas hepáticas (transaminases), excedendo em 3 vezes o limite superior da normalidade. Também é contra-indicado durante a gravidez ou lactação, a adolescentes e a mulheres em idade fértil que não estejam utilizando medidas contraceptivas eficazes.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.



PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

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 "Posologia").

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.

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 ultra-som 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 \pm 30 quando comparado ao período basal (cujo valor foi de 150 mg/dL \pm 28), e no grupo da pravastatina o LDL-C foi reduzido para uma média de 110 mg/dL \pm 26 quando comparado ao período basal (cujo valor foi de 150 mg/dL \pm 26, p < 0,0001).

O perfil de segurança e tolerabilidade dos 2 grupos de tratamento foram comparáveis.

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 10 mg (podendo ser aumentada até 20 mg) (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 \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.

A atorvastatina diminuiu significativamente 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 no 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 10mg (n=22), 20mg (n=20), 40mg (n=21) e 80mg (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° e 75° 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)

	Média (mín., máx.) Basal (mg/dL)	Alteração Média em % (mín., máx.)	
		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 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 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.

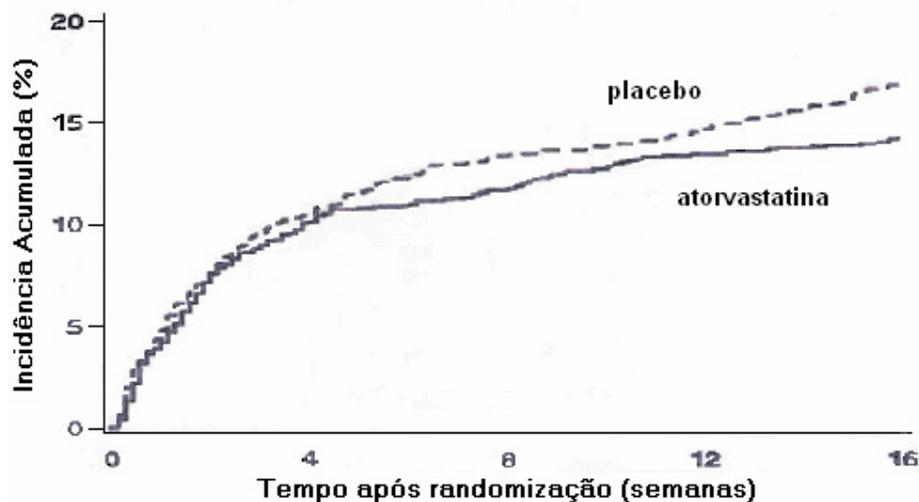


Figura 1. Tempo até o primeiro evento isquêmico ou morte.



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 10mg/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 Lípitor® 80 mg/dia vs. Lípitor® 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 Lípitor® 10 mg/dia, em regime aberto. Os indivíduos foram randomizados para receber 10 mg/dia ou 80 mg/dia de Lípitor® 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 Lípitor® e 99, 177, 152, 129 e 48 mg/dL durante o tratamento com 10 mg de Lípitor®.

O tratamento com Lípitor® 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 de Lípitor® 80 mg/dia vs. 10 mg/dia no Tempo até a Ocorrência de Eventos Cardíacos Importantes (TNT)

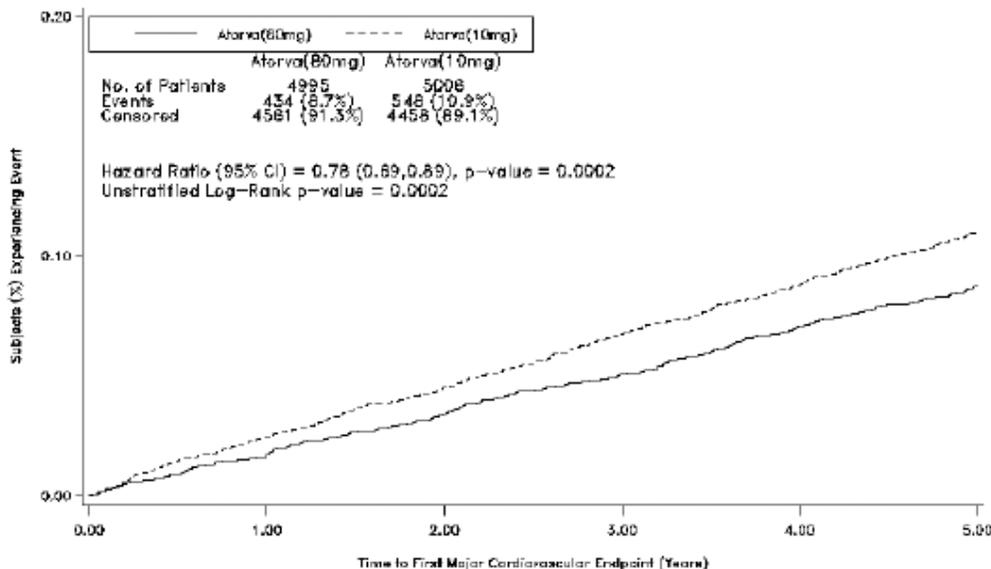




Tabela 3 – Visão Geral dos Resultados de Eficácia no Estudo TNT

<i>Endpoint</i>	atorvastatina 10 mg (n = 5006)		atorvastatina 80 mg (n = 4995)		Razão de risco ^a (IC 95 %)
	n	(%)	n	(%)	
ENDPOINT primário					
Primeiro <i>endpoint</i> 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)
ENDPOINTS secundários*					
Primeira ICC com hospitalização	164	(3,3)	122	(2,4)	0,74 (0,59; 0,94)
Primeiro <i>endpoint</i> 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 <i>endpoint</i> 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 Lípitor® 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 Lípitor® 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 Lípitor® 80 mg que no grupo recebendo Lípitor® 10 mg. A proporção de indivíduos com óbito não-



cardiovascular foi numericamente maior no grupo recebendo tratamento com Lípitor® 80 mg que no grupo recebendo Lípitor® 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 Lípitor® 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 Lípitor® 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 Lípitor® 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 Lípitor®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 Lípitor® 80 mg e sinvastatina 20-40 mg.

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 “Posologia”).

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 co-administração com eritromicina, um inibidor conhecido desta isoenzima. Estudos *in vitro* também indicaram que a atorvastatina é um inibidor fraco do citocromo P450 3A4. A co-administração 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 “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 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 lípidos.

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 $C_{máx}$ e 10% mais baixas para AUC). Entretanto, não houve diferenças clinicamente significativas do efeito nos lípidos 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 “Posologia”).

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_{max} e 11 vezes na AUC) em pacientes com hepatopatia alcoólica crônica (classe B de Child-Pugh) (vide “Contra-indicações”).

Interações medicamentosas – o efeito de medicamentos co-administrados sobre a farmacocinética de atorvastatina, bem como o efeito da atorvastatina sobre a farmacocinética de medicamentos co-administrados é resumido nas Tabelas 4 e 5 (vide “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”):

Tabela 4 – Efeitos na farmacocinética da atorvastatina devido co-administração de medicamentos

Medicamento co-administrado e regime de dose	atorvastatina		
	Dose (mg)	Alteração na AUC ^{&}	Alteração na C _{max} ^{&}
[#] ciclosporina 5,2 mg/kg/dia, dose estável	10 mg QD por 28 dias	↑ 7,7 vezes	↑ 9,7 vezes
[#] lopinavir 400 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 dias	20 mg QD por 4 dias	↑ 5,9 vezes	↑ 4,7 vezes
[#] ritonavir 400 mg BID/ saquinavir 400mg 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
[#] itraconazol 200 mg QD, 4 dias	40 mg, SD	↑ 2,3 vezes	↑ 0,2 vez
[#] Suco de <i>Grapefruit</i> , 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 QD, 4 semanas	10 mg QD por 2 semanas	↓ 0,001vezes	↓ 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 for 3 dias	↓ 0,41 vez	↓ 0,01 vez
[#] rifampicina 600 mg QD, 7 dias (co-administrado) [†]	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 600mg BID, 7 dias	40mg SD	↑ 0,35 vez	↓ 0,004 vez
[#] fenofibrato 160mg QD, 7 days	40mg SD	↑ 0,03 vez	↑ 0,02 vez

QD = 1 vez ao dia; BID = 2 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; %alteração = % razão de alteração

[#] vide “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas” para significância clínica

* Aumentos elevados na AUC (até 1,5 vezes) e/ou C_{max} (até 71%) 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 co-administração 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.



Tabela 5 – Efeito da atorvastatina na farmacocinética de medicamentos co-administrados

atorvastatina	Medicamento co-administrado e regime de dose		
	Medicamento/Dose (mg)	Alteração na AUC ^{&}	Alteração na Cmax ^{&}
80 mg QD por 15 dias	antipirina, 600mg 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 1mg - etinilestradiol 35 µg	↑ 0,28 vez ↑ 0,19 vez	↑ 0,23 vez ↑ 0,30 vez

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 "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 sêmem, ou na histopatologia do órgão reprodutivo em cães que receberam doses de 10, 40 ou 120 mg/kg por 2 anos.

INDICAÇÕES

Lípitor® (atorvastatina cálcica) é indicado como um adjunto à dieta para o tratamento de pacientes com níveis elevados de CT, LDL-C, apo 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.



Lípitor® também é indicado para a redução do CT e do LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

Em pacientes com doença cardiovascular e/ou dislipidemia, Lípitor® 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, Lípitor® 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, Lípitor® 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): Lípitor® 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.

CONTRA-INDICAÇÕES

Lípitor® (atorvastatina cálcica) é contra-indicado 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. Lípitor® 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.

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 Lípitor® (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 Lípitor® 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) 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 seqüelas. 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 Lípitor® 10 mg/dia (n=5006) ou Lípitor® 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 Lípitor® 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 Lípitor®. A atorvastatina pode causar elevação dos níveis de transaminases (vide "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 contra-indicações ao uso de atorvastatina (vide "Contra-indicações").

Efeitos na Musculatura Esquelética: Mialgia foi relatada em pacientes tratados com atorvastatina (vide "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 Lípitor® 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 ou antifúngicos azólicos. 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 co-administrada com os medicamentos citados. Suspensões temporárias de atorvastatina podem ser apropriadas durante a terapia com ácido fusídico (vide “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 “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 Lípitor® 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 atorvastatina 80 mg ocorreram poucos eventos de AVC de qualquer tipo (265 vs. 311) e poucos eventos de DAC (123 vs. 204) (vide “Propriedades Farmacodinâmicas – AVC recorrente”).

Uso durante a Gravidez e a Lactação: Lípitor® é contra-indicado durante a gravidez. Mulheres em idade fértil devem utilizar medidas contraceptivas eficazes. Lípitor® 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. Lípitor® é contra-indicado 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 Lípitor® não devem amamentar.

Lípitor® 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.

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 Lípitor® 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 Lípitor® (vide “Contra-indicações” e “Advertências e Precauções”). **Lípitor® 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 Lípitor® possa afetar a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.

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 “Posologia – Uso combinado com outros medicamentos” e “Advertências e Precauções – Efeitos na Musculatura Esquelética”).

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 co-administração de atorvastatina 10 mg e ciclosporina 5,2 mg/kg/dia resultou em aumento de 7,7 vezes na exposição de atorvastatina (vide “Posologia – Uso combinado com outros medicamentos”); **eritromicina/claritromicina:** a co-administração 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 “Advertências e Precauções – Efeitos na Musculatura Esquelética”); **inibidores da protease:** a co-administração de atorvastatina e inibidores da protease, inibidores conhecidos do citocromo P450 3A4, foi associada ao aumento nas concentrações plasmáticas de atorvastatina; **cloridrato de diltiazem:** a co-administração 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 co-administração 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 co-administração de atorvastatina com rifampicina, porque a administração de atorvastatina após administração de rifampicina foi associada com uma redução significativa das concentrações plasmáticas de atorvastatina.

antiácidos: a co-administração 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 co-administrados em comparação à administração isolada de qualquer um dos fármacos.

digoxina: quando foram co-administradas 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 co-administração 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 co-administração 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 significativa.

anlodipino: num estudo de interação medicamentosa em pacientes saudáveis, a co-administração de atorvastatina 80 mg e anlodipino 10 mg resultou em um aumento de 18% na exposição de atorvastatina 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.

REAÇÕES ADVERSAS



Lípitor® (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 Lípitor® 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:

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 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:

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 Lípitor® de 10 a 20 mg/dia foi, de modo geral, semelhante ao do placebo (vide “Advertências e Precauções – Uso em Crianças”). 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 Lípitor® 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.

Pele e tecido subcutâneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, erupção cutânea bolhosa.

Músculo-esquelético e tecido conjuntivo: rabdomiólise, dor nas costas.

Geral: dor no peito, edema periférico, fadiga.

POSOLOGIA

Antes de ser instituída a terapia com Lípitor® (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 Lípitor®. 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 por compaixão 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 Lípitor® 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 “Indicações” e “Propriedades Farmacodinâmicas”). Os ajustes devem ser feitos em intervalos de 4 semanas ou mais.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática: Vide “Contra-indicações” e “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 “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 lípidos (vide “Propriedades Farmacocinéticas – Populações Especiais”).

Uso combinado com outros medicamentos: quando a co-administração de atorvastatina e ciclosporina é necessária, a dose de atorvastatina não deve exceder 10 mg (vide “Advertências e Precauções – Efeitos na Musculatura Esquelética” e “Interações Medicamentosas”).

SUPERDOSAGEM

Não há tratamento específico para superdosagem com atorvastatina. 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* da atorvastatina significativamente.



PARTE IV

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0080

Farmacêutica Responsável: Raquel Oppermann – CRF-SP nº 36144

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Número do lote e data de fabricação: vide embalagem externa

Lípitor® 10 mg e 20 mg

Fabricado e embalado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.
Guarulhos – SP

Lípitor® 40 mg

Fabricado por:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Loughbeg, County Cork – Irlanda

Embalado por:

Gödecke GmbH
Freiburg – Alemanha

Lípitor® 80 mg

Fabricado por:

Pfizer Pharmaceuticals LTD
Vega Baja – Porto Rico

Embalado por:

Gödecke GmbH
Freiburg – Alemanha

Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.
Av. Monteiro Lobato, 2.270
CEP 07190-001 – Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69
Indústria Brasileira.

Fale Pfizer 0800-16-7575

www.pfizer.com.br

LIP17