

### **1.3.1 SMPC**

The SMPC for **Atormac 10** (Atorvastatin Tablets 10 mg) is enclosed after this page.

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. Nome do produto farmacêutico final

#### **Atormac 10**

Comprimidos de Atorvastatina 10 mg

#### **Atormac 20**

Comprimidos de Atorvastatina 20 mg

#### **Atormac 40**

Comprimidos de Atorvastatina 40 mg

### 2. Composição qualitativa e quantitativa

Cada comprimidos revestidos de película contem:

Atorvastatina Cálcio USP equivalente a

Atorvastatina.....10/20/40 mg

Para excipientes, ver secção 6.1.

### 2. Forma farmacêutica

Comprimido.

### 4. Informações clínicas

#### 4.1 Indicações terapêuticas

##### Hipercolesterolemia

Atorvastatina está indicado como adjuvante da dieta para a redução de níveis elevados de colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL), apolipoproteína B e triglicéridos em adultos, adolescentes e crianças com 10 anos ou mais, com hipercolesterolemia primária incluindo hipercolesterolemia familiar (variante heterozigótica) ou hiperlipidemia combinada (mista) (correspondente aos Tipos Iia e Iib da Classificação de Fredrickson), quando a resposta à dieta e a outras medidas não farmacológicas é inadequada.

Atorvastatina também está indicado na redução do colesterol total e colesterol LDL em adultos com hipercolesterolemia familiar homozigótica como adjuvante a outras terapêuticas para a redução de lípidos (por ex., aferese das LDL), ou quando essas terapêuticas não estão disponíveis.

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

### **Prevenção da doença cardiovascular**

Prevenção de eventos cardiovasculares em doentes adultos nos quais se estima existir um risco elevado de ocorrência do primeiro evento cardiovascular, como complemento para a correção de outros fatores de risco.

### **4.2 Posologia e método de administração**

#### **Posologia**

O doente deve seguir uma dieta-padrão de redução do colesterol antes de iniciar o tratamento com Atorvastatina e deve continuar a dieta durante o tratamento com Atorvastatina. As doses devem ser individualizadas de acordo com os níveis basais de C-LDL, com o objetivo terapêutico e em função da resposta do doente.

A dose inicial habitual é de 10 mg por dia. O ajuste posológico deve ser feito a intervalos mínimos de 4 semanas ou mais. A dose máxima é de 80 mg por dia.

#### **Hipercolesterolemia primária e hiperlipidemia combinada (mista)**

A maioria dos doentes é controlada com Atorvastatina 10 mg uma vez por dia. A resposta terapêutica é evidente dentro de 2 semanas e a resposta terapêutica máxima é habitualmente obtida em 4 semanas. A resposta mantém-se durante o tratamento crónico.

#### **Hipercolesterolemia familiar heterozigótica**

Os doentes deverão iniciar o tratamento com Atorvastatina 10 mg por dia. As doses deverão ser individualizadas e ajustadas a cada 4 semanas até 40 mg diários. Posteriormente, ou se aumenta a dose para um máximo de 80 mg diários ou se associa uma resina sequestrante de ácidos biliares com 40 mg da atorvastatina uma vez por dia.

#### **Hipercolesterolemia familiar homozigótica**

Os dados disponíveis são limitados.

A dose de atorvastatina em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 10 a 80 mg diários. Nestes doentes, a atorvastatina deve ser administrada em associação com outras terapêuticas hipolipemiantes (por exemplo, aferese das LDL), ou quando essas terapêuticas não estão disponíveis.

### **Prevenção da doença cardiovascular**

Nos ensaios clínicos de prevenção primária, a dose foi de 10 mg por dia. Podem ser necessárias doses mais altas de modo a obter níveis de colesterol (LDL) de acordo com as orientações atuais.

### **Compromisso renal**

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Não é necessário o ajuste de dose.

### **Compromisso hepático**

Atorvastatina deve ser administrada com precaução em doentes com compromisso hepático. Atorvastatina está contraindicada em doentes com doença hepática ativa.

### **Administração concomitante com outros medicamentos**

Nos doentes a tomar os agentes antivirais elbasvir/grazoprevir para a hepatite C ou letermovir para a profilaxia da infeção por citomegalovírus concomitantemente com atorvastatina, a dose de atorvastatina não deve exceder 20 mg/dia.

A utilização de atorvastatina não é recomendada em doentes que estejam a tomar letermovir coadministrado com ciclosporina.

### **Idosos**

A eficácia e a segurança da administração das doses recomendadas em doentes com mais de 70 anos são similares às observadas na população geral.

### **Crianças e adolescentes**

#### ***Hipercolesterolemia:***

A utilização pediátrica só pode ser determinada por médicos com experiência no tratamento da hiperlipidemia pediátrica e os doentes devem ser reavaliados periodicamente de modo a avaliar o progresso.

Para doentes com Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica com idade igual ou superior a 10 anos, a dose inicial recomendada de atorvastatina é 10 mg por dia. A dose pode ser aumentada para 80 mg por dia, de acordo com a resposta e tolerabilidade. As doses devem ser individualizadas de acordo com o objetivo terapêutico recomendado. Os ajustes devem ser feitos em intervalos de 4 semanas ou mais. A titulação da dose para 80 mg por dia é apoiada por dados de estudos em adultos e por dados clínicos limitados de estudos em crianças com Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica. Existem dados limitados de segurança e eficácia disponíveis em crianças com compreendidas com Familiar Heterozigótica.

A atorvastatina não está indicada no tratamento de doentes com idade inferior a 10 anos. Para esta população, podem ser mais apropriadas outras formas/doses farmacêuticas.

### **Recomendações gerais de administração**

Atorvastatina é para administração oral. Cada dose diária de atorvastatina é administrada em toma única e pode ser administrada em qualquer altura do dia com ou sem alimentos.

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 4.3 Contraindicações

Atorvastatina está contraindicado em doentes:

- com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes.
- com doença hepática ativa ou em caso de elevação persistente e inexplicável das transaminases séricas, excedendo mais de 3 vezes o limite superior normal.
- na gravidez, durante o aleitamento/amamentação e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contraceptivos adequados.
- tratados com os agentes antivirais glecaprevir/pibrentasvir para a hepatite C.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Efeitos hepáticos

Devem ser efetuados testes da função hepática antes do início do tratamento e posteriormente de forma periódica. Nos doentes que desenvolvam quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de lesão hepática deverão ser efetuados testes da função hepática. Os doentes que desenvolvam um aumento dos níveis das transaminases deverão ser monitorizados até ao desaparecimento da anomalia ou anomalias. Se persistir um aumento das transaminases, superior a 3 vezes o limite superior normal (LSN), recomenda-se a redução da dose ou a suspensão de Atorvastatina.

Atorvastatina deve ser utilizado com precaução em doentes que consomem quantidades consideráveis de álcool e/ou que têm história clínica de doença hepática.

#### Prevenção de AVC por Redução Agressiva dos Níveis de Colesterol (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels- SPARCL)

Numa análise post-hoc, relativa aos subtipos de acidente vascular cerebral, em doentes sem doença coronária (DC) e com antecedentes recentes de acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório (AIT), houve uma maior incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico nos doentes a tomar atorvastatina 80 mg quando comparados com placebo. O risco aumentado foi particularmente evidente em doentes que à entrada do estudo apresentavam antecedentes de acidente vascular cerebral hemorrágico ou de enfarte lacunar. Nos doentes com antecedentes de acidente vascular cerebral hemorrágico ou de enfarte lacunar, o equilíbrio entre os riscos e os benefícios da atorvastatina 80 mg é incerto, sendo que o risco potencial de acidente vascular cerebral hemorrágico deve ser cuidadosamente considerado antes de iniciar o tratamento.

#### Efeitos no músculo esquelético

A atorvastatina, tal como os outros inibidores da HMG-CoA redutase, pode em raras situações, afetar o músculo esquelético e originar mialgia, miosite e miopatia que poderão progredir para rabdomiólise,

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

uma condição potencialmente ameaçadora da vida, caracterizada pela acentuada elevação dos níveis de creatina quinase (CK) (> 10 vezes o Limite Superior Normal), mioglobulinemia e mioglobulinúria, podendo originar insuficiência renal.

Foram notificados casos muito raros de miopatia necrosante imunomediada (IMNM – imunemediated necrotizing myopathy) durante ou após o tratamento com algumas estatinas. A IMNM é caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal persistente e elevação da creatinina quinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas.

#### Antes de iniciar o tratamento

A atorvastatina deverá ser prescrita com precaução em doentes com fatores predisponentes para a rabdomiólise. Recomenda-se a determinação dos níveis de CK antes de iniciar o tratamento com estatinas nas seguintes situações:

- Compromisso renal
- Hipotireoidismo
- Antecedentes pessoais ou familiares de alterações musculares hereditárias
- Antecedentes de toxicidade muscular devida a estatinas ou fibratos
- Antecedentes de doença hepática e/ou de consumo de quantidades substanciais de álcool
- Nos idosos (idade > 70 anos), deverá ser considerada a necessidade desta determinação, de acordo com a presença de outros fatores predisponentes para a rabdomiólise.
- Situações onde possa ocorrer aumento dos níveis no plasma, como as interações e populações especiais incluindo subpopulações genéticas.

Nestas situações, o risco do tratamento deverá ser ponderado relativamente ao possível benefício, e recomenda-se monitorização clínica.

Se os níveis de CK se encontrarem significativamente elevados (> 5 vezes o Limite Superior Normal (LSN)), então o tratamento não deverá ser iniciado.

#### Determinação da Creatina quinase

Os valores de creatina quinase (CK) não deverão ser determinados após exercício físico intenso ou na presença de uma outra causa plausível de elevação da CK, uma vez que estas situações dificultam a interpretação dos resultados. Se os níveis de CK se encontrarem significativamente elevados (> 5 vezes o LSN) no início do tratamento, a determinação deverá ser repetida após 5 a 7 dias para confirmação dos resultados.

#### Durante o tratamento

- Os doentes deverão ser alertados para relatar de imediato dores musculares, câibras ou fraqueza, especialmente quando acompanhada de mal-estar ou febre.

### RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

- Se estes sintomas ocorrerem durante o tratamento com atorvastatina, deverão ser determinados os níveis de CK nestes doentes. Caso estes níveis se encontrem significativamente elevados ( $> 5$  vezes o LSN), o tratamento deverá ser interrompido.
- Se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário, mesmo que os níveis de CK se encontrem elevados  $\leq 5$  vezes o LSN, a suspensão do tratamento deverá ser considerada. - Se os sintomas desaparecerem e os valores de CK voltarem ao normal, poderá considerar-se a readministração da atorvastatina ou a introdução de uma estatina alternativa, na dosagem mais baixa e com estreita monitorização.
- A atorvastatina deve ser interrompida caso ocorra uma elevação clinicamente significativa dos níveis de CK ( $> 10$  vezes o LSN), ou em caso de diagnóstico ou suspeita de rabdomiólise.

#### Tratamento concomitante com outros medicamentos

O risco de rabdomiólise está aumentado quando a atorvastatina é administrada concomitantemente com determinados medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática de atorvastatina, como os inibidores potentes da CYP3A4 ou proteínas de transporte (por exemplo, a ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inibidores das proteases do HIV incluindo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc). O risco de miopatia também poderá ser aumentado com o uso concomitante de gemfibrozil e outros derivados do ácido fibríco, antivirais para o tratamento da hepatite C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir) eritromicina, niacina ou ezetimiba. Se possível, deverão ser consideradas outras terapêuticas (que não interajam) em alternativa a estes medicamentos.

Nos casos em que a administração concomitante destes medicamentos com atorvastatina é necessária, devem ser cuidadosamente considerados os benefícios e os riscos da terapêutica concomitante. Quando os doentes estão a tomar medicamentos que aumentam os níveis plasmáticos de atorvastatina, recomenda-se uma dose máxima de atorvastatina mais baixa. Adicionalmente, no caso dos inibidores potentes do CYP3A4, deve ser considerada uma dose inicial de atorvastatina mais baixa e recomendase uma adequada monitorização clínica destes doentes.

A atorvastatina não pode ser administrada concomitantemente com formulações sistémicas de ácido fusídico ou nos 7 dias após a interrupção do tratamento com ácido fusídico. Em doentes onde a utilização de ácido fusídico sistémico é considerada essencial, o tratamento com estatinas deve ser descontinuado durante o tratamento com ácido fusídico. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes que receberam ácido fusídico e estatinas em conjunto. Os doentes devem ser aconselhados a procurar ajuda médica imediata se sentirem quaisquer sintomas de fraqueza, dor ou sensibilidade muscular.

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

A terapia com estatinas pode ser reintroduzida sete dias após a última dose de ácido fusídico.

Em circunstâncias excepcionais, em que a utilização prolongada de ácido fusídico sistêmico é necessária, por exemplo, no tratamento de infecções graves, a necessidade de administração concomitante de Atorvastatina e ácido fusídico apenas deve ser considerada caso a caso e sobre supervisão médica apertada.

### População pediátrica

Não foi observado nenhum efeito clinicamente significativo no crescimento e na maturação sexual num estudo de 3 anos baseado na avaliação da maturação e desenvolvimento global, na avaliação do Estágio de Tanner e na medida do peso e altura.

### Doença pulmonar intersticial

Foram notificados casos excepcionais de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, especialmente em tratamento de longa duração. Os sintomas incluem dispneia, tosse não produtiva e deterioração do estado de saúde em geral (fadiga, perda de peso e febre). Se houver suspeita de desenvolvimento de doença pulmonar intersticial, a terapêutica com estatinas deverá ser descontinuada.

### Diabetes Mellitus

Algumas evidências sugerem que as estatinas como classe farmacológica podem elevar a glicemia e em alguns doentes, com elevado risco de ocorrência futura de diabetes, podem induzir um nível de hiperglicemia em que o tratamento formal de diabetes é adequado. Este risco é, no entanto, compensado pela redução do risco vascular das estatinas e, portanto, não deve ser uma condição para interromper a terapêutica. Os doentes em risco (glicemia em jejum entre 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos aumentados, hipertensão) devem ser monitorizados tanto clínica como bioquimicamente, de acordo com as orientações nacionais.

### Excipientes

Este produto contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose- galactose não devem tomar este medicamento.

Atorvastatina contém lecitina de soja.

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Atorvastatina contém sódio correspondendo a menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

#### Efeitos da administração concomitante de outros medicamentos na atorvastatina

A atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e é um substrato dos transportadores hepáticos, do polipeptídeo de transporte do anião orgânico 1B1 (OATP1B1) e do transportador 1B3 (OATP1B3). Os metabolitos da atorvastatina são substratos do OATP1B1. A atorvastatina também é identificada como um substrato da proteína 1 multirresistente a medicamentos (MDR1) e da proteína resistente ao cancro da mama (BCRP), o que pode limitar a absorção intestinal e a eliminação biliar da atorvastatina.

A administração concomitante de medicamentos que sejam inibidores do CYP3A4 ou de proteínas de transporte pode originar um aumento da concentração plasmática de atorvastatina e aumentar o risco de miopatia. O risco também poderá estar aumentado quando há administração concomitante de atorvastatina com outros medicamentos que têm um potencial elevado para induzir a miopatia, como os derivados do ácido fibríco e ezetimiba.

#### Inibidores do CYP3A4

Foi demonstrado que os inibidores potentes do CYP3A4 conduzem a um aumento acentuado da concentração de atorvastatina. A administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (por exemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol alguns antivirais utilizados no tratamento da hepatite C (por exemplo, elbasvir/grazoprevir) e inibidores das proteases do VIH incluindo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) se possível, devem ser evitadas. Nos casos em que a coadministração de atorvastatina com estes medicamentos não pode ser evitada, devem ser consideradas doses iniciais e máximas mais baixas e recomenda-se uma adequada monitorização clínica destes doentes.

Os inibidores moderados do CYP3A4 (por exemplo, eritromicina, diltiazem, verapamil e fluconazol) podem aumentar a concentração plasmática de atorvastatina. Foi observado um aumento do risco de miopatia com a utilização de eritromicina em combinação com estatinas. Não foram efetuados estudos de interação para avaliar os efeitos da amiodarona ou do verapamil na atorvastatina. Tanto a amiodarona como o verapamil são conhecidos por inibirem a atividade do CYP3A4 e a administração concomitante com atorvastatina pode resultar num aumento da exposição à atorvastatina. Assim sendo, deve ser

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

considerada uma dose máxima mais baixa de atorvastatina e recomenda-se a monitorização clínica do doente quando utilizada concomitantemente com inibidores moderados do CYP3A4. Recomenda-se uma adequada monitorização clínica após iniciar ou após o ajuste de dose do inibidor.

#### Indutores do CYP3A4

A administração concomitante de atorvastatina com indutores do citocromo P450 3A (por exemplo, efavirenz, rifampicina, hipericão) pode originar reduções variáveis nas concentrações plasmáticas de atorvastatina. Devido ao duplo mecanismo de interação da rifampicina (indução do citocromo P450 3A e inibição do transportador de captação hepático OATP1B1), é recomendada a administração concomitante de atorvastatina com rifampicina, na medida em que a administração de atorvastatina com atraso após a administração da rifampicina tem sido associada a uma redução significativa nas concentrações plasmáticas de atorvastatina. O efeito da rifampicina nas concentrações de atorvastatina nos hepatócitos é no entanto desconhecida e caso a administração concomitante não possa ser evitada, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados, para controlo da eficácia.

#### Inibidores de transporte

Os inibidores de proteínas de transporte (por exemplo ciclosporina, letermovir) podem aumentar a exposição sistémica da atorvastatina. O efeito da inibição dos transportadores de captação hepáticos nas concentrações da atorvastatina nos hepatócitos é desconhecido. Se a administração concomitante não puder ser evitada, para obter eficácia recomenda-se a redução da dose e monitorização clínica.

A utilização de atorvastatina não é recomendada em doentes a tomar letermovir administrado concomitantemente com ciclosporina.

#### Gemfibrozil / derivados do ácido fibríco

A utilização isolada de fibratos está ocasionalmente associada a acontecimentos relacionados com os músculos, incluindo a rabiomiólise. O risco destes acontecimentos pode aumentar com o uso concomitante de derivados do ácido fibríco e atorvastatina. Se a administração concomitante não puder ser evitada, deve utilizar-se a dose mais baixa possível de atorvastatina para alcançar o objetivo terapêutico e os doentes devem ser adequadamente monitorizados.

#### Ezetimiba

A utilização isolada de ezetimiba está associada a acontecimentos relacionados com os músculos, incluindo a rabiomiólise. O risco destes acontecimentos pode, portanto, estar aumentado na utilização concomitante de ezetimiba e atorvastatina. Recomenda-se uma adequada monitorização clínica destes doentes.

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### Colestipol

As concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos ativos foram mais baixas (rácio da concentração de atorvastatina: 0,74) quando se administrou concomitantemente colestipol com Atorvastatina. Contudo, quando Atorvastatina e colestipol foram administrados concomitantemente, os efeitos lipídicos foram superiores aos de qualquer um dos medicamentos em administração isolada.

### Ácido Fusídico

O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode ser aumentado pela administração concomitante de ácido fusídico sistémico com estatinas. O mecanismo desta interação (quer seja farmacodinâmico, farmacocinético ou ambos) ainda é desconhecido. Têm sido notificados casos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes a receber esta combinação.

Se o tratamento com ácido fusídico sistémico for necessário, o tratamento com atorvastatina deve ser interrompido durante o tratamento com ácido fusídico.

### Colquicina

Embora não tenham sido efetuados estudos de interação entre a atorvastatina e colquicina, foram reportados casos de miopatia com a administração concomitante de atorvastatina e colquicina, pelo que, a prescrição de atorvastatina com colquicina deve ser efetuada com precaução.

### Efeitos da atorvastatina nos medicamentos administrados concomitantemente

#### Digoxina

Quando foram administradas concomitantemente doses múltiplas de digoxina e 10 mg de atorvastatina, as concentrações plasmáticas de digoxina no estado estacionário aumentaram ligeiramente. Doentes a tomar digoxina devem ser adequadamente monitorizados.

#### Contraceptivos orais

A administração concomitante de Atorvastatina e contraceptivos orais aumentou as concentrações plasmáticas de noretindrona e etinilestradiol.

#### Varfarina

Se a dose de atorvastatina for alterada ou descontinuada, o mesmo procedimento deverá ser repetido. A terapêutica com atorvastatina não foi associada a hemorragias ou a alterações no tempo de protrombina em doentes que não tomam anticoagulantes.

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**População Pediátrica

Os estudos de interação fármaco-fármaco foram efetuados apenas em adultos. Desconhece-se a extensão das interações na população pediátrica.

Interações farmacológicas**Efeito dos medicamentos administrados concomitantemente na farmacocinética da atorvastatina**

Medicamentos administrados concomitantemente e regime posológico	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Rácio da AUC <sup>&amp;</sup>	Recomendações clínicas
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 dias (do 14º ao 21º dia)	40 mg no 1º dia, 10 mg no 20º dia	9,4	Nos casos em que a administração concomitante com a atorvastatina é necessária, não exceder os 10 mg por dia de atorvastatina. Recomenda-se a monitorização clínica destes doentes.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 dias	20 mg SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/dia, dose fixa	10 mg OD durante 28 dias	8,7	
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 dias	10 mg OD durante 7 dias	8,3	A administração concomitante de medicamentos que contêm glecaprevir ou pibrentasvir é contraindicada.
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dias	20 mg OD durante 4 dias	5,9	Nos casos onde é necessária a administração concomitante com atorvastatina, recomenda-se umadose de manutenção de atorvastatina mais baixa. Nas doses de atorvastatina superiores a 20 mg, recomenda-se a monitorização clínica destes doentes.
Claritromicina 500 mg BID, 9 dias	80 mg OD durante 8 dias	4,5	

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID do dia 5-7, aumentando para 400 mg BID no dia 8), dias 4-18, 30 min depois da dose de atorvastatina	40 mg OD durante 4 dias	3,9	Nos casos onde é necessária a administração concomitante com atorvastatina, recomenda-se uma dose de manutenção de
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 dias	10 mg OD durante 4 dias	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 dias	40 mg SD	3,3	atorvastatina mais baixa. Nas doses de atorvastatina superiores a 40 mg, recomenda-se a monitorização clínica destes doentes.
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dias	10 mg OD durante 4 dias	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dias	10 mg OD durante 4 dias	2,3	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dias	10 mg OD durante 28 dias	1,74	Sem recomendações específicas
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 dias	10 mg SD	1,95	A dose de atorvastatina não deve exceder uma dose diária de 20 mg durante a administração concomitante com medicamentos que contêm elbasvir ou grazoprevir.
Letemovir 480 mg OD, 10 dias	20 mg SD	3,29	A dose de atorvastatina não deve exceder uma dose diária de 20 mg durante a administração concomitante com produtos que contêm letermovir.
Sumo de Toranja, 240 ml OD*	40 mg SD	1,37	Não se recomenda a toma concomitante de grande quantidade de sumo de toranja e atorvastatina.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dias	40 mg SD	1,51	No início do tratamento ou após ajuste da dose de diltiazem, recomenda-se uma adequada monitorização clínica dos doentes.

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Eritromicina 500 mg QID, 7 dias	10 mg SD	1,33	Recomenda-se uma dose máxima mais baixa e a monitorização clínica destes doentes.
Amlodipina 10 mg, dose única	80 mg SD	1,18	Sem recomendações específicas.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg OD durante 4 semanas	1,00	Sem recomendações específicas.
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg OD durante 8 semanas	0,74**	Sem recomendações específicas.
Antiácidos em suspensão oral, contendo hidróxidos de magnésio e alumínio, 30 ml QID, 17 dias	10 mg OD durante 15 dias	0,66	Sem recomendações específicas.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dias	10 mg durante 3 dias	0,59	Sem recomendações específicas.
Rifampicina 600 mg OD, 7 dias (administrado concomitantemente)	40 mg SD	1,12	Se a administração concomitante não pode ser evitada, recomendase a administração simultânea de atorvastatina com rifampicina, com monitorização clínica.
Rifampicina 600 mg OD, 5 dias (doses separadas)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dias	40 mg SD	1,35	Recomenda-se uma dose inicial mais baixa e a monitorização clínica destes doentes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 dias	40 mg SD	1,03	Recomenda-se uma dose inicial mais baixa e a monitorização clínica destes doentes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dias	40 mg SD	2,3	Recomenda-se uma dose inicial mais baixa e a monitorização clínica destes doentes. A dose de atorvastatina não deve exceder a dose diária de 20 mg durante a administração concomitante com boceprevir.

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

&Representa rácio de tratamentos (medicamento administrado concomitantemente com a atorvastatina versus atorvastatina sozinha).

\* Contém um ou mais componentes que inibem a CYP3A4 e podem aumentar a concentração plasmática de medicamentos metabolizados pelo CYP3A4. A ingestão de um copo de 240 ml de sumo de toranja também resulta numa diminuição de 20,4% da AUC para o metabolito ortohidroxi ativo. Grandes quantidades de sumo de toranja (mais de 1,2 l por dia durante 5 dias) aumentam a AUC da atorvastatina em 2,5 vezes e a AUC dos inibidores da redutase HMGCoA ativos (atorvastatina e metabolitos) em 1,3 vezes.

\*\* Rácio baseado numa única amostra colhida 8-16 h após a toma.

OD = uma vez ao dia; SD = dose única; BID = duas vezes ao dia; TID = três vezes ao dia; QID = quatro vezes ao dia.

**Efeito da atorvastatina na farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente**

Atorvastatina regime posológico	Medicamentos administrados concomitantemente		
	Medicamento/Dose (mg)	Rácio da AUC&	Recomendações Clínicas
80mgOD durante 10 dias	Digoxina 0,25 mg OD, 20 dias	1,15	Doentes a tomar digoxina devem ser adequadamente monitorizados.
40mgOD durante 22 dias	Contracetivo oral, OD, 2 meses - noretindrona 1 mg - etinilestradiol 35 µg	1,28 1,19	Sem recomendações específicas.
80mgOD durante 15 dias	* Fenazona, 600 mg SD	1,03	Sem recomendações específicas.
10 mg, SD	Tipranavir 500mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dias	1,08	Sem recomendações específicas.
10mg, OD durante 4 dias	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dias	0,73	Sem recomendações específicas.
10 mg, OD durante 4 dias	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dias	0,99	Sem recomendações específicas.

&Representa rácio de tratamentos (medicamento administrado concomitantemente com a atorvastatina versus atorvastatina sozinha).

\* A administração concomitante de doses múltiplas de atorvastatina e fenazona demonstrou um efeito pequeno ou não detetável na depuração da fenazona.

OD = uma vez ao dia; SD = dose única; BID = duas vezes ao dia.

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

#### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos adequados durante o tratamento.

#### Gravidez

Atorvastatina está contraindicado durante a gravidez. A segurança em mulheres grávidas não foi determinada. Não foram realizados ensaios clínicos controlados, com atorvastatina, em mulheres grávidas. Foram raras as notificações recebidas de anomalias congénitas após exposição intrauterina aos inibidores da HMG-CoA redutase. Estudos realizados em animais demonstraram toxicidade na reprodução.

O tratamento materno com atorvastatina pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, um precursor da biossíntese do colesterol. A aterosclerose é um processo crónico e a suspensão temporária de fármacos hipolipemiantes durante a gravidez, deverá ter um baixo impacto no risco a longo prazo associado à hipercolesterolemia primária.

Por estas razões, Atorvastatina não deve ser utilizado em mulheres grávidas, que estejam a tentar engravidar ou que suspeitem que possam estar grávidas. O tratamento com Atorvastatina deve ser suspenso durante a gravidez ou até ser determinado que a mulher não está grávida.

#### Aleitamento

É desconhecido se o fármaco ou os seus metabolitos são excretados no leite. No rato, as concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos ativos são similares às detetadas no leite. Devido ao potencial de reações adversas graves, as mulheres a tomarem Atorvastatina não devem amamentar os seus bebés. A atorvastatina está contraindicada durante a amamentação.

#### Fertilidade

Em estudos em animais a atorvastatina não teve efeito na fertilidade de machos ou fêmeas.

### 4.7 Efeitos indesejáveis

As frequências estimadas dos eventos são ordenadas de acordo com a seguinte convenção: Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Muito raros ( $\leq 1/10.000$ ); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Infeções e infestações:

Frequentes: nasofaringite

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Raros: trombocitopenia.

Doenças do sistema imunitário:

Frequentes: reações alérgicas.

Muito raros: anafilaxia.

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Frequentes: hiperglicemia.

Pouco frequentes: hipoglicemia, aumento de peso, anorexia.

Perturbações do foro psiquiátrico:

Pouco frequentes: pesadelos, insónias.

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: cefaleias.

Pouco frequentes: tonturas, parestesias, hipoestesia, disgeusia, amnésia.

Raros: neuropatia periférica.

Afeções oculares:

Pouco frequentes: visão turva.

Raros: distúrbios visuais.

Afeções do ouvido e do labirinto:

Pouco frequentes: tinido.

Muito raros: perda de audição.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Frequente: dor faringolaríngea, epistaxe.

Doenças gastrointestinais:

Frequentes: obstipação, flatulência, dispepsia, náuseas, diarreia.

Pouco frequentes: vômitos, dor abdominal superior e inferior, eructação, pancreatite.

Afeções hepatobiliares:

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Pouco frequentes: hepatite.

Raros: colestase.

Muito raros: insuficiência hepática.

### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas:

Pouco frequentes: urticária, erupção cutânea, prurido, alopecia.

Raros: edema angioneurótico, dermatite bolhosa incluindo eritema multiforme, síndrome de StevensJohnson e necrólise epidérmica tóxica.

### Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: mialgia, artralgia, dor nas extremidades, espasmos musculares, inchaço dos tornozelos, dores nas costas.

Pouco frequentes: dores no pescoço, fadiga muscular.

Raros: miopatia, miosite, rabdomiólise, rutura muscular, tendinopatia, por vezes complicada devido a rutura.

Muito raros: Síndrome de tipo lúpus.

Desconhecido: miopatia necrosante imunomediada.

### Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito raros: ginecomastia.

### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: mal-estar, astenia, dor torácica, edema periférico, fadiga, pirexia. Investigações

Frequentes: valores da função hepática alterados, aumento dos níveis sanguíneos da creatina quinase.

Pouco frequentes: presença de glóbulos brancos na urina.

Tal como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, registaram-se aumentos das transaminases séricas em doentes medicados com Atorvastatina. Estas alterações foram geralmente, ligeiras, transitórias e não obrigaram à interrupção do tratamento.

Níveis séricos elevados de creatina quinase (CK) superiores a 3 vezes o limite superior normal ocorreram em 2,5% dos doentes medicados com Atorvastatina, similarmente a outros inibidores da HMG-CoA redutase em ensaios clínicos. Observaram-se níveis superiores a 10 vezes o limite máximo normal em 0,4% dos doentes tratados com Atorvastatina.

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### População Pediátrica

O perfil de segurança e tolerabilidade em doentes pediátricos foi semelhante ao perfil de segurança conhecido da atorvastatina em doentes adultos.

Com base nos dados disponíveis, a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças é semelhante aos adultos.

Foram notificados os seguintes efeitos adversos com algumas estatinas:

- Disfunção sexual
- Depressão
- Casos esporádicos de doença pulmonar intersticial, especialmente com terapêutica de longa duração.
- Diabetes Mellitus: a frequência dependerá da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia em jejum  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos aumentados, história de hipertensão)

### **4.9 Sobredosagem**

Não existe nenhum tratamento específico para a sobredosagem com atorvastatina. Caso ocorra, recomenda-se o tratamento sintomático e a instituição de medidas de suporte, conforme necessário. Devem ser efetuadas análises à função hepática e os níveis séricos de CK monitorizados. Devido à extensa ligação da atorvastatina às proteínas plasmáticas, não se prevê que a hemodiálise aumente de modo significativo a depuração de atorvastatina.

## **5. Propriedades farmacológicas**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes modificadores de lípidos, inibidores da HMG-CoA-redutase, Código ATC: C10AA05

### Mecanismo de ação

A atorvastatina é um inibidor seletivo e competitivo da HMG-CoA redutase, enzima limitante responsável pela conversão da 3-hidroxi3-metil-glutaril coenzima A a mevalonato, um precursor de esteróis, incluindo o colesterol. No fígado, os triglicéridos e o colesterol são incorporados nas lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e libertados no plasma para suprimento dos tecidos periféricos. A lipoproteína de baixa densidade (LDL) forma-se a partir da VLDL e é principalmente catabolizada pelo recetor de alta afinidade para a LDL (recetor LDL).

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

A atorvastatina reduz os níveis plasmáticos de colesterol e as concentrações séricas das lipoproteínas, inibindo a HMG-CoA redutase, consequentemente, a biossíntese do colesterol no fígado e aumenta o número de recetores LDL hepáticos na superfície celular para aumentar a captação e o catabolismo das LDL.

A atorvastatina reduz a produção de LDL e o número de partículas LDL. A atorvastatina induz um aumento acentuado e sustentado da atividade dos recetores LDL juntamente com uma alteração benéfica na qualidade das partículas LDL circulantes. A atorvastatina é eficaz na redução do C-LDL em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, uma população que, de uma forma geral, não responde a agentes hipolipemiantes.

### Efeitos farmacodinâmicos

Num estudo de dose-resposta, a atorvastatina demonstrou reduzir as concentrações do C-Total (30% - 46%), do C-LDL (41% - 61%), da apolipoproteína B (34% - 50%) e dos triglicéridos (14% - 33%) e simultaneamente induzir aumentos variáveis no C- HDL e na apolipoproteína A1. Estes resultados são consistentes em doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, nas formas não familiares de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, incluindo os doentes com diabetes mellitus não insulínica dependente.

Demonstrou-se que as reduções em C-Total, C-LDL e apolipoproteína B reduzem o risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade cardiovascular.

### Hipercolesterolemia familiar homozigótica

Num estudo aberto de uso compassivo, multicêntrico, de 8 semanas de duração, com uma fase de extensão opcional de duração variável, foram envolvidos 335 doentes, 89 dos quais foram identificados como doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Destes 89 doentes, a percentagem média de redução do C- LDL foi de aproximadamente 20%. A atorvastatina foi administrada em doses até 80 mg/dia.

### Aterosclerose

No estudo Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study (REVERSAL), foi avaliado o efeito da redução lipídica intensiva com 80 mg de atorvastatina e o efeito da redução lipídica padrão com 40 mg de pravastatina, na aterosclerose coronária, por ultrassonografia intravascular (IVUS) durante a angiografia, em doentes com doença coronária. Neste ensaio clínico controlado, aleatorizado, em dupla ocultação e multicêntrico, a técnica IVUS foi realizada para determinar os valores basais e

### RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

aos 18 meses, em 502 doentes. No grupo da atorvastatina (n=253), não ocorreu progressão da aterosclerose.

A alteração percentual mediana, relativamente aos valores basais, do volume total de ateroma (critério primário do estudo) foi de -0,4% (p=0,98) no grupo da atorvastatina e +2,7% (p=0,001) no grupo da pravastatina (n=249). Comparativamente à pravastatina, os efeitos da atorvastatina foram estatisticamente significativos (p=0,02). O efeito da redução lipídica intensiva nos parâmetros de avaliação cardiovascular (ex: necessidade de revascularização, enfarte do miocárdio não fatal, morte coronária) não foi investigado neste estudo.

No grupo da atorvastatina, o C-LDL foi reduzido para uma média de 2,04 mmol/l  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$  30), relativamente aos valores basais de 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  28) e no grupo da pravastatina foi reduzido para uma média de 2,85 mmol/l  $\pm$  0,7 (110 mg/dl  $\pm$  26), relativamente aos valores basais de 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  26) (p<0,0001). A atorvastatina também reduziu significativamente os valores médios de colesterol total em 34,1% (pravastatina: -18,4%, (p<0,0001), os valores médios de triglicéridos em 20% (pravastatina: -6,8%, p<0,0009) e os valores médios de apolipoproteína B em 39,1% (pravastatina: -22,0%, p<0,0001). A atorvastatina aumentou os valores médios de C-HDL em 2,9% (pravastatina: +5,6%, p=NS). Ocorreu uma redução média de 36,4% na proteína C reativa (PCR), no grupo da atorvastatina comparativamente a uma redução de 5,2% no grupo da pravastatina (p<0,0001).

Os resultados do estudo foram obtidos com a dosagem de 80 mg, pelo que não é possível extrapolá-los para as dosagens mais baixas.

Os perfis de segurança e tolerabilidade de ambos os grupos de tratamento foram comparáveis.

Os efeitos dos hipolipemiantes intensivos nos parâmetros de avaliação cardiovascular major, não foram investigados neste estudo. Consequentemente, não é conhecido o significado clínico destes resultados imagiológicos em relação à prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares.

#### Síndrome coronário agudo

No estudo MIRACL, o efeito de 80 mg de atorvastatina foi avaliado em 3086 doentes (atorvastatina n=1538; placebo n=1548) com síndrome coronário agudo (enfarte do miocárdio sem ondas-Q ou angina instável). O tratamento foi iniciado durante a fase aguda após admissão hospitalar e teve a duração de 16 semanas. O tratamento com 80 mg/dia de atorvastatina aumentou o tempo necessário para a ocorrência do endpoint primário combinado, definido por morte por qualquer causa, enfarte do

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

miocárdio não fatal, paragem cardíaca com reanimação, ou angina de peito com evidência de isquemia do miocárdio requerendo hospitalização, o que indica uma redução do risco de 16% (p=0,048). Este resultado foi devido principalmente a uma redução de 26% (p=0,018) na rehospitalização por angina de peito com evidência de isquemia do miocárdio. Os restantes endpoints secundários não atingiram um significado estatístico isoladamente (no global: placebo 22,2%, atorvastatina 22,4%).

Prevenção de doença cardiovascular

No estudo Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT- LLA), estudo aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo foi avaliado o efeito da atorvastatina na doença coronária fatal e não fatal. Os doentes eram hipertensos com idades compreendidas entre 40 e 79 anos, sem antecedentes de enfarte do miocárdio ou tratamento de angina, e cujos níveis de C-Total eram  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Adicionalmente, todos os doentes apresentavam pelo menos 3 dos seguintes fatores de risco cardiovascular pré-definidos: sexo masculino, idade  $\geq 55$  anos, hábitos tabágicos, diabetes, história de doença coronária (DC) num familiar em 1º grau, CT:C-HDL  $> 6$ , doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, acidente cerebrovascular prévio, anomalias específicas no ECG, proteinúria/albuminúria. Nem todos os doentes incluídos tinham um risco elevado de ocorrência do primeiro evento cardiovascular.

Os doentes foram tratados com uma terapêutica anti-hipertensiva (à base de amlodipina ou de atenolol) e com 10 mg por dia de atorvastatina (n=5.168) ou com placebo (n=5.137).

O efeito da atorvastatina na redução do risco absoluto e relativo foi o seguinte:

Evento	Redução do risco relativo (%)	N.º de eventos (atorvastatina vs placebo)	Redução do risco absoluto <sup>1</sup> (%)	Valor de p
DC fatal e EM não fatal	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Totalidade dos eventos cardiovasculares e procedimentos de revascularização	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Eventos coronários totais	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

DC= doença coronária; EM= enfarte do miocárdio

<sup>1</sup> Baseado na diferença das taxas brutas de eventos durante um período de seguimento mediano de 3.3 anos.

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

A mortalidade cardiovascular e a mortalidade total não foram reduzidas com significância (185 vs 212 eventos,  $p=0,17$  e 74 vs 82 eventos,  $p=0,51$ ). Na análise de subgrupo por género (81% homens, 19% mulheres), o efeito benéfico da atorvastatina foi confirmado no grupo dos homens, mas o mesmo não foi estabelecido no grupo das mulheres pois a taxa de eventos neste subgrupo foi muito baixa. A mortalidade cardiovascular e a mortalidade total foi numericamente superior no subgrupo das mulheres (38 vs 30 e 17 vs 12), no entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa. Verificou-se uma interação terapêutica significativa com a terapêutica anti-hipertensiva basal. O endpoint primário (doença coronária fatal e enfarte do miocárdio não fatal) foi reduzido significativamente pela atorvastatina nos doentes tratados com amlodipina (HR 0,47 (0,32-0,69),  $p=0,00008$ ), o que não aconteceu nos doentes tratados com atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17),  $p=0,287$ ).

No estudo Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), estudo aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico e controlado por placebo, foi avaliado o efeito da atorvastatina na doença cardiovascular fatal e não fatal em doentes com diabetes tipo 2, com idades compreendidas entre 40 e 75 anos, sem antecedentes de doença cardiovascular e com níveis de C-LDL  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) e de TG  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Adicionalmente, todos os doentes apresentavam pelo menos 1 dos seguintes fatores de risco: hipertensão, hábitos tabágicos, retinopatia, microalbuminúria ou macroalbuminúria.

Os doentes foram tratados com 10 mg de atorvastatina por dia ( $n=1.428$ ) ou com placebo ( $n=1.410$ ) durante um período de seguimento mediano de 3,9 anos.

O efeito da atorvastatina na redução do risco absoluto e relativo foi o seguinte:

Evento	Redução do risco relativo (%)	N.º de eventos (atorvastatina vs placebo)	Redução do risco absoluto <sup>1</sup> (%)	Valor de p
Eventos cardiovasculares major (EAM fatal e não fatal, EM silencioso, morte por DC aguda, angina instável, CABG, PTCA, revascularização, acidente vascular cerebral)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010

<sup>1</sup> Baseado na diferença das taxas brutas de eventos durante um período de seguimento mediano de 3,9 anos.

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

EM (EAM fatal e não fatal, EM silencioso)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Acidente vascular cerebral (fatal e não fatal)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

EAM= enfarte agudo do miocárdio; CABG= cirurgia de bypass da artéria coronária; DC= doença coronária; EM= enfarte do miocárdio; PTCA= angioplastia coronária transluminal percutânea.

Não foi evidenciada a ocorrência de uma diferença no efeito do tratamento derivada do género do doente, da idade ou dos níveis de C-LDL basais. Foi observada uma tendência favorável na taxa de mortalidade (82 mortes no grupo placebo vs 61 mortes no grupo da atorvastatina,  $p=0,0592$ ).

Acidente Vascular Cerebral recorrente

No estudo Stroke Prevention by Agressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), foi avaliado o efeito de atorvastatina 80 mg por dia ou de placebo, em 4731 doentes com história de acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório nos últimos seis meses e sem antecedentes de doença coronária. Os doentes eram 60% do sexo masculino, tinham entre 21-92 anos (idade média: 63 anos) e um nível basal médio de LDL de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Os níveis médios de C-LDL foram de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) durante o tratamento com atorvastatina e de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) durante o tratamento com placebo. O período de seguimento mediano foi de 4,9 anos.

A atorvastatina 80 mg reduziu o risco do endpoint primário (acidente vascular cerebral fatal ou não fatal) em 15% (HR 0,85; 95% IC, 0,72-1,00:  $p=0,05$  ou 0,84; 95% IC, 0,71-0,99;  $p=0,03$  após ajuste aos fatores basais) em comparação com o placebo. A mortalidade total (por todas as causas) foi de 9,1% (216/2365) para a atorvastatina e 8,9% (211/2366) para o placebo.

Numa análise post-hoc, a atorvastatina 80 mg reduziu a incidência de acidente vascular cerebral isquémico (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%,  $p=0,01$ ) e aumentou a incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%,  $p=0,02$ ) em comparação com o placebo.

- Para os doentes que participaram no estudo, com antecedentes de acidente vascular cerebral hemorrágico (7/45 para a atorvastatina vs. 2/48 para o placebo; HR 4,06; 95% IC, 0,84-19,57), o risco de acidente vascular cerebral hemorrágico foi aumentado. No entanto, entre os dois grupos, o risco de acidente vascular cerebral isquémico foi similar (3/45 para a atorvastatina vs. 2/48 para o placebo; HR 1,64; 95% IC, 0,27-9,82).
- Para os doentes que participaram no estudo, com antecedentes de enfarte lacunar (20/708 para a atorvastatina vs. 4/701 para o placebo; HR 4,99; 95% IC, 1,71- 14,61), o risco de acidente vascular

### RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

cerebral hemorrágico foi aumentado. No entanto, para estes doentes, o risco de acidente vascular cerebral isquémico foi reduzido (79/708 para a atorvastatina vs. 102/701 para o placebo;

HR 0,76; 95% IC, 0,57-1,02). É possível que nos doentes a tomar atorvastatina 80 mg/dia com antecedentes de enfarte lacunar, o risco total de ocorrência de acidente vascular cerebral esteja aumentado.

A mortalidade total (por todas as causas) foi de 15,6% (7/45) para a atorvastatina e de 10,4% (5/48) no subgrupo de doentes com antecedentes de acidente vascular cerebral hemorrágico. A mortalidade total (por todas as causas) foi de 10,9% (77/708) para a atorvastatina e de 9,1% (64/701) no subgrupo de doentes com antecedentes de enfarte lacunar.

#### População Pediátrica

##### Hipercolesterolemia familiar heterozigótica em doentes pediátricos dos 6-17 anos de idade

Um estudo aberto, de 8 semanas, para avaliar a farmacocinética, a farmacodinâmica, a segurança e tolerabilidade da atorvastatina, foi realizado em crianças e adolescentes com confirmação genética de hipercolesterolemia familiar heterozigótica e um nível basal de C-LDL  $\geq 4$ mmol/l. Estiveram envolvidas um total de 39 crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos. O coorte A incluiu 15 crianças, com idades entre os 6 e os 12 anos e no estadio de Tanner 1. O coorte B incluiu 24 crianças, entre os 10 e os 17 anos de idade e no estadio de Tanner  $\geq 2$ .

A dose inicial de atorvastatina para o coorte A foi de um comprimido para mastigar de 5 mg, uma vez ao dia e para o coorte B um comprimido revestido por película de 10 mg, uma vez ao dia. A dose de atorvastatina podia ser duplicada se um indivíduo não atingisse um valor de C-LDL  $< 3,35$  mmol/l na quarta semana e se a atorvastatina fosse bem tolerada.

Os valores médios de C-LDL, TG, C-VLDL e Apo-B diminuíram em todos os doentes na segunda semana. Para os indivíduos cuja dose foi duplicada, observaram-se diminuições adicionais antes da segunda semana, na primeira avaliação, após aumento da dose. A percentagem média de diminuição dos parâmetros lipídicos foi similar para ambos os coortes, independentemente dos indivíduos terem permanecido com a sua dose inicial ou com a dose inicial duplicada. Na oitava semana, em média, a percentagem de alteração do nível basal de C-LDL e TG foi aproximadamente 40% e 30% respetivamente, durante o intervalo de exposição.

Num segundo estudo aberto, estudo de braço único, 271 crianças do sexo masculino e feminino com HeFH, com idades compreendidas entre 6 e os 15 anos, foram admitidas e tratadas com atorvastatina

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

até três anos. A inclusão no estudo exigia HeFH confirmada e um nível basal de C-LDL  $\geq 4$  mmol/l (aproximadamente 152 mg/dl). O estudo incluiu 139 crianças no estadió de desenvolvimento Tanner 1 (geralmente variável entre 6 a 10 anos de idade). A dose de atorvastatina (uma vez por dia) foi iniciada com 5 mg (comprimido mastigável) em crianças com menos de 10 anos de idade. As crianças com idade igual ou superior a 10 anos foram iniciadas com 10 mg de atorvastatina (uma vez por dia). Pode-se titular todas as crianças para doses mais elevadas de modo a atingir o objetivo de  $< 3,35$  mmol/l de C-LDL. A dose média ponderada para crianças de 6 a 9 anos foi de 19,6 mg e a dose média ponderada para crianças com idade igual ou superior a 10 anos foi de 23,9 mg.

O valor médio basal de C-LDL (+/- SD) foi 6,12 (1,26) mmol/, o que era aproximadamente 233 (48) mg/dl. Ver a tabela 3 abaixo para resultados finais.

Os dados foram consistentes com a ausência de efeito do fármaco nos parâmetros de crescimento e desenvolvimento (isto é, altura, peso, IMC, estadió de Tanner, Avaliação do Investigador da Maturação e Desenvolvimento Global) em indivíduos pediátricos e adolescentes com HeFH a receber tratamento com atorvastatina ao longo dos 3 anos de estudo. Não houve nenhum efeito do fármaco avaliado pelo investigador por visita na altura, peso, IMC por idade ou por género.

<b>TABELA 3 Efeitos hipolipemiantes da atorvastatina em adolescentes do sexo masculino e feminino com Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica (mmol/l)</b>						
Tempo	N	CT (S.D.)	CT (S.D.)	C-LDL (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.) #
Nível basal	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
Mês 30	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
Mês 36/ET	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***
CT = colesterol total, C-LDL = lipoproteína de baixa densidade, C-HDL = lipoproteína de alta densidade; TG = triglicéridos; Apo B = apolipoproteína B; "Mês 36/ET" inclui os dados da visita final para os indivíduos que terminaram a participação antes do período de 36 meses, bem como os dados completos de 36 meses para indivíduos que completaram a participação de 36 meses; "*" = Mês 30 N para este parâmetro foi 207; "***" = O valor basal N para este parâmetro foi 270; "****" = Mês 36/ET N para este parâmetro 243; " # " = g/l para a Apo B.						

*Hipercolesterolemia familiar heterozigótica em doentes pediátricos dos 10-17 anos de idade*

Num estudo com dupla ocultação, controlado por placebo seguido de uma fase aberta, 187 rapazes e raparigas pós-menarca com idades compreendidas entre os 10 e os 17 anos de idade (idade média 14,1 anos), e hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HF) ou hipercolesterolemia grave, foram

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

aleatorizados para atorvastatina (n=140) ou placebo (n=47), durante 26 semanas e posteriormente todos receberam atorvastatina durante 26 semanas. A dose de atorvastatina (uma vez por dia) foi de 10 mg durante as primeiras 4 semanas, e foi titulada para 20 mg se o nível de C-LDL >3,36 mmol/l. A atorvastatina diminuiu significativamente os valores plasmáticos do CT, C-LDL, triglicérides e Apo B durante as 26 semanas da fase em dupla ocultação. O valor médio de C-LDL alcançado foi de 3,38 mmol/l (intervalo: 1,81-6,26 mmol/l) no grupo da atorvastatina comparado com de 5,91 mmol/l (intervalo: 3,93-9,96 mmol/l) no grupo placebo, durante as 26 semanas da fase em dupla ocultação.

Um estudo pediátrico adicional da atorvastatina vs colestipol, realizado em doentes com hipercolesterolemia e idade compreendida entre os 10 e os 18 anos, demonstrou que a atorvastatina (N=25) causou uma redução significativa no C-LDL, à semana 26 ( $p < 0,05$ ), comparada com o colestipol (N=31).

Um estudo de uso compassivo realizado em doentes com hipercolesterolemia grave (incluindo hipercolesterolemia homozigótica) incluiu 46 pacientes pediátricos tratados com atorvastatina titulada de acordo com a resposta (alguns indivíduos receberam 80 mg de atorvastatina por dia). O estudo teve a duração de 3 anos: o C-LDL diminuiu em 36%.

Não foi estabelecida a eficácia a longo prazo, da terapêutica com atorvastatina, na infância, na redução da morbidade e mortalidade na idade adulta.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A atorvastatina é rapidamente absorvida após administração oral; as concentrações plasmáticas máximas ( $C_{\text{máx}}$ ) ocorrem dentro de 1 a 2 horas. O grau de absorção aumenta em proporção com a dose de atorvastatina. Após a administração oral, a biodisponibilidade dos comprimidos revestidos por película de atorvastatina é de 95% a 99% quando comparada com a solução oral. A biodisponibilidade absoluta da atorvastatina é cerca de 12% e a disponibilidade sistémica da atividade de inibição da HMG-CoA redutase é aproximadamente 30%. A reduzida disponibilidade sistémica é atribuída à depuração pré-sistémica na mucosa gastrointestinal e/ou ao metabolismo hepático de primeira passagem.

### Distribuição

O volume médio de distribuição da atorvastatina é de cerca de 381 litros. A atorvastatina liga-se às proteínas plasmáticas em  $\geq 98\%$ .

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### Biotransformação

A atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4 em derivados orto- e para- hidroxilados e em vários produtos de beta-oxidação. Para além de outras vias estes produtos são ainda metabolizados por glucoronidação. In vitro, a inibição da HMG- CoA redutase pelos metabolitos orto- e parahidroxilados é equivalente à da atorvastatina. Cerca de 70% da atividade de inibição da HMG-CoA redutase é atribuída aos metabolitos ativos.

### Eliminação

A atorvastatina é maioritariamente eliminada na bÍlis após metabolismo hepático e/ou extra-hepático. O fármaco, contudo, não parece sofrer recirculação entero- hepática significativa. A semivida média de eliminação plasmática da atorvastatina no ser humano é de cerca de 14 horas. A semivida da atividade de inibição da HMG- CoA redutase é aproximadamente de 20 - 30 horas, devido ao contributo dos metabolitos ativos.

A atorvastatina é um substrato dos transportadores hepáticos, do polipeptÍdeo de transporte do anião orgânico 1B1 (OATP1B1) e do transportador 1B3 (OATP1B3). Os metabolitos da atorvastatina são substratos do OATP1B1. A atorvastatina também é identificada como um substrato da proteína 1 multirresistente a medicamentos (MDR1) e da proteína resistente ao cancro da mama (BCRP), o que pode limitar a absorção intestinal e a eliminação biliar da atorvastatina.

### Características em doentes

#### *Idosos*

As concentrações plasmáticas da atorvastatina e dos seus metabolitos ativos são mais elevadas nos idosos saudáveis que nos adultos jovens, porém, os efeitos lipídicos são comparáveis aos observados em populações de doentes mais jovens.

#### *População pediátrica*

Na literatura, o peso corporal foi a única covariável significativa no modelo farmacocinético da populacional de atorvastatina. A depuração oral aparente da atorvastatina nos indivíduos pediátricos pareceu similar à dos adultos, quando comparada alometricamente pelo peso corporal. Foram observadas diminuições consistentes de C-LDL e CT durante o intervalo de exposição à atorvastatina e o-hidroxiatorvastatina.

#### *Género*

### RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

As concentrações de atorvastatina e dos seus metabolitos ativos nas mulheres são diferentes das registadas nos homens (mulheres: cerca de 20% mais elevadas para  $C_{máx}$  e cerca de 10% mais baixas para AUC). Estas diferenças não tiveram significado clínico, não resultando em diferenças clinicamente significativas nos efeitos lipídicos entre homens e mulheres.

#### *Compromisso renal*

A doença renal não afeta as concentrações plasmáticas nem os efeitos lipídicos da atorvastatina e dos seus metabolitos ativos.

#### *Compromisso hepático*

As concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos ativos aumentam acentuadamente (cerca de 16 vezes na  $C_{máx}$  e cerca de 11 vezes na AUC) nos doentes com hepatopatia alcoólica crónica (Childs-Pugh B).

#### *Polimorfismo do SLCO1B1*

A captação hepática de todos os inibidores da HMG-CoA redutase, incluindo a atorvastatina, envolve o transportador OATP1B1. Em doentes com polimorfismo do SLCO1B1, existe um risco acrescido de exposição à atorvastatina, que pode levar a um aumento do risco de rabdomiólise (ver secção 4.4). Polimorfismo no gene que codifica o OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) está associado a um aumento de exposição (AUC) à atorvastatina 2.4 vezes superior ao dos indivíduos sem esta variante do genótipo (c.521TT). Nestes doentes geneticamente comprometidos também é possível uma insuficiente captação hepática da atorvastatina. São desconhecidas as possíveis consequências sobre a eficácia.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

O potencial mutagénico ou clastogénico da atorvastatina foi negativo em 4 testes in vitro e em 1 ensaio in vivo. A atorvastatina não demonstrou ser carcinogénica em ratos mas, doses mais elevadas em ratinhos (resultando em 6 a 11 vezes a AUC<sub>0-24h</sub>, alcançada em humanos com a dose mais alta recomendada), demonstraram adenomas hepatocelulares em machos e carcinomas hepatocelulares nas fêmeas. Estudos experimentais em animais evidenciaram que os inibidores da HMG-CoA redutase, podem afetar o desenvolvimento de embriões e fetos. Em ratos, coelhos e cães, a atorvastatina não teve efeito na fertilidade e não demonstrou ser teratogénica, no entanto, quando administrada em doses tóxicas à figura materna, foi observada toxicidade fetal em ratos e coelhos. Durante a exposição da figura materna a altas doses de atorvastatina, o desenvolvimento das crias dos ratos foi atrasado e a sobrevivência pós-natal diminuída. Nos ratos, existe evidência de transferência placentária. Nos ratos,

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

as concentrações plasmáticas de atorvastatina são similares às do leite. Não se conhece se a atorvastatina ou os seus metabolitos são excretados no leite materno.

### **6. Informações farmacêuticas**

#### **6.1 Lista dos excipientes**

Carbonato de magnésio

Lactose monohidratada

Amido

Polissorbato 80

Água purificada

Lactose anidra

Sílica anidra coloidal

Crospovidona

Celulose microcristalina

Estearato de magnésio

#### **Revestimento**

Hipromelose

álcool isopropílico

Diclorometano

Macrogol 6000

Talco purificado

Dióxido de titânio

Ftalato de dietila

Cor Lago Ponceau 4R

Álcool isopropílico

#### **6.2 Incompatibilidades**

**Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos *(Na ausência de estudos de compatibilidade)***

#### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar em local fresco e seco, à temperatura de 25°C, protegido da luz e da humidade.

### 6.5 Precauções especiais de utilização/preparação antes da utilização

*Ex- Divisão do comprimido*

*Equipamento especial para a utilização, administração*

### Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Nenhum requisito especial.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. Fornecedor

### **Macleods Pharmaceuticals Ltd.**

304, Atlanta Arcade, Marol Church Road,

Andheri (East), Mumbai- 400 059,

India

Phone: +91-22-66762800

Fax: +91-22-2821 6599

E-mail: [exports@macleodsphara.com](mailto:exports@macleodsphara.com)

## Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Medis Farmacêutica, Lda

Av. 24 de Julho, nº 4155

Maputo – Moçambique

### **Referências:**

1. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7048>

*APROVADO PELA ANARME, IP A 28/02/2024*

*N<sup>o</sup>s de Registo: 10 mg 1652, 20 mg 1653, 40 mg*

*1654*