LIPIGRAN®
atorvastatina cálcica

LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Comprimido revestido

10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
LIPIGRAN®
atorvastatina cálcica

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg. Embalagem contendo 20, 30, 40, 60, 90*, 100**, 300*, 450* ou 500* unidades.
*Embalagem hospitalar
**Embalagem fracionável

USO ORAL
10 mg e 20 mg - USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS DE IDADE
40 mg e 80 mg – USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 10 mg contém:
atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica).....10 mg
excipiente* q.s.p.....1 com rev
Cada comprimido revestido de 20 mg contém:
atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica).....20 mg
excipiente* q.s.p.....1 com rev
Cada comprimido revestido de 40 mg contém:
atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica).....40 mg
excipiente* q.s.p.....1 com rev
Cada comprimido revestido de 80 mg contém:
atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica).....80 mg
excipiente* q.s.p.....1 com rev
*celulose microcristalina, lactose monoidratada, crospovidona, dióxido de silício, butil-hidroxitolueno, estearilfumarato de sódio, hipromelose, macrogol, álcool polivinílico, dióxido de titânio, talco, lecitina de soja e goma xantana.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

Prevenção de Complicações Cardiovasculares: Em pacientes sem evidência clínica de doença cardiovascular (DCV) e com ou sem dislipidemia, porém com múltiplos fatores de risco para doença coronariana (DAC) como tabagismo, hipertensão, diabetes, baixo nível de HDL-C ou história familiar de doença coronariana precoce, **LIPIGRAN®** 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. Em pacientes com doença cardíaca coronariana clinicamente evidente, **LIPIGRAN®** 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 (ICC); angina.

Pacientes Pediátricos (10 a 17 anos): LIPIGRAN® 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 (DCV) prematura, ou presença de 2 ou mais fatores de risco cardiovascular no paciente pediátrico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Aterosclerose: no estudo de Reversão da Aterosclerose com Terapia Hipolipemiante Intensiva (REVERSAL), o efeito da atorvastatina 80 mg e da pravastatina 40 mg na aterosclerose coronária foi avaliado pelo ultrassom intravascular (USIV), durante a angiografia, em pacientes com doença arterial coronariana. Neste estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado, o USIV foi realizado em 502 pacientes no período basal e após 18 meses. No grupo tratado com a atorvastatina (n=253), a mudança média percentual observada no volume total do ateroma (critério principal do estudo), quando comparado ao período basal, foi -0,4% (p=0,98) no grupo da atorvastatina 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 2,04 mmol/L ± 0,8 (78,9 mg/dL ± 30) quando comparado ao período basal de 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 28), e no grupo da pravastatina o LDL-C foi reduzido para uma média de 2,85 mmol/L ± 0,7 (110 mg/dL ± 26) quando comparado ao período basal de 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 26) (p< 0,0001). A atorvastatina também reduziu significativamente a média do CT em 34,1% (pravastatina: -18,4%, p < 0,0001), os níveis médios de TG em 20% (pravastatina: -6,8%, p < 0,0009) e a média de apolipoproteína B em 39,1% (pravastatina: -22,0%, p< 0,0001). A atorvastatina aumentou o HDL-C em 2,9% (pravastatina: +5,6%, p = NS). Houve uma redução média de 36,4% na proteína reativa C (CRP) no grupo da atorvastatina, comparado com uma redução de 5,2% no grupo da pravastatina (p< 0,0001). O perfil de segurança e tolerabilidade dos 2 grupos de tratamento foi comparável.

AVC recorrente: no estudo de Prevenção do AVC pela Redução Agressiva nos Níveis de Colesterol (SPARCL – Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), os efeitos da atorvastatina 80 mg diários ou placebo sobre o AVC foram avaliados em 4731 pacientes que apresentavam AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) dentro do período de 6 meses e sem histórico de doença arterial coronária (DAC). Os pacientes eram 60% homens, de 21 a 92 anos de idade (idade média de 63 anos) e tinham um baseline médio de 133 mg/dL (3,4 mmol/L). O LDL-C médio foi de 73 mg/dL (1,9 mmol/L) durante o tratamento com atorvastatina 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% [hazard ratio (HR)] 0,85; IC 95%, 0,72-1,00; p=0,05 ou 0,84; IC 95%; 0,71-0,99; p=0,03 após ajuste para fatores basais) comparado com o placebo. A atorvastatina 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 (218/2.365, 9,2% vs. 274/2.366, 11,6%, p=0,01) e aumentou a incidência de AVC hemorrágico (55/2.365, 2,3% vs. 33/2.366, 1,4%, p=0,02) comparado ao placebo. A incidência de AVC hemorrágico fatal foi similar entre os grupos (17 de atorvastatina vs. 18 de placebo). A redução do risco de eventos cardiovasculares com atorvastatina 80 mg foi demonstrada em todos os grupos de pacientes exceto nos pacientes que entraram no estudo com AVC hemorrágico e apresentaram AVC hemorrágico recorrente (7 de atorvastatina vs. 2 de placebo), onde o número de eventos foi muito pequeno para discernir risco e benefício.
Em pacientes tratados com atorvastatina 80 mg houve poucos casos de AVC de qualquer tipo (265 de atorvastatina vs. 311 de placebo) e poucos eventos de DAC (123 de atorvastatina vs. 204 de placebo). A mortalidade total foi similar nos grupos de tratamento (216 de atorvastatina vs. 211 de placebo). A incidência total de eventos adversos e eventos adversos sérios foi similar entre os grupos de tratamento.

Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica em Pacientes Pediátricos: em um estudo clínico duplo-cego, placebo-controlado, seguido de uma fase aberta, com 187 meninas pós-menarca e meninos, com idades variando entre 10 e 17 anos (média de idade de 14,1 anos), com hipercolesterolemia familiar

heterozigótica ou hipercolesterolemia grave, foram randomizados para atorvastatina (n=140) ou placebo (n=47) por 26 semanas e em seguida todos receberam atorvastatina durante 26 semanas. Os critérios para inclusão no estudo foram: um valor basal de LDL-C ≥ 190 mg/dL ou; um valor basal de LDL-C ≥ 160 mg/dL e histórico familiar positivo de hipercolesterolemia familiar ou doença cardiovascular prematura documentada em parentes de primeiro ou segundo grau. O valor basal médio de LDL-C foi de 218,6 mg/dL (variando entre 138,5 e 385,0 mg/dL) no grupo da atorvastatina comparado a 230,0 mg/dL (variando entre 160,0 e 324,5 mg/dL) no grupo do placebo. A dosagem de atorvastatina (uma vez ao dia) foi de 10 mg para as primeiras 4 semanas e aumentada para 20 mg se o nível de LDL-C fosse > 130 mg/dL. O número de pacientes tratados com atorvastatina que necessitaram de aumento de dose para 20 mg após 4 semanas durante a fase duplo-cega foi de 78 (55,7%). A atorvastatina diminuiu significantemente os níveis plasmáticos de CT, LDL-C, triglicérides e apo B durante as 26 semanas da fase duplo-cega (vide Tabela 1).

Tabela 1 – Efeitos da redução de lipídeos da atorvastatina em meninos e meninas adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou hipercolesterolemia grave
(Mudança percentual média desde o valor basal ao endpoint na população com intenção de tratamento)

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

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

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

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

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

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

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

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

50%. Triglicérides = 10%, -19%, -26%, -29%, -37%. HDL-C = -3%, 6%, 9%, 6%, 5%. Não HDL-C/HDL-C = 7%, -34%, -41%, -45%, -53%.

Em pacientes com hiperlipoproteinemia de Fredrickson tipos IIa e IIb, agrupados a partir de 24 estudos clínicos controlados, as mudanças percentuais médias (25º e 75º percentil) do valor basal de HDL-C para atorvastatina 10, 20, 40 e 80 mg foram 6,4 (variando entre -1,4 e 14,0); 8,7 (variando entre 0 e 17); 7,8 (variando entre 0 e 16) e 5,1 (variando entre -2,7 e 15), respectivamente. Adicionalmente, as análises dos dados demonstraram um decréscimo consistente e significativo no CT, LDL-C, triglicérides, razão CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C.

Hipertrigliceridemia (Fredrickson tipo IV): a resposta à utilização de atorvastatina em 64 pacientes com hipertrigliceridemia isolada tratados em vários estudos clínicos está na Tabela 2. Para os pacientes tratados com atorvastatina, o valor basal médio (mín; máx) de triglicérides foi de 565 (variando entre 267 e 1502).

Tabela 2 – 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 3 - Estudo aberto, cruzado, em 16 pacientes com disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III)

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

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

Em um estudo sem grupo controle, 29 pacientes com idades variando entre 6 e 37 anos com hipercolesterolemia familiar homozigótica receberam doses diárias de 20 a 80 mg de atorvastatina. 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 mg/dL; 147 mg/dL; 48 mg/dL e 139 mg/dL, respectivamente, no grupo tratado com atorvastatina, e 135 mg/dL; 217 mg/dL; 46 mg/dL e 187 mg/dL, respectivamente, no grupo utilizando placebo. A atorvastatina reduziu significantemente o risco de morte e eventos isquêmicos (Figura 1) em 16%. O risco de re-hospitalização para angina do peito com evidências documentadas de isquemia miocárdica foi reduzido significantemente em 26%. A atorvastatina reduziu o risco de morte e eventos isquêmicos de forma igual e consistente em todos os valores de LDL-C basais. Além disso, reduziu o risco de morte e eventos isquêmicos tanto em pacientes com infarto do miocárdio não transmural (infarto sem onda Q) como em pacientes com angina instável, em homens e em mulheres e em pacientes com idade ≤ 65 anos e > 65 anos.

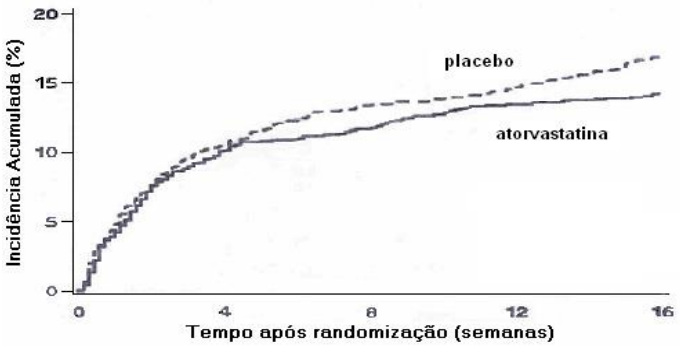


Figura 1. Tempo até o primeiro evento isquêmico ou morte.

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

A atorvastatina reduziu os índices relacionados aos seguintes eventos:

Eventos	**Redução do risco (%)**	**N° de eventos (atorvastatina vs. placebo)**	**valor-p**
Eventos coronarianos (insuficiência cardíaca congestiva fatal mais IM não fatal)	36 %	100 vs. 154	0,0005
Total de eventos cardiovasculares e procedimentos de revascularização	20 %	389 vs. 483	0,0008
Total de eventos coronários	29 %	178 vs. 247	0,0006
AVC fatal e não fatal*	26 %	89 vs.119	0,0332

[a] Doença coronária

[b] Infarto do miocárdio

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

A mortalidade total e a mortalidade cardiovascular não foram reduzidas de forma significativa, apesar de ter sido observada uma tendência favorável.

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

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:

Eventos	**Redução do risco relativo (%)**	**N° de eventos (atorvastatina vs. placebo)**	**valor-p**
Principais eventos cardiovasculares [infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal e não fatal, infarto do miocárdio (IM) silencioso, morte por doença arterial coronariana transluminal percutânea (PTCA), revascularização AVC]	37 %	83 vs. 127	0,0010
IM (IAM fatal e não fatal, IM silencioso)	42 %	38 vs.64	0,0070
AVC (fatal e não fatal)	48 %	21 vs. 39	0,0163

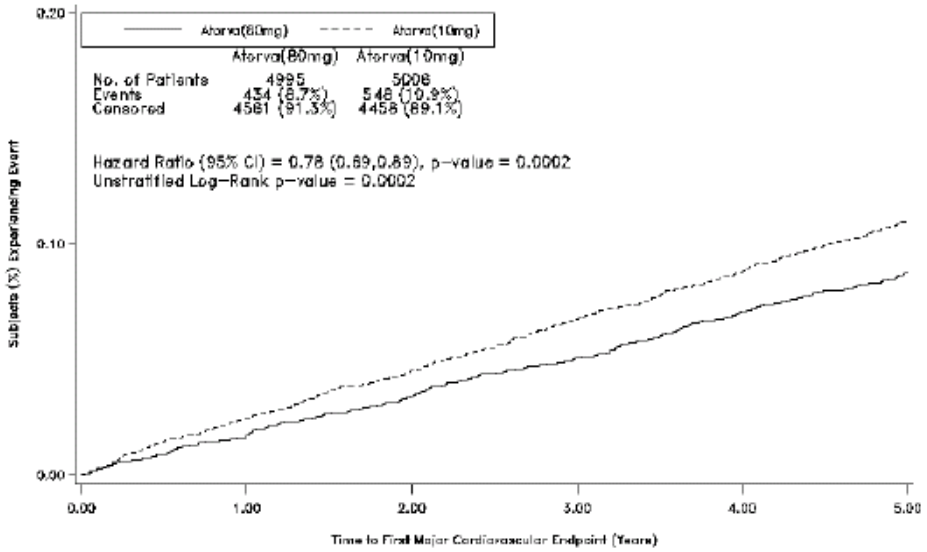
IAM = infarto agudo do miocárdio; RVM = revascularização do miocárdio; DAC = doença arterial coronariana; IM = infarto do miocárdio; PTCA = angioplastia coronária transluminal percutânea.

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

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

(0,69-0,89), p=0,0002 (vide Figura 2 e Tabela 4). A redução global do risco foi consistente independentemente da idade (< 65, ≥ 65) ou sexo.

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



A atorvastatina 80 mg reduz significantemente o risco dos seguintes:

Tabela 4 – Visão Geral dos Resultados de Eficácia no Estudo TNT

Endpoint	**atorvastatina 10 mg (n = 5006)**		**atorvastatina 80 mg (n = 4995)**		**Razão de risco[a] (IC 95%)**
	n	(%)	n	(%)	
ENDPOINT primário					
Primeiro endpoint cardiovascular importante	548	10,9	434	8,7	0,78 (0,69 - 0,89)
Componentes do Endpoint Primário					
Óbito por DCC	127	2,5	101	2,0	0,80 (0,61 - 1,03)
IM Não Fatal, não relacionado ao procedimento	308	6,2	243	4,9	0,78 (0,66 - 0,93)
Parada cardíaca ressuscitada	26	0,5	25	0,5	0,96 (0,56 - 1,67)
Acidente vascular cerebral (fatal e não fatal)	155	3,1	117	2,3	0,75 (0,59 - 0,96)
ENDPOINTS secundários*					
Primeira ICC com hospitalização	164	3,3	122	2,4	0,74 (0,59 - 0,94)
Primeiro endpoint DVP	282	5,6	275	5,5	0,97 (0,83 - 1,15)
Primeiro bypass da artéria coronária (CABG) ou outro procedimento de revascularização coronariana[b]	904	18,1	667	13,4	0,72 (0,65 - 0,80)
Primeiro endpoint	615	12,3	545	10,9	0,88 (0,79 - 0,99)

documentado de angina[b]					
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
* principal endpoint cardiovascular (MCVE) = morte devido doença cardíaca coronariana, infarto do miocárdio não fatal, parada cardíaca ressuscitada e AVC fatal e não fatal.
** endpoints secundários não incluídos no endpoint primário
HR = hazard ratio; IC=intervalo de confiança; IM=infarto do miocárdio; ICC=insuficiência cardíaca congestiva; CABG - bypass da artéria coronária.
Os intervalos de confiança dos endpoints secundários não foram ajustados para comparações múltiplas.

Dentre os eventos incluídos no endpoint primário de eficácia, o tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg/dia reduziu significativamente a taxa de infarto do miocárdio não fatal, e não relacionado ao procedimento e a taxa de acidente vascular cerebral fatal e não fatal, porém não reduziu a taxa de óbito decorrente de doença cardíaca coronariana ou a taxa de parada cardíaca ressuscitada (Tabela 4). Dentre os endpoints secundários pré-definidos, o tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg/dia reduziu significativamente a taxa de revascularização coronariana, angina e hospitalização por insuficiência cardíaca, porém não reduziu a taxa de doença vascular periférica. A redução da taxa de ICC com hospitalização foi observada em apenas 8% dos pacientes com história anterior de ICC.

Não foi observada diferença significativa entre os grupos de tratamento com relação a todas as causas de mortalidade: 282 (5,6%) no grupo atorvastatina 10 mg/dia vs. 284 (5,7%) no grupo atorvastatina 80 mg/dia por todas as causas (Tabela 4). A proporção de pacientes com óbito cardiovascular, incluindo os componentes de óbito decorrente de ICC e acidente vascular cerebral fatal foi numericamente menor no grupo recebendo tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg que no grupo recebendo atorvastatina cálcica 10 mg. A proporção de indivíduos com óbito não cardiovascular foi numericamente maior no grupo recebendo tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg que no grupo recebendo atorvastatina cálcica 10 mg.

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

Não foi observada diferença significativa entre os grupos de tratamento com relação ao endpoint primário, a taxa de primeiro evento coronariano importante (doença cardíaca coronariana fatal, infarto do miocárdio não fatal e parada cardíaca ressuscitada): 411 (9,3%) no grupo recebendo atorvastatina cálcica

80 mg/dia vs. 463 (10,4%) no grupo recebendo sinvastatina 20 mg a 40 mg/dia, razão de risco 0,89, IC de 95% (0,78-1,01), p=0,07.

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

Referências bibliográficas

. McCrindle BW1, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial.J Pediatr. 2003 Jul;143(1):74-80.

. Sever PS et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre, randomized, controlled trial. Lancet 2003;361:1149-58.

. Sever PS et al. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). Am J Cardiol 2005;96:39F-44F.

. Law MR et al. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:1423.

. Colhoun HM et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre, randomized, placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685-96.

. Steven E. Nissen, Md, et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2004;291(9):1071-1080. doi:10.1001/jama.291.9.1071.

. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549-59.

. LaRosa JC et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-35.

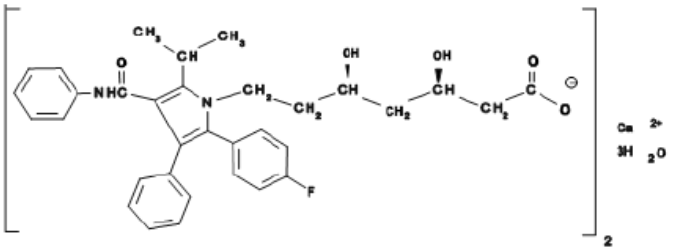
. Pedersen TR et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294:2437-45.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A atorvastatina cálcica é um agente de redução de lípides sintéticos, que é um inibidor da HMG-CoA redutase. Esta enzima catalisa a conversão de HMG-CoA em mevalonato, uma etapa inicial e limitante da velocidade na biossíntese do colesterol.

A fórmula empírica de atorvastatina cálcica é $(C_{33}H_34FN_2O_5)_2Ca \bullet 3H_2O$ e o seu peso molecular é 1209,42. A sua fórmula estrutural é:



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

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

formas não familiares de hipercolesterolemia e dislipidemia mista, a atorvastatina reduz o CT (colesterol total), LDL-C (lipoproteína de baixa densidade) e apo B (apolipoproteína B). A atorvastatina também reduz o VLDL-C (lipoproteínas de densidade muito baixa) e os TG (triglicérides) e produz aumentos variáveis no HDL-C (lipoproteínas de alta densidade).

A atorvastatina diminui os níveis plasmáticos de colesterol e lipoproteínas através da inibição da HMG-CoA redutase e da síntese de colesterol no fígado, e aumenta o número de receptores de LDL hepáticos na superfície da célula, aumentando a absorção e o catabolismo do LDL.

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

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

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

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

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

Propriedades Farmacocinéticas

Farmacocinética e Metabolismo
Absorção: a atorvastatina é rapidamente absorvida após administração oral e concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 1 a 2 horas. A extensão da absorção e as concentrações plasmáticas aumentam em proporção à sua dose. A atorvastatina em comprimidos apresenta biodisponibilidade entre 95% e 99% em comparação à solução. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 14% e a disponibilidade sistêmica da atividade inibitória sobre a HMG-CoA redutase é de aproximadamente 30%. A baixa disponibilidade sistêmica é atribuída ao clearance pré-sistêmico na mucosa gastrintestinal e/ou ao metabolismo hepático de primeira passagem. Embora o alimento diminua a taxa e a extensão da absorção do fármaco em aproximadamente 25% e 9%, respectivamente, como observado através da $C_{máx}$ 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 $_{Cmáx}$ e AUC) após a administração do medicamento à noite, quando comparada à administração pela manhã. Entretanto, a redução no LDL-C é a mesma independente da hora em que o fármaco é administrado (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR").

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

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

A atorvastatina é um substrato dos transportadores hepáticos, transportador OATP1B1 e OATP1B3. Metabólitos de atorvastatina são substratos do OATP1B1. A atorvastatina também é identificada como substrato dos transportadores de efluxo MDR1 e BCRP, o que pode limitar a absorção intestinal e a depuração biliar da atorvastatina.

Populações Especiais
Idosos: as concentrações plasmáticas da atorvastatina se apresentam mais elevadas (aproximadamente 40% para $C_{máx}$ e 30% para AUC) em indivíduos idosos sadios (65 anos de idade ou mais) do que em adultos jovens. O estudo ACCESS avaliou especificamente pacientes idosos com relação ao alcance da meta de tratamento segundo o Programa Nacional de Colesterol dos EUA (NCEP – National Cholesterol Education Program). O estudo incluiu 1.087 pacientes com menos de 65 anos, 815 pacientes com mais de 65 anos e 185 pacientes com mais de 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças entre pacientes idosos e a população em geral com relação à segurança, eficácia ou alcance do objetivo do tratamento de lípides.

Crianças: não foram conduzidos estudos de farmacocinética na população pediátrica.

Sexo: as concentrações plasmáticas de atorvastatina em mulheres são diferentes das observadas nos homens (aproximadamente 20% mais altas para $C_{máx}$ e 10% mais baixas para AUC). Entretanto, não houve diferenças clinicamente significativas do efeito nos lípides entre homens e mulheres.

Insuficiência renal: disfunção renal não apresenta influência nas concentrações plasmáticas ou no efeito da atorvastatina como hipolipemiante. Portanto, não é necessário o ajuste de dose em pacientes com disfunção renal (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR").

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

Insuficiência hepática: as concentrações plasmáticas de atorvastatina aumentam acentuadamente (aproximadamente 16 vezes na $C_{máx}$ e 11 vezes na AUC) em pacientes com hepatopatia alcoólica crônica (classe B de Child-Pugh) (vide "CONTRAINDICAÇÕES").

Interações medicamentosas: o efeito de medicamentos coadministrados sobre a farmacocinética de atorvastatina, bem como o efeito da atorvastatina sobre a farmacocinética de medicamentos coadministrados é resumido nas Tabelas 5 e 6 (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" e "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

Tabela 5 – Efeitos na farmacocinética da atorvastatina devido coadministração de medicamentos

Medicamento coadministrado e regime de dose	**atorvastatina**		
	Dose (mg)	**Proporção da AUC[&]**	**Proporção da $C_{máx}$[&]**
[#]ciclosporina 5,2 mg/kg/dia, dose estável	10 mg, uma vez ao dia por 28 dias	8,7	10,7
[#]tipranavir 500 mg, duas vezes ao dia/ritonavir 200 mg, duas vezes ao dia, 7 dias	10 mg, dose única	9,4	8,6
[#]glecaprevir 400 mg, uma vez ao dia / pibrentasvir 120 mg, uma vez ao dia, 7 dias	10 mg, uma vez ao dia por 7 dias	8,3	22,0
[#]telaprevir 750 mg, a cada 8 horas, 10 dias	20 mg, dose única	7,9	10,6
[#]elbasvir 50 mg, uma vez ao dia / grazoprevir 200 mg, uma vez ao dia, 13 dias	10 mg, dose única	1,95	4,3
[#]boceprevir 800 mg, três vezes ao dia, 7 dias	40 mg, dose única	2,3	2,7
[#]simeprevir 150 mg, uma vez ao dia, 10 dias	40 mg, dose única	2,12	1,7
[#]lopinavir 400 mg, duas vezes ao dia/ ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	20 mg, uma vez ao dia por 4 dias	5,9	4,7
[#,‡]saquinavir 400 mg, duas vezes ao dia/ ritonavir 400 mg, duas vezes ao dia, 15 dias	40 mg, uma vez ao dia por 4 dias	3,9	4,3
[#]claritromicina 500 mg, duas vezes ao dia, 9 dias	80 mg, uma vez ao dia por 8 dias	4,5	5,4
[#]darunavir 300 mg, duas vezes ao dia/ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 9 dias	10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	3,4	2,2
[#]itraconazol 200 mg, uma vez ao dia, 4 dias	40 mg, dose única	3,3	1,20
[#]letermovir 480 mg, uma vez ao dia, 10 dias	20 mg, dose única	3,29	2,17
[#]fosamprenavir 700 mg, duas vezes ao dia/ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	2,5	2,8
[#]fosamprenavir 1.400 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	2,3	4,0
[#]nelfinavir 1.250 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	10 mg, uma vez ao dia por 28 dias	1,74	2,2
[#]suco de Grapefruit, 240 mL, uma vez ao dia[a]*	40 mg, dose única	1,37	1,16
diltiazem 240 mg, uma vez ao dia, 28 dias	40 mg, dose única	1,51	1,00
eritromicina 500 mg, quatro vezes ao dia, 7 dias	10 mg, dose única	1,33	1,38

anlodipino 10 mg, dose única	80 mg, dose única	1,18	0,91
cimetidina 300 mg, quatro vezes ao dia[e], 2 semanas	10 mg, uma vez ao dia por 2 semanas	1,00	0,89
colestipol 10 g, duas vezes ao dia, 24 semanas	40 mg, uma vez ao dia por 8 semanas	NA	0,74**
MAALOX® 30 mL, quatro vezes ao dia, 17 dias	10 mg, uma vez ao dia por 15 dias	0,66	0,67
efavirenz 600 mg, uma vez ao dia, 14 dias	10 mg, por 3 dias	0,59	1,01
[#]rifampicina 600 mg, uma vez ao dia, 7 dias (coadministrado) [†]	40 mg, dose única	1,12	2,9
[#]rifampicina 600 mg, uma vez ao dia, 5 dias (doses separadas) [†]	40 mg, dose única	0,20	0,60
[#]genfibrozila 600 mg, duas vezes ao dia, 7 dias	40 mg, dose única	1,35	1,00
[#]fenofibrato 160 mg, uma vez ao dia, 7 dias	40 mg, dose única	1,03	1,02

[&] Representa proporção de tratamentos (medicamento coadministrado com atorvastatina vs. atorvastatina isolada).

[#] vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" e "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS" para significância clínica.

[*] Aumentos elevados na AUC (proporção da AUC até 2,5) e/ou $C_{máx}$ (proporção da $C_{máx}$ até 1,71) foram relatados com o consumo excessivo de suco de Grapefruit (≥ 750 mL – 1,2 litro/dia).

[**] Proporção baseada em amostra única administrada 8 – 16 h pós-dose.

[†] Devido ao mecanismo de dupla interação da rifampicina, é recomendada a coadministração simultânea de atorvastatina com rifampicina, visto que o atraso na administração de atorvastatina após administração de rifampicina foi associada a uma redução significativa das concentrações plasmáticas de atorvastatina.

[‡] A dose de saquinavir/ritonavir neste estudo não é a dose usada clinicamente. O aumento da exposição à atorvastatina quando usada clinicamente provavelmente seja superior ao observado no presente estudo. Por isso cautela deve ser tomada e a menor dose necessária deve ser usada.

Tabela 6 – Efeito da atorvastatina na farmacocinética de medicamentos coadministrados

atorvastatina	**Medicamento coadministrado e regime de dose**		
	Medicamento/Dose (mg)	**Proporção da AUC[&]**	**Proporção da $C_{máx}$[&]**
80 mg, uma vez ao dia por 15 dias	antipirina, 600 mg, dose única	1,03	0,89
80 mg, uma vez ao dia por 10 dias	[#]digoxina 0,25 mg, uma vez ao dia, 20 dias	1,15	1,20
40 mg, uma vez ao dia por 22 dias	contraceptivo oral, uma vez ao dia, 2 meses - noretindrona 1 mg -etinilestradiol 35 µg	1,28 1,19	1,23 1,30
10 mg, dose única	tipranavir 500 mg, duas vezes ao dia/ ritonavir 200 mg, duas vezes ao dia, 7 dias	1,08	0,96
10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	fosamprenavir 1.400 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	0,73	0,82
10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	fosamprenavir 700 mg, duas vezes ao dia/ ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 14	0,99	0,94

	dias		

[&] Representa proporção de tratamentos (medicamento coadministrado com atorvastatina vs. atorvastatina isolada).
[#] 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 hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HGPRT) forward mutation em células pulmonares de hamster chinês. Não produziu aumentos significantes em aberrações cromossômicas no ensaio in vitro com células pulmonares de hamster chinês e se apresentou negativa no teste in vivo de mouse micronucleus.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES
LIPIGRAN® é contraindicado a pacientes que apresentam:
- Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula;
- Doença hepática ativa ou elevações persistentes inesperadas das transaminases séricas, excedendo em 3 vezes o limite superior da normalidade (ULN);
ou que estão:
- Grávidas, amamentando ou a mulheres em idade fértil que não estejam utilizando medidas contraceptivas eficazes. **LIPIGRAN®** deve ser administrado a adolescentes e mulheres em idade fértil somente quando a gravidez se verificar altamente improvável e desde que estas pacientes tenham sido informadas dos potenciais riscos ao feto.

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Em indivíduos em fase de crescimento ou pré-púberes, a terapêutica de escolha inicial para a hipercolesterolemia familiar heterozigótica é constituída por fármacos não absorvidos, como a colestiramina ou o colestipol. A associação desses agentes com **LIPIGRAN®** pode ser utilizado 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 **LIPIGRAN®** for superior a 1 ano.

Efeitos Hepáticos: assim como ocorre com outros agentes redutores de lípides da mesma classe, elevações moderadas (> 3 vezes o limite superior da normalidade [ULN]) 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 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg.
Aumentos persistentes nas transaminases séricas (> 3 vezes o limite superior da normalidade em duas ou mais ocasiões) ocorreram em 0,7% dos pacientes que receberam atorvastatina nestes estudos clínicos. A incidência dessa anormalidade foi de 0,2%, 0,2%, 0,6% e 2,3% para doses de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg, respectivamente. Em geral, os aumentos não estavam associados à icterícia ou a outros sinais e sintomas clínicos. Quando a dose de atorvastatina foi reduzida ou o tratamento foi interrompido ou descontinuado, os níveis de transaminases retornaram aos níveis anteriores ao tratamento. A maioria dos pacientes continuou o tratamento com uma dose reduzida de atorvastatina sem sequelas.

Estudo Tratamento até Novas Metas (Treating to New Targets - TNT): no estudo TNT, incluindo 10.001 indivíduos com doença cardíaca coronariana clinicamente evidente tratados com atorvastatina cálcica 10 mg/dia (n=5006) ou atorvastatina cálcica 80 mg/dia (n=4995), foram observados mais eventos adversos sérios e descontinuações em decorrência de eventos adversos no grupo recebendo a dose alta de atorvastatina (92, 1,8%; 497, 9,9%, respectivamente) comparado ao grupo recebendo a dose baixa (69, 1,4%; 404, 8,1%, respectivamente) durante uma mediana de acompanhamento de 4,9 anos. Elevações persistentes nas transaminases (≥ 3 vezes o limite superior da normalidade [LSN] duas vezes dentro de 4-10 dias) ocorreram em 62 (1,3%) indivíduos recebendo atorvastatina 80 mg e em nove (0,2%) indivíduos recebendo atorvastatina 10 mg. Elevações na creatina quinase (≥ 10 vezes o LSN) foram de modo geral baixas, porém mais altas no grupo de tratamento recebendo a dose alta de atorvastatina (13; 0,3%) comparado ao grupo recebendo a dose baixa de atorvastatina (6; 0,1%).
Estudo Redução Incremental nos Endpoints Através da Redução Agressiva de Lipídeos (Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering - IDEAL): o estudo IDEAL incluiu 8.888 indivíduos tratados com atorvastatina cálcica 80 mg/dia (n=4439) ou sinvastatina 20-40 mg/dia (n=4449), não foi observada diferença na frequência global de eventos adversos ou eventos adversos sérios entre os grupos de tratamento, durante uma mediana de tratamento de 4,8 anos. Testes de função hepática devem ser realizados antes do início e periodicamente durante o tratamento. Pacientes que desenvolverem qualquer sinal ou sintoma sugestivo de danos hepáticos devem realizar testes de função hepática. Os que desenvolverem níveis de transaminases elevados devem ser monitorados até que a(s) anormalidade(s) se resolva(m). Se um aumento de AST e ALT maior que 3 vezes o limite superior da normalidade persistir, recomenda-se a redução da dose ou a descontinuação do tratamento com atorvastatina cálcica. A atorvastatina pode causar elevação dos níveis de transaminases (vide "REAÇÕES ADVERSAS"). A atorvastatina deve ser utilizada com precaução em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou apresentam histórico de doença hepática. Doença hepática ativa ou elevações persistentes e inesperadas das transaminases são contraindicações ao uso de atorvastatina (vide "CONTRAINDICAÇÕES").

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 instruídos a relatar imediatamente a ocorrência inesperada de dor muscular, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular, particularmente se for acompanhada de mal-estar ou febre. O tratamento com **LIPIGRAN®** deve ser descontinuado no caso de ocorrência de níveis consideravelmente elevados de CPK ou se diagnose ou suspeita de miopatia. O risco de miopatia é aumentado com a administração concomitante de medicamentos que aumentam a concentração sistêmica de atorvastatina (vide "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS" e "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas"). Muitos destes fármacos inibem o metabolismo do citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) e/ou o transporte do fármaco. A CYP 3A4 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, inibidores da protease do HIV/HCV, inibidores HCV NS5A / NS5B, letermovir 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 menores iniciais e de manutenção de atorvastatina também devem ser consideradas quando a atorvastatina é administrada concomitantemente com os medicamentos citados (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR"). Não se recomenda o uso concomitante de atorvastatina e ácido fusídico, portanto, a suspensão temporária de atorvastatina é

aconselhável durante o tratamento 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").

Há relatos muito raros de miopatia necrotizante imunomediada (MNI) durante ou após o tratamento com algumas estatinas (vide "REAÇÕES ADVERSAS"). MNI é clinicamente caracterizado por fraqueza muscular proximal persistente e creatina quinase sérica elevada, que persiste apesar da descontinuação do tratamento com estatina, anticorpo anti-HMG CoA redutase positivo e melhora com agentes imunossupressores.

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 **LIPIGRAN®** deve ser interrompido temporariamente ou descontinuado em qualquer paciente com uma condição grave e aguda sugestiva de miopatia ou com um fator de risco que o predisponha ao desenvolvimento de insuficiência renal decorrente de rabdomiólise (por exemplo, infecção aguda grave, hipotensão, cirurgia de grande porte, politraumatismos, distúrbios metabólicos, endócrinos e eletrolíticos e convulsões não controladas).

AVC Hemorrágico: uma análise post-hoc de um estudo clínico com 4.731 pacientes sem DAC que tiveram AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) no período de 6 meses e foram iniciados com atorvastatina 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 "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacodinâmicas – AVC recorrente").
Função endócrina: aumentos nos níveis de hemoglobina A1c (HbA1c) e glicose sérica em jejum foram relatados com inibidores de 3-hidroxi-3methylglutaryl-coenzima A (HMG-CoA) redutase, incluindo a atorvastatina. O risco de hiperglicemia, entretanto, é compensado positivamente pela redução no risco vascular com estatinas.

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

LIPIGRAN® 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 atorvastatina apresentaram um perfil de eventos adversos similar àqueles observados em indivíduos do grupo placebo. Os eventos adversos mais comumente observados nos 2 grupos, independente da avaliação de causalidade, foram as infecções. **Não foram estudadas doses superiores a 20 mg nesta população de pacientes.** Neste estudo controlado limitado não houve efeito detectável no crescimento ou maturação sexual em rapazes ou no prolongamento do ciclo menstrual das adolescentes. As adolescentes devem ser aconselhadas sobre os métodos contraceptivos apropriados enquanto estiverem submetidas à terapia com atorvastatina (vide "CONTRAINDICAÇÕES" e "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

A atorvastatina não foi avaliada em estudos clínicos controlados envolvendo pacientes pré-adolescentes ou pacientes com idade inferior a 10 anos de idade. A eficácia clínica foi avaliada com doses de até 80 mg/dia durante 1 ano em um estudo não controlado em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, incluindo 8 pacientes pediátricos.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O risco de miopatia durante o tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase se apresenta aumentado com a administração concomitante de ciclosporina, fibratos, niacina em doses que alteram o perfil lipídico ou inibidores de citocromo P450 3A4/transportadores, (por exemplo, eritromicina e antifúngicos azólicos) (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR: Uso combinado com outros medicamentos" e "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Efeitos na Musculatura Esquelética").

Inibidores do CYP 3A4

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

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

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

- **cloridrato de diltiazem:** a coadministração de atorvastatina (40 mg) com diltiazem (240 mg) foi associado com concentrações plasmáticas maiores de atorvastatina (vide "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas").

- **cimetidina:** um estudo de interação de atorvastatina com cimetidina foi realizado e não foi observada interação clinicamente significativa (vide "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas").

- **itraconazol**: a administração concomitante de atorvastatina (20 mg a 40 mg) com itraconazol (200 mg) foi associada ao aumento na AUC de atorvastatina (vide "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas").

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

Inibidor de transportadores

A atorvastatina é um substrato dos transportadores hepáticos (vide "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas").

A administração concomitante de 10 mg de atorvastatina e 5,2 mg/kg/dia de ciclosporina resultou num aumento da exposição à atorvastatina (relação de AUC: 8,7; vide "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas"). A ciclosporina é um inibidor do polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteína multirresistente 1 (MDR1) e proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), assim como CYP 3A4, aumentando assim a exposição à atorvastatina. Não exceda 10 mg de atorvastatina por dia (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR – Uso combinado com outros medicamentos").

O glecaprevir e pibrentasvir são inibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 e BCRP. Estudos de interação farmacocinética mostraram aumento na exposição de atorvastatina quando administrada concomitantemente a glecaprevir/pibrentasvir.

Portadores de hepatite C em tratamento com glecaprevir/pibrentasvir devem considerar estatinas alternativas (ou terapias hipolipemiantes alternativas). A coadministração com atorvastatina não é

recomendada durante as semanas de tratamento com glecaprevir/pibrentasvir. Caso seja utilizada em associação a glecaprevir/pibrentasvir, a dose de atorvastatina não deve exceder 10 mg dia (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR - Uso combinado com outros medicamentos").

O elbasvir e grazoprevir são inibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 e BCRP, aumentando assim a exposição à atorvastatina. Utilizar com precaução e com a menor dose necessária (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR - Uso combinado com outros medicamentos").

A administração concomitante de atorvastatina 20 mg e letermovir 480 mg por dia resultou num aumento da exposição à atorvastatina (relação de AUC: 3,29; vide "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas"). O letermovir inibe os transportadores de efluxo P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 e o transportador hepático OATP1B1 / 1B3, aumentando assim a exposição à atorvastatina. Não exceder 20 mg de atorvastatina por dia (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR – Uso combinado com outros medicamentos").

A magnitude das interações medicamentosas mediadas por CYP3A e OATP1B1/1B3 em medicamentos coadministrados pode ser diferente quando o letermovir é coadministrado com ciclosporina. O uso de atorvastatina não é recomendado em pacientes que tomam letermovir coadministrado com ciclosporina.

Indutores do CYP 3A4
A administração concomitante de atorvastatina com indutores do CYP 3A4 (por ex., efavirenz, rifampicina) pode levar a reduções variáveis nas concentrações plasmáticas de atorvastatina. Devido ao mecanismo de interação dupla de rifampicina, (indução e inibição do CYP 3A4 de hepatócito transportador de captação OATP1B1), é recomendada a coadministração simultânea de atorvastatina com rifampicina, visto que o atraso na administração de atorvastatina após administração de rifampicina tem sido associada com uma redução significativa nas concentrações plasmáticas de atorvastatina (vide "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas").

- Antiácidos: a coadministração de atorvastatina com um antiácido na forma de suspensão oral contendo hidróxido de magnésio e de alumínio provocou uma diminuição nas concentrações plasmáticas de atorvastatina (proporção da AUC: 0,66); entretanto, a redução no LDL-C não apresentou alterações.
- antipirina: uma vez que a atorvastatina não afeta a farmacocinética da antipirina, não são esperadas interações com outros fármacos metabolizados através das mesmas isoenzimas.

- colestipol: as concentrações plasmáticas de atorvastatina foram menores (proporção da concentração: 0,74) quando o colestipol foi administrado com atorvastatina. Entretanto, os efeitos nos lípides foram maiores quando a atorvastatina e colestipol foram coadministrados em comparação à administração isolada de qualquer um dos fármacos.

- digoxina: quando foram coadministradas doses múltiplas de digoxina e atorvastatina 10 mg, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio não foram afetadas. Entretanto, as concentrações de digoxina aumentaram (proporção da AUC: 1,15) após a administração diária de digoxina com atorvastatina 80 mg. Pacientes utilizando digoxina devem ser monitorados adequadamente.

- azitromicina: a coadministração de atorvastatina (10 mg, 1 vez ao dia) com azitromicina (500 mg, 1 vez ao dia) não alterou as concentrações plasmáticas da atorvastatina.

- Contraceptivos orais: a coadministração de atorvastatina com um contraceptivo oral contendo noretindrona e etinilestradiol aumentou a área de concentração vs. os valores da curva do tempo (AUC) da noretindrona (proporção da AUC: 1,28) e do etinilestradiol (proporção da AUC: 1,19). Estas elevações devem ser consideradas na escolha do contraceptivo oral em mulheres utilizando atorvastatina.

- varfarina: foi realizado um estudo de interação de atorvastatina com varfarina e não foi observada qualquer interação clinicamente significante.

- colchicina: embora os estudos de interação com atorvastatina e colchicina não tenham sido realizados, casos de miopatia têm sido relatados onde atorvastatina foi coadministrada com colchicina e cautela deve ser exercida ao prescrever atorvastatina com colchicina.

- anlodipino: num estudo de interação medicamentosa em pacientes saudáveis, a coadministração de atorvastatina 80 mg com anlodipino 10 mg resultou em um aumento na exposição de atorvastatina (proporção da AUC: 1,18) que não foi clinicamente significativa.

- ácido fusídico: embora estudos de interação com atorvastatina e ácido fusídico não tenham sido realizados, existe um risco aumentado de rabdomiólise em pacientes recebendo uma combinação de estatinas, incluindo a atorvastatina, e ácido fusídico. O mecanismo desta interação não é conhecido. Em pacientes em que a utilização de ácido fusídico sistêmico é considerada essencial, o tratamento com estatinas deve ser descontinuado durante toda a duração do tratamento com o ácido fusídico. A terapia com estatina pode ser reintroduzida sete dias após a última dose de ácido fusídico. Em circunstâncias excepcionais, onde o uso prolongado de ácido fusídico sistêmico é necessário, por exemplo, para o tratamento de infecções graves, a necessidade de coadministração de atorvastatina e ácido fusídico somente deve ser considerada em uma análise caso a caso e sob rigorosa supervisão médica. O paciente deve ser aconselhado a procurar imediatamente o médico se sentir quaisquer sintomas de fraqueza muscular, dor ou sensibilidade.

- Outros tratamentos concomitantes: em estudos clínicos, a atorvastatina foi utilizada concomitantemente com agentes anti-hipertensivos e terapia de reposição de estrógenos sem evidências de interações adversas clinicamente significantes. Estudos de interação com agentes específicos não foram realizados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30ºC). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:
Comprimido revestido de 10 mg: cor branca, oblongo, biconvexo e monossectado.
Comprimido revestido de 20 mg: cor branca, oblongo, biconvexo e monossectado.
Comprimido revestido de 40 mg: cor branca, oblongo, biconvexo e monossectado.
Comprimido revestido de 80 mg: cor branca, oblongo, biconvexo e monossectado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Geral: Antes de ser instituída a terapia com **LIPIGRAN®** 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 **LIPIGRAN®**. A dose pode variar de 10 mg a 80 mg, em dose única diária. As doses podem ser administradas a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos. As doses, inicial e de manutenção, devem ser individualizadas de acordo com os níveis basais de LDL-C, a meta do tratamento e a resposta do paciente. Após o início do tratamento e/ou durante o ajuste de dose de atorvastatina, os níveis lipídicos devem ser analisados dentro de 2 a 4 semanas, e a dose deve ser ajustada adequadamente.

Hipercolesterolemia Primária e Hiperlipidemia Combinada (Mista): A maioria dos pacientes é controlada com 10 mg de atorvastatina em dose única diária. A resposta terapêutica é evidente dentro de 2 semanas, e a resposta máxima é geralmente atingida em 4 semanas. A resposta é mantida durante tratamento crônico.

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica: em um estudo de uso compassivo em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, a maioria dos pacientes respondeu a 80 mg de atorvastatina com uma redução maior que 15% no LDL-C (18% – 45%).

Uso em Crianças (idade entre 10 e 17 anos) com Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica: Para pacientes com 10 anos ou mais, a dose inicial recomendada de **LIPIGRAN®** 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 "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacodinâmicas"). Os ajustes devem ser feitos em intervalos de 4 semanas ou mais.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática: Vide "CONTRAINDICAÇÕES" e "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES".

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal: A insuficiência renal não apresenta influência nas concentrações plasmáticas ou na redução de LDL-C com **LIPIGRAN®**. 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 lípides (vide "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas: Populações Especiais").

Uso combinado com outros medicamentos: quando a coadministração de atorvastatina e ciclosporina, telaprevir, a combinação de tipranavir/ritonavir, ou glecaprevir/pibrentasvir é necessária, a dose de atorvastatina não deve exceder 10 mg.
O uso de atorvastatina não é recomendado em pacientes que tomam letermovir coadministrado com ciclosporina.

Foram observadas também, interações medicamentosas farmacocinéticas que resultaram no aumento sistêmico de **LIPIGRAN®** com outros inibidores de protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir e nelfinavir), inibidores de protease da hepatite C (HCV) (boceprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir), claritromicina, itraconazol e letermovir. Deve-se ter precaução na coadministração de atorvastatina e estes medicamentos, e é recomendada avaliação clínica apropriada para garantir que a menor dose necessária de atorvastatina seja empregada (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Efeitos na musculatura esquelética" e "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
A atorvastatina é geralmente bem tolerada. As reações adversas foram geralmente de natureza leve e transitória. Um banco de dados de 16.066 pacientes dos estudos de atorvastatina placebo-controlados (8.755 atorvastatina vs. 7.311 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%) que podem ser associados ao tratamento com atorvastatina, em pacientes participando de estudos clínicos placebo-controlados incluem:
Reação comum (> 1/100 e < 1/10):
Infecções e infestações: nasofaringite.
Distúrbios do metabolismo e nutricional: hiperglicemia.
Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal: dor faringolaríngea, epistaxe.
Distúrbios gastrintestinais: diarreia, dispepsia, náusea, flatulência.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: artralgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, espasmos musculares, mialgia, edema articular.
Laboratorial: alterações nas funções hepáticas, aumento da creatina fosfoquinase sanguínea.

Os seguintes efeitos adversos adicionais foram relatados nos estudos placebo-controlados com atorvastatina:
Distúrbios psiquiátricos: pesadelo.

Distúrbios dos olhos: visão turva.
Distúrbios do ouvido e labirinto: tinido.
Distúrbios gastrintestinais: desconforto abdominal, eructação.
Distúrbios hepatobiliares: hepatite e colestase.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: urticária.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: fadiga muscular, cervicalgia.
Distúrbios gerais e condição do local de administração: mal-estar, febre.
Laboratorial: células brancas positivas na urina.
Nem todos os efeitos listados acima tiveram, necessariamente, uma relação de causalidade associada ao tratamento com atorvastatina.

Pacientes Pediátricos (idade entre 10 e 17 anos)
Os pacientes tratados com atorvastatina têm um perfil de efeitos adversos geralmente semelhantes ao dos pacientes tratados com placebo, as experiências adversas mais comuns observadas em ambos os grupos, independentemente da avaliação de causalidade, foram as infecções.

Experiência Pós-Comercialização
Na experiência pós-comercialização de atorvastatina os seguintes efeitos indesejáveis adicionais foram relatados:
Distúrbios hematológico e linfático: trombocitopenia.
Distúrbios do sistema imunológico: reações alérgicas (incluindo anafilaxia).
Lesão, envenenamento e complicações do procedimento: ruptura do tendão.
Distúrbios do metabolismo e nutricional: aumento de peso.
Distúrbios do sistema nervoso: hipoestesia, amnésia, tontura, disgeusia.
Distúrbios gastrintestinais: pancreatite.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, angioedema, eritema multiforme, rash bolhoso.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: rabdomiólise, miopatia necrosante autoimune, miosite, dor nas costas.
Distúrbios gerais e condição do local de administração: dor no peito, edema periférico, fadiga.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Não há tratamento específico para superdose com atorvastatina. No caso de superdose, o paciente deve receber tratamento sintomático e devem ser instituídas medidas de suporte, conforme a necessidade. Devido à alta ligação às proteínas plasmáticas, a hemodiálise não deve aumentar o clearance do medicamento significativamente.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.6773.0488
Farm. Resp.: Dra. Maria Betânia Pereira
CRF-SP nº 37.788

Registrado por: **LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 05.044.984/0001-26
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC
0800-050 06 00
www.legrandpharma.com.br

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 10/04/2023.

bula-prof-546475-LEG-v0

Histórico de Alteração de Bula									
Dados da Submissão Eletrônica			**Dados da petição/notificação que altera bula**				**Dados das alterações de bulas**		
Data do Expediente	**No. do Expediente**	**Assunto**	**Data submissão**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
24/01/2017	0124473/17-6	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg em embalagens contendo 20, 30, 40, 60, 90* ou 100** comprimidos revestidos. * Embalagem Hospitalar ** Embalagem Fracionável
17/04/2018	0297955/18-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	3. Características Farmacológicas	VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg em embalagens contendo 20, 30, 40, 60, 90* ou 100** comprimidos revestidos. * Embalagem Hospitalar ** Embalagem Fracionável
14/12/2018	1182553/18-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? Dizeres legais 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO	VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg em embalagens contendo 20, 30, 40, 60, 90* ou 100** comprimidos revestidos. * Embalagem Hospitalar ** Embalagem Fracionável

							MEDICAMENTO Dizeres Legais		
12/02/2021	0582213/21-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg em embalagens contendo 20, 30, 40, 60, 90* ou 100** comprimidos revestidos. * Embalagem Hospitalar ** Embalagem Fracionável
10/06/2022	4283696/22-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	06/06/2022	4259636/22-0	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	06/06/2022	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg. Embalagem contendo 20, 30, 40, 60, 90*, 100**, 300*, 450* ou 500* unidades. * Embalagem hospitalar ** Embalagem fracionável
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Comprimido revestido de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg. Embalagem contendo 20, 30, 40, 60, 90*, 100**, 300*, 450* ou 500* unidades. * Embalagem hospitalar ** Embalagem fracionável
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	