

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGENS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	10mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	20mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	40mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	80mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Pfizer ApS	Zarator	10mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Pfizer ApS	Zarator	20mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Pfizer ApS	Zarator	40mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Pfizer ApS	Zarator	80mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Pfizer Oy	Lipitor	10mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Pfizer Oy	Lipitor	20mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Pfizer Oy	Lipitor	40mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Pfizer Oy	Lipitor	80mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	10mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	20mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	40mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	80mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	Pfizer Hellas AE	Lipitor	10mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Pfizer Hellas AE	Lipitor	20mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Pfizer Hellas AE	Lipitor	40mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Pfizer Hellas AE	Lipitor	80mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	10mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	20mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	40mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	80mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Holanda	Pfizer bv	Lipitor	10mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Holanda	Pfizer bv	Lipitor	20mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Holanda	Pfizer bv	Lipitor	40mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Holanda	Pfizer bv	Lipitor	80mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	10mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	20mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	40mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator 80 mg	80mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	10mg	Comprimido revestido por película	Via oral

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	20mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	40mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	80mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Pfizer AB	Lipitor	10mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Pfizer AB	Lipitor	20mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Pfizer AB	Lipitor	40mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Pfizer AB	Lipitor	80mg	Comprimido revestido por película	Via oral

ANEXO II

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS
CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA**

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO GLOBAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DA ATORVASTATINA (Sortis e denominações associadas - ver Anexo I)

O Sortis e as denominações associadas contêm atorvastatina, um conhecido inibidor da redutase da HMG-CoA (estatina), registada na UE desde 1996, através do procedimento de reconhecimento mútuo e de procedimentos nacionais. As indicações actualmente aprovadas para a atorvastatina são as seguintes:

- adjuvante da dieta na redução dos níveis elevados de colesterol total, colesterol das LDL, apolipoproteína B e triglicéridos em doentes 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;
- redução do colesterol total e do colesterol das LDL em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica em adição de outras terapêuticas de redução dos lípidos (por exemplo, aférese das LDL) ou quando essas terapêuticas não estão disponíveis.

Informação de base sobre a alteração do tipo II através do procedimento de reconhecimento mútuo

No processo inicial de alteração do tipo II apresentado no âmbito do procedimento de reconhecimento mútuo, o requerente solicitou a seguinte indicação:

“Prevenção de acidentes cardiovasculares em doentes com múltiplos factores de risco (por exemplo, doentes com diabetes do tipo 2 com um factor de risco e doentes hipertensos com três factores de risco) e com níveis de colesterol normais ou elevados, mas sem doença coronária clinicamente evidente.”

Este texto da indicação baseava-se nos resultados de dois ensaios aleatorizados controlados realizados com atorvastatina a 10 mg, na prevenção primária das doenças cardiovasculares. O estudo da ASCOT LLA incidiu em 10 000 doentes (com idades compreendidas entre 40 e 79 anos) com níveis de colesterol normais a ligeiramente elevados, sem prévio enfarte do miocárdio ou terapêutica para angina, mas com hipertensão e, pelo menos, 3 outros factores de risco cardiovasculares, e avaliou o efeito da atorvastatina nas doenças coronárias fatais e não fatais. A atorvastatina reduziu significativamente a frequência de acidentes coronários e cardiovasculares, de acidentes vasculares cerebrais e de procedimentos de revascularização em toda a coorte objecto do estudo. Contudo, na análise de subgrupos por sexo (81% de homens e 19% de mulheres), um efeito benéfico da atorvastatina foi observado nos homens, mas não pôde ser estabelecido nas mulheres, e a mortalidade global e a mortalidade cardiovascular foram, em termos numéricos, superiores (embora não significativamente) nos doentes do sexo feminino. O estudo CARDS incluiu 2 838 doentes (com idades compreendidas entre 40 e 75 anos) com níveis de colesterol normais a ligeiramente elevados, com diabetes do tipo 2 e 1 outro factor de risco cardiovascular, mas sem doença coronária clinicamente evidente. A atorvastatina reduziu significativamente a frequência de acidentes cardiovasculares importantes (“major”), a frequência de enfartes do miocárdio fatais, não fatais e silenciosos e a frequência de acidentes vasculares cerebrais.

No relatório de avaliação final (1 de Novembro de 2005), o Estado-Membro de referência propôs, e o titular da Autorização de Introdução no Mercado aceitou, a seguinte indicação:

“Prevenção de acidentes cardiovasculares em doentes com diabetes do tipo 2 e um outro factor de risco, com níveis de colesterol normais a ligeiramente elevados, sem doença coronária clinicamente evidente.”

limitando, assim, a indicação à população incluída no ensaio CARDS e relegando os resultados do ensaio ASCOT-LLA para uma descrição na secção 5.1 do Resumo das Características do Medicamento, com base na ausência de eficácia demonstrada no subgrupo feminino.

No final do procedimento de reconhecimento mútuo, surgiu uma divergência entre Estados-Membros quanto ao texto da indicação proposta que reflecte adequadamente os dados dos estudos ASCOT-LLA e CARDS e exclui, efectivamente, o tratamento para não diabéticos, tendo a Espanha apresentado ao Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), em 1 de Dezembro de 2005, um pedido oficial de arbitragem. Na reunião plenária de Dezembro, o CHMP adoptou uma lista de questões (LoQ), centrada nos seguintes pontos:

1. Como reflectir adequadamente no Resumo das Características do Medicamento a ausência de um efeito significativo da atorvastatina relativamente ao objectivo primário composto e aos diversos objectivos secundários no subgrupo feminino?
2. Deve a população-alvo do estudo ASCOT-LLA ser excluída da indicação proposta, excluindo, desta forma, do tratamento, os doentes não diabéticos em elevado risco cardiovascular?
3. É o efeito cardioprotector da atorvastatina mais elevado quando esta é conjugada com terapêutica(s) anti-hipertensiva(s) específica(s) e deve esse facto ser reflectido no Resumo das Características do Medicamento?
4. Em que medida pode a indicação terapêutica requerida ser aplicada a dosagens de atorvastatina diferentes da utilizada nos estudos CARDS e ASCOT-LLA?
5. Panorâmica das indicações aprovadas na UE para a atorvastatina com base nos estudos ASCOT-LLA e CARDS.

Avaliação da eficácia clínica

A principal questão debatida pelo CHMP foram os resultados do ensaio ASCOT-LLA, principalmente o facto de não terem sido estabelecidos benefícios e de existir uma tendência adversa em termos de mortalidade no subgrupo feminino e, em segundo lugar, o impacto da interacção observada, em alguns subgrupos, entre a amlodipina anti-hipertensiva e a atorvastatina nos resultados do principal ensaio. A atorvastatina reduziu significativamente a frequência dos acidentes coronários e cardiovasculares, os acidentes vasculares cerebrais e os procedimentos de revascularização em toda a coorte objecto do estudo, embora não tenha sido estabelecido um efeito benéfico no subgrupo feminino e a mortalidade geral e a mortalidade cardiovascular tenham sido, em termos numéricos, superiores (ainda que não significativamente) em doentes do sexo feminino. A fim de integrar os resultados do ensaio ASCOT-LLA numa perspectiva mais vasta e de corroborar a segurança e os benefícios da atorvastatina na prevenção primária dos acidentes cardiovasculares, independentemente do sexo, o requerente forneceu i) uma avaliação sucinta de dados relativos ao sexo resultantes de outros ensaios clínicos de estatinas, ii) a actual posição de sociedades científicas sobre a gestão recomendada de doenças cardiovasculares em mulheres, iii) resultados-chave, por sexo, dos ensaios ASCOT-LLA e CARDS, que destacam as similaridades entre os estudos, e iv) referências às actuais orientações regulamentares e limitações científicas na interpretação dos resultados das análises por subgrupo.

O requerente avançou argumentos em apoio da tese segundo a qual os resultados do ensaio ASCOT-LLA relativos às mulheres e baseados em análises de subgrupo constituem, muito provavelmente, resultados fortuitos, não sendo considerados suficientemente sólidos, em termos científicos, para servirem de base a medidas regulamentares. O requerente forneceu ainda uma justificação adequada e objectiva contra uma eventual restrição no sentido de excluir as mulheres da indicação proposta, tendo em conta o estado actual dos conhecimentos sobre os efeitos benéficos, globais e para as mulheres, da terapêutica com estatina, incluindo os resultados dos ensaios, orientações e recomendações internacionais.

A principal preocupação prende-se com o “risco de doenças cardiovasculares”. É óbvio que o benefício absoluto, ajustado à idade, da prevenção primária das doenças cardiovasculares é muito inferior nas mulheres do que nos homens, visto que o risco de doenças cardiovasculares das mulheres é, para a

mesma idade, inferior. Para que a atorvastatina tenha a mesma eficácia absoluta em ambos os sexos, é, pois, necessário tratar mulheres com o mesmo risco absoluto que os homens, ou seja, mulheres com mais factores de risco adicionais, como, por exemplo, mais idade, menopausa, etc. Os médicos não devem esquecer que a decisão de tratar mulheres se deve basear não só nas orientações clínicas de tratamento, mas também na determinação do risco cardiovascular absoluto, tendo em conta o sexo, a idade, o tabagismo, a tensão arterial, os níveis de colesterol, etc. (com recurso, por exemplo, aos modelos Score e Framingham). Em consequência, o CHMP concorda que a exclusão das mulheres da indicação privaria da terapêutica com atorvastatina um importante subgrupo da população com risco cardiovascular compatível com esta terapêutica, e considera que os resultados do ensaio ASCOT-LLA para o subgrupo feminino deverão constar da secção 5.1 do Resumo das Características do Medicamento.

Quanto à interacção observada entre a atorvastatina e a amlodipina, o conjunto de dados avaliados indica que, a existir, a relevância clínica desta interacção é questionável e não deve implicar medidas regulamentares aplicáveis à prescrição do medicamento. Não obstante, o CHMP considerou pertinente referir esta conclusão, incluindo uma declaração factual no parágrafo que sintetiza os resultados do ensaio ASCOT-LLA na secção 5.1 do Resumo das Características do Medicamento.

Um ponto pouco polémico foi a aplicabilidade dos resultados do ensaio a outras dosagens de atorvastatina. O CHMP considera que nada leva a crer que doses mais elevadas tenham efeitos menos sensíveis do que a dose de 10 mg referida na indicação aprovada, independentemente dos níveis-alvo individuais de colesterol e do potencialmente diferente perfil de segurança de dosagens mais elevadas. O local apropriado para as posologias recomendadas é a secção 4.2, e não a secção 4.1, do Resumo das Características do Medicamento, tendo sido acrescentadas as posologias recomendadas.

Por último, o texto da indicação que melhor reflecte os resultados dos ensaios avaliados foi objecto de aceso debate. Apesar de concordar com o pedido do requerente no sentido de não excluir as mulheres e os doentes não diabéticos da indicação, o CHMP considera que a indicação solicitada, que reflecte as populações de doentes dos ensaios ASCOT-LLA e CARDS, é demasiado vasta. Indiscutivelmente, muitos dos doentes eram de baixo risco, principalmente as mulheres incluídas no ensaio ASCOT-LLA. Os resultados do ensaio revelam que, para alguns subgrupos de baixo risco incluídos nos estudos, correspondentes a grandes populações, provavelmente, à luz dos conhecimentos actuais, a terapêutica não se justifica, e a aprovação de uma indicação nesse sentido resultaria no tratamento de muitos doentes que não extrairão quaisquer benefícios de uma terapêutica de redução dos lípidos. Em consequência, o CHMP é favorável à restrição da indicação a doentes com elevado risco de um primeiro acidente cardiovascular, o que obriga o prescritor a proceder a uma avaliação individual do risco, em vez de seguir um algoritmo, para decidir da terapêutica.

À luz do que precede, o CHMP conclui que a indicação para a atorvastatina “*Prevenção de acidentes cardiovasculares em doentes considerados em alto risco de um primeiro acidente cardiovascular, como adjuvante na correcção de outros factores de risco*” reflecte adequadamente os dados disponíveis.

Conclusão geral sobre a relação benefício/risco

Na sua reunião de 20-23 de Março de 2006, o CHMP, tendo apreciado os dados relativos à eficácia apresentados pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado, concluiu que havia sido demonstrado que a atorvastatina, enquanto adjuvante na correcção de outros factores de risco, era eficaz na prevenção de acidentes cardiovasculares em doentes considerados em alto risco de um primeiro acidente cardiovascular.

O CHMP recomendou a concessão da alteração de tipo II no sentido da extensão da indicação.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Considerando que,

- O CHMP considerou o pedido apresentado ao abrigo do nº 12 do artigo 6º do Regulamento (CE) nº 1084/2003 da Comissão para a atorvastatina (Sortis e denominações associadas – ver anexo I),
- O titular da Autorização de Introdução no Mercado transpôs o texto proposto pelo CHMP para o Resumo das Características do Medicamento.
 - Para a secção 4.1, é proposta a seguinte indicação:
Prevenção de acidentes cardiovasculares em doentes considerados em elevado risco de um primeiro acidente cardiovascular (ver secção 5.1), como adjuvante na correcção de outros factores de risco.
 - A posologia constante da secção 4.2 foi revista, tendo passado a ter a seguinte redacção:
Nos ensaios de prevenção primária, a dose era de 10 mg/dia. Para obter níveis de colesterol (das LDL) conformes com as actuais orientações poderão ser necessárias doses mais elevadas.
 - A secção 5.1 foi actualizada, a fim de incluir os resultados dos ensaios ASCOT-LLA e CARDS, do seguinte modo:

Prevenção de doenças cardiovasculares

O efeito da atorvastatina em doenças coronárias fatais e não fatais foi avaliado num estudo aleatorizado com dupla ocultação e controlado por placebo da Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Os doentes eram hipertensos, com idades compreendidas entre 40 e 79 anos, sem antecedentes de enfarte do miocárdio ou de tratamento para angina e com níveis de colesterol total iguais ou inferiores a 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Todos os doentes apresentavam pelo menos três dos factores de risco cardiovascular predefinidos: sexo masculino, idade igual ou superior a 55 anos, tabagismo, diabetes, antecedentes de doença coronária num parente de primeiro grau, colesterol total: colesterol das HDL superior a 6, doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, acidente vascular cerebral prévio, anomalia específica em electrocardiograma, proteinúria/albuminúria. Nem todos os doentes eram considerados em elevado risco de um primeiro acidente cardiovascular. Os doentes foram submetidos a uma terapia anti-hipertensiva (um regime à base de amlodipina ou atenolol) e a 10 mg diários de atorvastatina (n=5168) ou a placebo (n=5137).

O efeito de diminuição do risco absoluto ou relativo foi o seguinte:

Acidente	Redução do risco relativo (%)	Nº de acidentes (Sortis vs placebo)	Redução do risco absoluto¹ (%)	Valor de p
DC fatal e EM não fatal	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Total de acidentes cardiovasculares e de procedimentos de revascularização	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Total de acidentes coronários	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006

¹Com base na diferença nas taxas reais de acidentes registados durante um período de acompanhamento médio de 3,3 anos.

DC = doença coronária; EM = enfarte do miocárdio.

A mortalidade total e a mortalidade cardiovascular não registaram uma redução significativa (185 vs. 212 acidentes, p = 0,17 e 74 vs. 82 acidentes, p = 0,51). Na análise de subgrupos por sexo (81% de homens e 19% de mulheres), os efeitos benéficos da

atorvastatina foram observados nos homens, mas não puderam ser estabelecidos nas mulheres, devido, possivelmente, à menor taxa de acidentes no subgrupo feminino. A mortalidade geral e a mortalidade cardiovascular foram numericamente superiores em doentes do sexo feminino (38 vs. 30 e 17 vs. 12), o que no entanto não tem relevância estatística. Observou-se uma significativa interação entre o tratamento e a terapêutica inicial anti-hipertensiva. O objectivo primário (doença coronária fatal e enfarte do miocárdio não fatal) foi significativamente reduzido pela atorvastatina nos doentes tratados com amlodipina (HR 0,47 (0,32-0,69) $p=0,00008$), mas não nos doentes tratados com atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), $p = 0,287$).

O efeito da atorvastatina nas doenças cardiovasculares fatais e não fatais foi igualmente avaliado num ensaio aleatorizado, com dupla ocultação, multicêntrico e controlado por placebo, o Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), em doentes com diabetes do tipo 2, idade compreendida entre 40 e 75 anos, sem antecedentes de doença cardiovascular e com níveis de colesterol das LDL iguais ou inferiores a 4,14 mmol/l (160 mg/dl) e de triglicéridos iguais ou inferiores a 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Todos os doentes apresentavam pelo menos um dos seguintes factores de risco: hipertensão, tabagismo activo, retinopatia, microalbuminúria ou macroalbuminúria. Os doentes foram tratados com 10 mg diárias de atorvastatina ($n = 1428$) ou com placebo ($n = 1410$), e tiveram um acompanhamento médio de 3,9 anos.

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

Acidente	Redução do risco relativo (%)	Nº de acidentes (Sortis vs placebo)	Redução do risco absoluto¹ (%)	Valor de p
Acidentes cardiovasculares importantes (EAM fatal e não fatal, EM silencioso, morte por DC aguda, angina instável, cirurgia de <i>bypass</i> da artéria coronária, angioplastia coronária transluminal percutânea, revascularização, acidente vascular cerebral)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
EM (EAM fatal e não fatal, EM silencioso)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
Acidentes vasculares cerebrais (fatais e não fatais)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

1 Com base na diferença nas taxas reais de acidentes registados durante um período de acompanhamento médio de 3,9 anos.

EAM = enfarte agudo do miocárdio; DC = doença coronária; EM = enfarte do miocárdio.

Não ficou provada uma diferença no efeito da terapêutica em função do sexo, idade ou nível inicial do colesterol das LDL dos doentes. Observou-se uma tendência favorável relativamente à taxa de mortalidade (82 óbitos no grupo com placebo contra 61 óbitos no grupo com atorvastatina, $p = 0,0592$).

Observou-se uma redução do risco relativo de morte de 27% (82 óbitos no grupo com placebo contra 61 óbitos no grupo com atorvastatina), no limite da relevância estatística ($p = 0,0592$).

- não foram identificados quaisquer resultados adversos em matéria de segurança relacionados com a extensão da indicação.

- em consequência, o CHMP considerou favorável a relação risco/benefício da supramencionada extensão de indicação,

O CPMP recomendou a concessão da alteração das autorizações de introdução no mercado cujos Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e Folheto Informativo constam do anexo III para a atorvastatina (Sortis e nomes associados - ver anexo I).

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO
INFORMATIVO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]> [For referral procedures]
{Nome (de fantasia)} 10 mg comprimido revestido por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de atorvastatina (sob a forma de atorvastatina cálcica (trihidrato)).

Excipientes:

Cada {Nome (de fantasia)} 10 mg comprimido revestido por película contém 32,80 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película brancos, elípticos com a gravação "10" numa face e "PD 155" na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipercolesterolemia

{Nome (de fantasia)} está indicado como adjuvante da dieta para a redução de níveis elevados de colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B e triglicéridos em doentes 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.

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

Prevenção da doença cardiovascular

Prevenção de eventos cardiovasculares em doentes nos quais se estima existir um risco elevado de ocorrência do primeiro evento cardiovascular, como complemento para a correção de outros factores de risco (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O doente deve seguir uma dieta-padrão de redução dos lípidos antes de iniciar o tratamento com {Nome (de fantasia)} e mantê-la durante o tratamento com {Nome (de fantasia)}.

As doses devem ser individualizadas de acordo com os níveis basais de C-LDL, com o objectivo terapêutico e em função da resposta do doente.

A dose inicial habitual é de 10 mg em toma única diária. O ajuste posológico deve ser feito a intervalos mínimos de 4 semanas. A dose máxima é de 80 mg em toma única diária.

Cada dose diária de atorvastatina deverá ser administrada de uma só vez, em qualquer momento do dia, com ou sem alimentos.

O objectivo do tratamento em doentes com doença coronária diagnosticada ou em doentes com risco aumentado de eventos isquémicos, é atingir valores de C-LDL < 3 mmol/l (ou < 115 mg/dl) e colesterol total < 5 mmol/l (ou < 190 mg/dl).

Adaptado de “Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” in *Atherosclerosis* 140 (1998) 199-270.

Hipercolesterolemia primária e hiperlipidemia combinada (mista)

Na sua maioria os doentes são controlados com {Nome (de fantasia)} 10 mg em toma única diária. 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 diário com {Nome (de fantasia)} 10 mg. As doses deverão ser individualizadas e ajustadas 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 ao dia.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica

Num estudo de uso compassivo envolvendo 64 doentes, verificou-se que em 46 doentes havia informação confirmada sobre receptores LDL. Nestes 46 doentes, a redução média observada no C-LDL foi, aproximadamente 21%. Atorvastatina foi administrada em doses até 80 mg/dia.

A posologia da atorvastatina em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica varia entre 10 e 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 utilizada 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 actuais.

Posologia em doentes com insuficiência renal

A doença renal não afecta as concentrações plasmáticas da atorvastatina nem os efeitos lipídicos de {Nome (de fantasia)}; não é portanto necessário, ajustar a dose.

Utilização no idoso

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

Utilização em crianças

O uso pediátrico só deve ser prescrito por especialistas.

A experiência em pediatria é limitada a um pequeno número de doentes (4 a 17 anos de idade) com dislipidémias graves, designadamente hipercolesterolemia familiar homocigótica. A dose inicial recomendada nesta população é de 10 mg de atorvastatina por dia. A dose poderá ser aumentada para 80 mg diários, em função da resposta e da tolerabilidade. Nesta população ainda não foram avaliados dados adicionais de segurança.

4.3 Contra-indicações

{Nome (de fantasia)} está contra-indicado em doentes:

- com hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes do medicamento,
- com doença hepática activa ou em caso de elevação persistente e inexplicável das transaminases séricas, mais de 3 vezes o limite superior normal,
- com miopatia,
- na gravidez
- durante o aleitamento,
- em mulheres em idade fértil que não usam métodos contraceptivos adequados.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos hepáticos

Recomenda-se a realização de testes da função hepática antes do início do tratamento e posteriormente de forma periódica. Nos doentes que desenvolvam sinais ou sintomas sugestivos de lesão hepática deverão ser efectuados testes da função hepática. Os doentes com níveis aumentados de transaminases deverão ser vigiados até ao desaparecimento da anomalia ou anomalias. Quando persistir um aumento das transaminases, superior a 3 vezes o limite máximo normal, recomenda-se a redução da dose ou a suspensão de {Nome (de fantasia)} (ver secção 4.8).

{Nome (de fantasia)} deve ser utilizado com precaução em doentes que consomem quantidades consideráveis de álcool e/ou que têm história clínica de doença hepática.

Efeitos no músculo esquelético

A atorvastatina, tal como os outros inibidores da HMG CoA redutase, pode raramente afectar o músculo esquelético e originar mialgia, miosite e miopatia que poderão progredir para rabdomiólise, uma condição potencialmente ameaçadora da vida, caracterizada pela acentuada elevação dos níveis de CPK (> 10 vezes o Limite Superior Normal), mioglobulinemia e mioglobulinúria, podendo originar falência renal.

Antes de iniciar o tratamento

A atorvastatina deverá ser prescrita com precaução em doentes com factores predisponentes para a rabdomiólise. Recomenda-se a determinação dos níveis de creatina fosfoquinase (CPK) antes de iniciar o tratamento com estatinas, em doentes em que se verifique alguma das seguintes situações:

- Insuficiência renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes pessoais ou familiares de alterações musculares hereditárias
- Antecedentes de toxicidade muscular devida a estatinas ou fibratos
- Antecedentes de doença hepática e/ou hábitos de grande consumo de álcool
- Nos idosos (idade > 70 anos), deverá ser considerada a necessidade de determinação dos níveis de CPK, de acordo com a presença de outros factores predisponentes para a rabdomiólise.

Nestas situações, o risco do tratamento deverá ser ponderado relativamente ao potencial benefício, pelo

que se recomenda monitorização clínica.

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

Determinação da Creatina Fosfoquinase

Os valores de creatina fosfoquinase (CPK) não deverão ser determinados após exercício físico intenso ou na presença de uma outra causa plausível de elevação da CPK, uma vez que estas situações dificultam a interpretação dos resultados. Se os níveis de CPK se encontrarem significativamente elevados (> 5 vezes o Limite Superior Normal) antes 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 reportarem de imediato dores musculares, câibras ou fraqueza, especialmente quando acompanhada de mal-estar ou febre.
- Se estes sintomas ocorrerem durante o tratamento com atorvastatina, deverão ser determinados os níveis de CPK destes doentes. Caso estes níveis se encontrem significativamente elevados (> 5 vezes o Limite Superior Normal), o tratamento deverá ser interrompido.
- Se os sintomas musculares forem intensos e causarem desconforto diário, mesmo que os níveis de CPK se encontrem elevados ≤ 5 vezes o Limite Superior Normal, a descontinuação do tratamento deverá ser considerada.
- Se os sintomas desaparecerem e os valores de CPK voltarem ao normal, poderá considerar-se a re-administração da atorvastatina ou a introdução de uma estatina alternativa, na dosagem mais baixa e com estreita monitorização.
- O tratamento com atorvastatina deve ser interrompido caso ocorra uma elevação clinicamente significativa dos níveis de CPK (> 10 vezes o Limite Superior Normal), ou em caso de diagnóstico ou suspeita de rbdomiólise.

O risco de rbdomiólise é aumentado quando a atorvastatina é administrada concomitantemente com determinados fármacos, nomeadamente com a ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, niacina, gemfibrozil, outros derivados do ácido fibríco ou inibidores das proteases do VIH (ver secção 4.5 e secção 4.8).

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou mal-absorção de glucose-galactose, não deverão tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O risco de miopatia durante o tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase aumenta com a administração concomitante de ciclosporina, derivados do ácido fibríco, antibióticos macrólidos incluindo a eritromicina, antifúngicos azóis ou niacina, e, em casos raros, resultou em rbdomiólise com disfunção renal secundária a mioglobínúria. Por conseguinte, devem ser cuidadosamente ponderados os benefícios e os riscos da terapêutica concomitante (ver secção 4.4).

Inibidores do citocromo P450 3A4

A atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4. Pode ocorrer interacção quando {Nome (de fantasia)} é administrado com inibidores do citocromo P450 3A4 (por exemplo, ciclosporina, antibióticos macrólidos incluindo eritromicina e claritromicina, nefazodona, antifúngicos azóis incluindo itraconazol e inibidores das proteases do VIH). A administração concomitante pode originar um aumento das concentrações plasmáticas da atorvastatina. Por conseguinte, deverá ser prestada especial atenção quando a atorvastatina é utilizada em combinação com estes medicamentos (ver secção 4.4).

Inibidores da glicoproteína-P

Uma vez que a atorvastatina e os seus metabolitos são substratos da proteína de transporte transmembranar, glicoproteína-P, a administração concomitante de inibidores da glicoproteína-P (por exemplo, ciclosporina) pode aumentar a biodisponibilidade da atorvastatina.

Eritromicina, Claritromicina

A administração concomitante de 10 mg de atorvastatina em dose única diária e de eritromicina (500 mg QID), ou de claritromicina (500 mg BID), conhecidos inibidores do citocromo P450 3A4, foi associada a concentrações plasmáticas de atorvastatina mais elevadas. A claritromicina provocou um aumento na C_{max} e na AUC da atorvastatina em 56% e 80%, respectivamente.

Itraconazol

A administração concomitante de 40 mg de atorvastatina e de 200 mg de itraconazol, diariamente, resultou num aumento de 3 vezes na AUC da atorvastatina.

Inibidores das proteases

A co-administração de atorvastatina e inibidores das proteases, conhecidos inibidores do citocromo P450 3A4, foi associada a um aumento das concentrações plasmáticas de atorvastatina.

Sumo de toranja

Contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4, podendo provocar um aumento dos níveis plasmáticos dos fármacos metabolizados pelo CYP3A4. A ingestão de 240 mL de sumo de toranja resultou num aumento da AUC da atorvastatina de 37% e num decréscimo da AUC do metabolito orto-hidroxi activo de 20,4%. No entanto, grandes quantidades de sumo de toranja (superiores a 1,2 l diariamente durante 5 dias) aumentaram a AUC da atorvastatina em 2,5 vezes e dos inibidores activos da HMG-CoA redutase (atorvastatina e metabolitos) em 1,3 vezes. Por conseguinte, não é recomendada a administração concomitante de atorvastatina e elevadas quantidades de sumo de toranja.

Indutores do citocromo P450 3A4

Os efeitos dos indutores do citocromo P450 3A4 (por exemplo, rifampicina ou fenitoína) sobre {Nome (de fantasia)} ainda não são conhecidos. A possível interacção com outros substratos desta isozima não é conhecida, mas deverá ser considerada para outros fármacos com um estreito índice terapêutico como, por exemplo, agentes antiarrítmicos da Classe III, incluindo a amiodarona.

Outras terapêuticas concomitantes

Gemfibrozil / derivados do ácido fibrico

O risco do tratamento com atorvastatina induzir miopatia pode aumentar com o uso concomitante de derivados do ácido fibrico. De acordo com os resultados de estudos in vitro a via metabólica da atorvastatina por glucoronidação é inibida pelo gemfibrozil. Este facto pode conduzir a aumentos dos níveis plasmáticos da atorvastatina (ver secção 4.4).

Digoxina

Quando foram administradas concomitantemente doses múltiplas de digoxina e 10 mg de atorvastatina, as concentrações plasmáticas de digoxina no estado estacionário não foram alteradas. No entanto, as concentrações de digoxina aumentaram, aproximadamente 20% após a administração diária de 80 mg de atorvastatina. Esta interacção pode ser explicada pela inibição da proteína de transporte membranar, glicoproteína-P. Os doentes medicados com digoxina deverão ser adequadamente monitorizados.

Contraceptivos orais

A administração concomitante de {Nome (de fantasia)} e contraceptivos orais aumentou as concentrações plasmáticas de noretindrona e etinilestradiol. O aumento destas concentrações deverá ser ponderado na selecção (da dose) do contraceptivo oral.

Colestipol

As concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos activos foram mais baixas (aproximadamente 25%) quando se administrou concomitantemente colestipol e {Nome (de fantasia)}. Contudo, quando {Nome (de fantasia)} e colestipol foram administrados concomitantemente, os efeitos lipídicos excederam os efeitos observados com qualquer um dos fármacos em administração isolada.

Antiácidos

A administração concomitante de {Nome (de fantasia)} e antiácidos em suspensão oral, contendo hidróxidos de magnésio e alumínio reduziu as concentrações plasmáticas da atorvastatina e dos seus metabolitos activos em cerca de 35%; contudo, a redução do C-LDL não se alterou.

Varfarina

A administração concomitante de {Nome (de fantasia)} e varfarina causou uma pequena redução no tempo de protrombina, durante os primeiros dias de terapêutica, que normalizou após 15 dias de tratamento com {Nome (de fantasia)}. Contudo, os doentes medicados com varfarina devem ser rigorosamente vigiados quando se inicia terapêutica com {Nome (de fantasia)}.

Fenazona

A administração concomitante de doses múltiplas de {Nome (de fantasia)} e fenazona demonstrou poucos ou mesmo nenhuns efeitos na depuração de fenazona.

Cimetidina

Realizou-se um estudo de interacção com cimetidina e {Nome (de fantasia)}, não se tendo observado quaisquer interacções.

Amlodipina

Em estado estacionário, a farmacocinética da atorvastatina não foi alterada pela administração concomitante de 80 mg com 10 mg de amlodipina.

Outros

Nos estudos clínicos em que o {Nome (de fantasia)} foi administrado com agentes anti-hipertensivos ou hipoglicemiantes, não foram observadas interacções clinicamente significativas.

4.6 Gravidez e aleitamento

{Nome (de fantasia)} está contra-indicado durante a gravidez e o aleitamento. As mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos adequados. A segurança da atorvastatina na gravidez e durante a lactação ainda não foi comprovada.

Nos estudos realizados em animais, há evidência de que os inibidores da HMG-CoA redutase possam afectar o desenvolvimento dos embriões ou fetos. O desenvolvimento das crias de ratos sofreu atrasos e a sobrevivência pós-natal diminuiu com a exposição das progenitoras a atorvastatina em doses superiores a 20 mg/kg/dia (a exposição sistémica clínica).

No rato, as concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos activos são similares às detectadas no leite. Não se sabe se o fármaco ou os seus metabolitos são excretados no leite humano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar de máquinas

Os efeitos de {Nome (de fantasia)} sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são

desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos adversos esperados mais frequentemente são, na sua maioria, gastrointestinais incluindo obstipação, flatulência, dispepsia e dor abdominal, que normalmente melhoram com a continuação do tratamento.

Menos de 2% dos doentes abandonaram os ensaios clínicos devido a efeitos secundários atribuídos a {Nome (de fantasia)}.

Com base nos dados dos estudos clínicos e da extensa experiência pós-comercialização, a tabela seguinte apresenta o perfil de efeitos indesejáveis do {Nome (de fantasia)}.

As frequências estimadas dos eventos são ordenadas de acordo com a seguinte convenção: Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Muito raros ($\leq 1/10000$).

Doenças gastrointestinais

Frequentes: obstipação, flatulência, dispepsia, náuseas, diarreia.
Pouco frequentes: anorexia, vômitos.

Doenças do sangue e sistema linfático

Pouco frequentes: trombocitopenia.

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: reacções alérgicas.
Muito raros: anafilaxia.

Doenças endócrinas

Pouco frequentes: alopecia, hiperglicémia, hipoglicémia, pancreatite.

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: insónia.
Pouco frequentes: amnésia.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: cefaleias, tonturas, parestesias, hipoestesia.
Pouco frequentes: neuropatia periférica.

Afecções hepatobiliares

Raros: hepatite, icterícia colestática.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: rash cutâneo, prurido.
Pouco frequentes: urticária.
Muito raros: edema angioneurótico, exantemas bolhosos (incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica).

Afecções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: tinido

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: mialgia, artralgia.

Pouco frequentes: miopatia.

Raros: miosite, rabdomiólise.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: impotência.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: astenia, dor torácica, dores de costas e edema periférico.

Pouco frequentes: mal-estar, aumento de peso.

Exames complementares de diagnóstico

Tal como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, registaram-se aumentos das transaminases séricas em doentes medicados com {Nome (de fantasia)}. Estas alterações foram geralmente, ligeiras e transitórias e não obrigaram à interrupção do tratamento. Em 0,8% dos doentes tratados com {Nome (de fantasia)}, ocorreram aumentos clinicamente importantes (> 3 vezes o limite superior normal) das transaminases séricas. Estes aumentos mostraram ter relação com a dose e foram reversíveis em todos os doentes.

À semelhança do observado com outros inibidores da HMG-CoA redutase em ensaios clínicos, registaram-se aumentos dos níveis de creatina fosfoquinase (CPK) em mais de 3 vezes o limite superior normal em 2,5% dos doentes medicados com {Nome (de fantasia)}. Observaram-se níveis superiores a 10 vezes o limite máximo normal em 0,4% dos doentes tratados com {Nome (de fantasia)} (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Não existe nenhum tratamento específico para a sobredosagem com {Nome (de fantasia)}. Caso ocorra, recomenda-se o tratamento sintomático e a instituição de medidas de suporte, se necessário. Devem ser efectuados testes da função hepática e os níveis séricos de CPK 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: inibidores da HMG-CoA-redutase, código ATC: C10AA05

A atorvastatina é um inibidor selectivo e competitivo da HMG-CoA redutase, enzima responsável pela conversão da 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A em 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 catabolisada pelo receptor com alta afinidade para a LDL (receptor LDL).

A atorvastatina reduz os níveis plasmáticos de colesterol e as concentrações séricas das lipoproteínas, inibindo a HMG-CoA redutase e, conseqüentemente, a biosíntese do colesterol no fígado e aumenta o número de receptores LDL hepáticos na superfície celular para promover 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 actividade dos receptores LDL em conjunção com uma alteração benéfica na qualidade das partículas LDL circulantes. A atorvastatina é eficaz na redução do C-LDL em doentes com hipercolesterolemia familiar homocigótica, uma população que, de uma forma geral, não responde a agentes hipolipemiantes.

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 heterocigótica, nas formas não familiares de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, incluindo os doentes com diabetes mellitus não insulino-dependente.

Demonstrou-se que as reduções em C-Total, C-LDL e apolipoproteína B reduzem o risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade cardiovascular. Os estudos de mortalidade e morbidade com atorvastatina ainda não foram completados.

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 ultrasonografia 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 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 reactiva (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.

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 parâmetro de avaliação primário combinado, definido por morte por todas as causas, enfarte do miocárdio não fatal, paragem cardíaca com ressuscitação, ou angina de peito com evidência de isquémia 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 re-hospitalização por angina de peito com evidência de isquémia do miocárdio. Os restantes parâmetros secundários não atingiram um significado estatístico isoladamente (no global: placebo 22,2%, atorvastatina 22,4%).

O perfil de segurança de atorvastatina no estudo MIRACL foi consistente com o descrito na secção 4.8.

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 factores de risco cardiovascular pré-definidos: sexo masculino, idade ≥ 55 anos, hábitos tabágicos, diabetes, história de doença coronária num familiar em 1º grau, CT:HDL > 6 , doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, acidente cerebrovascular prévio, anomalias específicas no ECG, proteinúria/albuminúria. Nem todos os doentes 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=5168) ou com placebo (n=5137).

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

Evento	Redução do risco relativo (%)	N.º de eventos (Atorvastatina vs placebo)	Redução do risco absoluto ¹ (%)	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

¹Baseado na diferença das taxas brutas de eventos durante um período de seguimento mediano de 3,3 anos.

DC= doença coronária; EM= enfarte do miocárdio

A mortalidade cardiovascular e a mortalidade total não foi reduzida 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 parâmetro de avaliação 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 LDL-C \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 factores de risco: hipertensão, hábitos tabágicos, retinopatia, microalbuminúria ou macroalbuminúria.

Os doentes foram tratados com 10 mg de atorvastatina por dia (n=1428) ou com placebo (n=1410) durante um período de seguimento mediano de 3,9 anos.

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

Evento	Redução do risco relativo (%)	N.º de eventos (Atorvastatina vs placebo)	Redução do risco absoluto ¹ (%)	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
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

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

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).

5.2 Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A atorvastatina é rapidamente absorvida após administração oral; as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) 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 actividade 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 $\geq 98\%$.

Metabolismo

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 para-hidroxilados é equivalente à da atorvastatina. Cerca de 70% da actividade de inibição da HMG-CoA redutase é atribuída aos metabolitos activos.

Excreção

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

Populações especiais

- Idosos: As concentrações plasmáticas da atorvastatina e dos seus metabolitos activos são mais elevadas nos idosos saudáveis que nos adultos jovens, porém, os efeitos lipídicos são comparáveis aos observados em populações de doentes mais jovens.
- Crianças: Não existem dados sobre a farmacocinética na população pediátrica.
- Género: As concentrações de atorvastatina e dos seus metabolitos activos nas mulheres são diferentes das registadas nos homens (mulheres: cerca de 20% mais elevadas para C_{max} e cerca de 10% mais baixas para AUC). Estas diferenças não tiveram significado clínico, não resultando diferenças clinicamente significativas nos efeitos lipídicos entre homens e mulheres.
- Insuficiência renal: A doença renal não afecta as concentrações plasmáticas nem os efeitos lipídicos da atorvastatina e dos seus metabolitos activos.
- Insuficiência hepática: As concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos activos aumentaram acentuadamente (cerca de 16 vezes na C_{max} e cerca de 11 vezes na AUC) nos doentes com hepatopatia alcoólica crónica (Childs-Pugh B).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A atorvastatina não foi carcinogénica no rato. A dose máxima utilizada era 63 vezes superior à dose humana mais elevada (80 mg/dia) com base em mg/kg de peso corporal, e 8 a 16 vezes superior com base nos valores de AUC (0-24), determinados pela actividade de inibição total. Num estudo de 2 anos no rato, as incidências de adenoma hepatocelular nos machos e de carcinomas hepatocelulares nas fêmeas aumentaram com a dose máxima utilizada, que era 250 vezes superior à dose humana mais elevada, com base em mg/kg de peso corporal. A exposição sistémica foi 6 a 11 vezes mais elevada com base na AUC (0-24). A atorvastatina não demonstrou nenhum potencial mutagénico ou clastogénico em quatro ensaios in vitro com ou sem activação metabólica e num ensaio in vivo. Nos estudos realizados em animais, a atorvastatina não teve efeitos sobre a fertilidade dos machos ou das fêmeas em doses até 175 e 225 mg/kg/dia, respectivamente, e não foi teratogénica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Carbonato de cálcio
Celulose microcristalina
Lactose mono-hidratada
Croscarmelose sódica
Polissorbato 80
Hidroxipropilcelulose
Estearato de magnésio

Revestimento

HipromelosePolietilenoglicol
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Simeticone
Emulsionantes esteáricos
Ácido sórbico
Cera de candelila

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

{Nome (de fantasia)} 10 mg é apresentado em embalagens de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 e 100 comprimidos revestidos por película.

{Nome (de fantasia)} 10 mg é apresentado em embalagens para uso hospitalar de 200 (10 x 20) ou 500 comprimidos revestidos por película.

Os blisters consistem em fitas contentoras de poliamida/folha de alumínio/cloreto de polivinilo e uma protecção termo-selada de papel/poliéster/folha de alumínio/vinilo ou protecção revestida termo-selada de folha de alumínio/vinilo.

É possível que não estejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]> [For referral procedures]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

21.11.2006 / 31.10.2001

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]> [For referral procedures]

{Nome (de fantasia)} 20 mg comprimido revestido por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de atorvastatina (sob a forma de atorvastatina cálcica (trihidrato)).

Excipientes:

Cada {Nome (de fantasia)} 20 mg comprimido revestido por película contém 65,61 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película brancos, elípticos com a gravação "20" numa face e "PD 156" na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipercolesterolemia

{Nome (de fantasia)} está indicado como adjuvante da dieta para a redução de níveis elevados de colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B e triglicéridos em doentes 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.

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

Prevenção da doença cardiovascular

Prevenção de eventos cardiovasculares em doentes nos quais se estima existir um risco elevado de ocorrência do primeiro evento cardiovascular, como complemento para a correcção de outros factores de risco (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O doente deve seguir uma dieta-padrão de redução dos lípidos antes de iniciar o tratamento com {Nome (de fantasia)} e mantê-la durante o tratamento com {Nome (de fantasia)}.

As doses devem ser individualizadas de acordo com os níveis basais de C-LDL, com o objectivo

terapêutico e em função da resposta do doente.

A dose inicial habitual é de 10 mg em toma única diária. O ajuste posológico deve ser feito a intervalos mínimos de 4 semanas. A dose máxima é de 80 mg em toma única diária.

Cada dose diária de atorvastatina deverá ser administrada de uma só vez, em qualquer momento do dia, com ou sem alimentos.

O objectivo do tratamento em doentes com doença coronária diagnosticada ou em doentes com risco aumentado de eventos isquémicos, é atingir valores de C-LDL < 3 mmol/l (ou < 115 mg/dl) e colesterol total < 5 mmol/l (ou < 190 mg/dl).

Adaptado de “Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” in *Atherosclerosis* 140 (1998) 199-270.

Hipercolesterolemia primária e hiperlipidemia combinada (mista)

Na sua maioria os doentes são controlados com {Nome (de fantasia)} 10 mg em toma única diária. 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 diário com {Nome (de fantasia)} 10 mg. As doses deverão ser individualizadas e ajustadas 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 ao dia.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica

Num estudo de uso compassivo envolvendo 64 doentes, verificou-se que em 46 doentes havia informação confirmada sobre receptores LDL. Nestes 46 doentes, a redução média observada no C-LDL foi, aproximadamente 21%. Atorvastatina foi administrada em doses até 80 mg/dia.

A posologia da atorvastatina em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica varia entre 10 e 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 utilizada 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 actuais.

Posologia em doentes com insuficiência renal

A doença renal não afecta as concentrações plasmáticas da atorvastatina nem os efeitos lipídicos de {Nome (de fantasia)}; não é portanto necessário, ajustar a dose.

Utilização no idoso

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

Utilização em crianças

O uso pediátrico só deve ser prescrito por especialistas.

A experiência em pediatria é limitada a um pequeno número de doentes (4 a 17 anos de idade) com dislipidémias graves, designadamente hipercolesterolemia familiar homocigótica. A dose inicial recomendada nesta população é de 10 mg de atorvastatina por dia. A dose poderá ser aumentada para 80 mg diários, em função da resposta e da tolerabilidade. Nesta população ainda não foram avaliados dados adicionais de segurança.

4.3 Contra-indicações

{Nome (de fantasia)} está contra-indicado em doentes:

- com hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes do medicamento,
- com doença hepática activa ou em caso de elevação persistente e inexplicável das transaminases séricas, mais de 3 vezes o limite superior normal,
- com miopatia,
- na gravidez
- durante o aleitamento,
- em mulheres em idade fértil que não usam métodos contraceptivos adequados.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos hepáticos

Recomenda-se a realização de testes da função hepática antes do início do tratamento e posteriormente de forma periódica. Nos doentes que desenvolvam sinais ou sintomas sugestivos de lesão hepática deverão ser efectuados testes da função hepática. Os doentes com níveis aumentados de transaminases deverão ser vigiados até ao desaparecimento da anomalia ou anomalias. Quando persistir um aumento das transaminases, superior a 3 vezes o limite máximo normal, recomenda-se a redução da dose ou a suspensão de {Nome (de fantasia)} (ver secção 4.8).

{Nome (de fantasia)} deve ser utilizado com precaução em doentes que consomem quantidades consideráveis de álcool e/ou que têm história clínica de doença hepática.

Efeitos no músculo esquelético

A atorvastatina, tal como os outros inibidores da HMG CoA redutase, pode raramente afectar o músculo esquelético e originar mialgia, miosite e miopatia que poderão progredir para rabdomiólise, uma condição potencialmente ameaçadora da vida, caracterizada pela acentuada elevação dos níveis de CPK (> 10 vezes o Limite Superior Normal), mioglobulinemia e mioglobulinúria, podendo originar falência renal.

Antes de iniciar o tratamento

A atorvastatina deverá ser prescrita com precaução em doentes com factores predisponentes para a rabdomiólise. Recomenda-se a determinação dos níveis de creatina fosfoquinase (CPK) antes de iniciar o tratamento com estatinas, em doentes em que se verifique alguma das seguintes situações:

- Insuficiência renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes pessoais ou familiares de alterações musculares hereditárias
- Antecedentes de toxicidade muscular devida a estatinas ou fibratos
- Antecedentes de doença hepática e/ou hábitos de grande consumo de álcool
- Nos idosos (idade > 70 anos), deverá ser considerada a necessidade de determinação dos níveis de CPK, de acordo com a presença de outros factores predisponentes para a rabdomiólise.

Nestas situações, o risco do tratamento deverá ser ponderado relativamente ao potencial benefício, pelo que se recomenda monitorização clínica.

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

Determinação da Creatina Fosfoquinase

Os valores de creatina fosfoquinase (CPK) não deverão ser determinados após exercício físico intenso ou na presença de uma outra causa plausível de elevação da CPK, uma vez que estas situações dificultam a interpretação dos resultados. Se os níveis de CPK se encontrarem significativamente elevados (> 5 vezes o Limite Superior Normal) antes 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 reportarem de imediato dores musculares, câibras ou fraqueza, especialmente quando acompanhada de mal-estar ou febre.
- Se estes sintomas ocorrerem durante o tratamento com atorvastatina, deverão ser determinados os níveis de CPK destes doentes. Caso estes níveis se encontrem significativamente elevados (> 5 vezes o Limite Superior Normal), o tratamento deverá ser interrompido.
- Se os sintomas musculares forem intensos e causarem desconforto diário, mesmo que os níveis de CPK se encontrem elevados ≤ 5 vezes o Limite Superior Normal, a descontinuação do tratamento deverá ser considerada.
- Se os sintomas desaparecerem e os valores de CPK voltarem ao normal, poderá considerar-se a re-administração da atorvastatina ou a introdução de uma estatina alternativa, na dosagem mais baixa e com estreita monitorização.
- O tratamento com atorvastatina deve ser interrompido caso ocorra uma elevação clinicamente significativa dos níveis de CPK (> 10 vezes o Limite Superior Normal), ou em caso de diagnóstico ou suspeita de rabdomiólise.

O risco de rabdomiólise é aumentado quando a atorvastatina é administrada concomitantemente com determinados fármacos, nomeadamente com a ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, niacina, gemfibrozil, outros derivados do ácido fibríco ou inibidores das proteases do VIH (ver secção 4.5 e secção 4.8).

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou mal-absorção de glucose-galactose, não deverão tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O risco de miopatia durante o tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase aumenta com a administração concomitante de ciclosporina, derivados do ácido fibríco, antibióticos macrólidos incluindo a eritromicina, antifúngicos azóis ou niacina, e, em casos raros, resultou em rabdomiólise com disfunção renal secundária a mioglobínúria. Por conseguinte, devem ser cuidadosamente ponderados os benefícios e os riscos da terapêutica concomitante (ver secção 4.4).

Inibidores do citocromo P450 3A4

A atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4. Pode ocorrer interacção quando {Nome (de fantasia)} é administrado com inibidores do citocromo P450 3A4 (por exemplo, ciclosporina, antibióticos macrólidos incluindo eritromicina e claritromicina, nefazodona, antifúngicos azóis incluindo itraconazol e inibidores das proteases do VIH). A administração concomitante pode originar um aumento das concentrações plasmáticas da atorvastatina. Por conseguinte, deverá ser prestada especial atenção quando a atorvastatina é utilizada em combinação com estes medicamentos (ver secção 4.4).

Inibidores da glicoproteína-P

Uma vez que a atorvastatina e os seus metabolitos são substratos da proteína de transporte transmembranar, glicoproteína-P, a administração concomitante de inibidores da glicoproteína-P (por exemplo, ciclosporina) pode aumentar a biodisponibilidade da atorvastatina.

Eritromicina, Claritromicina

A administração concomitante de 10 mg de atorvastatina em dose única diária e de eritromicina (500 mg QID), ou de claritromicina (500 mg BID), conhecidos inibidores do citocromo P450 3A4, foi associada a concentrações plasmáticas de atorvastatina mais elevadas. A claritromicina provocou um aumento na C_{max} e na AUC da atorvastatina em 56% e 80%, respectivamente.

Itraconazol

A administração concomitante de 40 mg de atorvastatina e de 200 mg de itraconazol, diariamente, resultou num aumento de 3 vezes na AUC da atorvastatina.

Inibidores das proteases

A co-administração de atorvastatina e inibidores das proteases, conhecidos inibidores do citocromo P450 3A4, foi associada a um aumento das concentrações plasmáticas de atorvastatina.

Sumo de toranja

Contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4, podendo provocar um aumento dos níveis plasmáticos dos fármacos metabolizados pelo CYP3A4. A ingestão de 240 mL de sumo de toranja resultou num aumento da AUC da atorvastatina de 37% e num decréscimo da AUC do metabolito orto-hidroxi activo de 20,4%. No entanto, grandes quantidades de sumo de toranja (superiores a 1,2 l diariamente durante 5 dias) aumentaram a AUC da atorvastatina em 2,5 vezes e dos inibidores activos da HMG-CoA redutase (atorvastatina e metabolitos) em 1,3 vezes. Por conseguinte, não é recomendada a administração concomitante de atorvastatina e elevadas quantidades de sumo de toranja.

Indutores do citocromo P450 3A4

Os efeitos dos indutores do citocromo P450 3A4 (por exemplo, rifampicina ou fenitoína) sobre {Nome (de fantasia)} ainda não são conhecidos. A possível interacção com outros substratos desta isozima não é conhecida, mas deverá ser considerada para outros fármacos com um estreito índice terapêutico como, por exemplo, agentes antiarrítmicos da Classe III, incluindo a amiodarona.

Outras terapêuticas concomitantes

Gemfibrozil / derivados do ácido fibríco

O risco do tratamento com atorvastatina induzir miopatia pode aumentar com o uso concomitante de derivados do ácido fibríco. De acordo com os resultados de estudos in vitro a via metabólica da atorvastatina por glucoronidação é inibida pelo gemfibrozil. Este facto pode conduzir a aumentos dos níveis plasmáticos da atorvastatina (ver secção 4.4).

Digoxina

Quando foram administradas concomitantemente doses múltiplas de digoxina e 10 mg de atorvastatina, as concentrações plasmáticas de digoxina no estado estacionário não foram alteradas. No entanto, as concentrações de digoxina aumentaram, aproximadamente 20% após a administração diária de 80 mg de atorvastatina. Esta interacção pode ser explicada pela inibição da proteína de transporte membranar, glicoproteína-P. Os doentes medicados com digoxina deverão ser adequadamente monitorizados.

Contraceptivos orais

A administração concomitante de {Nome (de fantasia)} e contraceptivos orais aumentou as concentrações plasmáticas de noretindrona e etinilestradiol. O aumento destas concentrações deverá ser ponderado na selecção (da dose) do contraceptivo oral.

Colestipol

As concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos activos foram mais baixas (aproximadamente 25%) quando se administrou concomitantemente colestipol e {Nome (de fantasia)}. Contudo, quando {Nome (de fantasia)} e colestipol foram administrados concomitantemente, os efeitos lipídicos excederam os efeitos observados com qualquer um dos fármacos em administração isolada.

Antiácidos

A administração concomitante de {Nome (de fantasia)} e antiácidos em suspensão oral, contendo hidróxidos de magnésio e alumínio reduziu as concentrações plasmáticas da atorvastatina e dos seus metabolitos activos em cerca de 35%; contudo, a redução do C-LDL não se alterou.

Varfarina

A administração concomitante de {Nome (de fantasia)} e varfarina causou uma pequena redução no tempo de protrombina, durante os primeiros dias de terapêutica, que normalizou após 15 dias de tratamento com {Nome (de fantasia)}. Contudo, os doentes medicados com varfarina devem ser rigorosamente vigiados quando se inicia terapêutica com {Nome (de fantasia)}.

Fenazona

A administração concomitante de doses múltiplas de {Nome (de fantasia)} e fenazona demonstrou poucos ou mesmo nenhuns efeitos na depuração de fenazona.

Cimetidina

Realizou-se um estudo de interacção com cimetidina e {Nome (de fantasia)}, não se tendo observado quaisquer interacções.

Amlodipina

Em estado estacionário, a farmacocinética da atorvastatina não foi alterada pela administração concomitante de 80 mg com 10 mg de amlodipina.

Outros

Nos estudos clínicos em que o {Nome (de fantasia)} foi administrado com agentes anti-hipertensivos ou hipoglicemiantes, não foram observadas interacções clinicamente significativas.

4.6 Gravidez e aleitamento

{Nome (de fantasia)} está contra-indicado durante a gravidez e o aleitamento. As mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos adequados. A segurança da atorvastatina na gravidez e durante a lactação ainda não foi comprovada.

Nos estudos realizados em animais, há evidência de que os inibidores da HMG-CoA redutase possam afectar o desenvolvimento dos embriões ou fetos. O desenvolvimento das crias de ratos sofreu atrasos e a sobrevivência pós-natal diminuiu com a exposição das progenitoras a atorvastatina em doses superiores a 20 mg/kg/dia (a exposição sistémica clínica).

No rato, as concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos activos são similares às detectadas no leite. Não se sabe se o fármaco ou os seus metabolitos são excretados no leite humano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar de máquinas

Os efeitos de {Nome (de fantasia)} sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos adversos esperados mais frequentemente são, na sua maioria, gastrointestinais incluindo obstipação, flatulência, dispepsia e dor abdominal, que normalmente melhoram com a continuação do tratamento.

Menos de 2% dos doentes abandonaram os ensaios clínicos devido a efeitos secundários atribuídos a {Nome (de fantasia)}.

Com base nos dados dos estudos clínicos e da extensa experiência pós-comercialização, a tabela seguinte apresenta o perfil de efeitos indesejáveis do {Nome (de fantasia)}.

As frequências estimadas dos eventos são ordenadas de acordo com a seguinte convenção: Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Muito raros ($\leq 1/10000$).

Doenças gastrointestinais

Frequentes: obstipação, flatulência, dispepsia, náuseas, diarreia.
Pouco frequentes: anorexia, vômitos.

Doenças do sangue e sistema linfático

Pouco frequentes: trombocitopenia.

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: reacções alérgicas.
Muito raros: anafilaxia.

Doenças endócrinas

Pouco frequentes: alopecia, hiperglicémia, hipoglicémia, pancreatite.

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: insónia.
Pouco frequentes: amnésia.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: cefaleias, tonturas, parestesias, hipoestesia.
Pouco frequentes: neuropatia periférica.

Afecções hepatobiliares

Raros: hepatite, icterícia colestática.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: rash cutâneo, prurido.
Pouco frequentes: urticária.
Muito raros: edema angioneurótico, exantemas bolhosos (incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica).

Afecções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: tinido

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: mialgia, artralgia.

Pouco frequentes: miopatia.

Raros: miosite, rabdomiólise.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: impotência.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: astenia, dor torácica, dores de costas e edema periférico.

Pouco frequentes: mal-estar, aumento de peso.

Exames complementares de diagnóstico

Tal como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, registaram-se aumentos das transaminases séricas em doentes medicados com {Nome (de fantasia)}. Estas alterações foram geralmente, ligeiras e transitórias e não obrigaram à interrupção do tratamento. Em 0,8% dos doentes tratados com {Nome (de fantasia)}, ocorreram aumentos clinicamente importantes (> 3 vezes o limite superior normal) das transaminases séricas. Estes aumentos mostraram ter relação com a dose e foram reversíveis em todos os doentes.

À semelhança do observado com outros inibidores da HMG-CoA redutase em ensaios clínicos, registaram-se aumentos dos níveis de creatina fosfoquinase (CPK) em mais de 3 vezes o limite superior normal em 2,5% dos doentes medicados com {Nome (de fantasia)}. Observaram-se níveis superiores a 10 vezes o limite máximo normal em 0,4% dos doentes tratados com {Nome (de fantasia)} (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Não existe nenhum tratamento específico para a sobredosagem com {Nome (de fantasia)}. Caso ocorra, recomenda-se o tratamento sintomático e a instituição de medidas de suporte, se necessário. Devem ser efectuados testes da função hepática e os níveis séricos de CPK 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: inibidores da HMG-CoA-redutase, código ATC: C10AA05

A atorvastatina é um inibidor selectivo e competitivo da HMG-CoA redutase, enzima responsável pela conversão da 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A em 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 receptor com alta afinidade para a LDL (receptor LDL).

A atorvastatina reduz os níveis plasmáticos de colesterol e as concentrações séricas das lipoproteínas, inibindo a HMG-CoA redutase e, conseqüentemente, a biosíntese do colesterol no fígado e aumenta o número de receptores LDL hepáticos na superfície celular para promover 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 actividade dos receptores LDL em conjunção com uma alteração benéfica na qualidade das partículas LDL circulantes. A atorvastatina é eficaz na redução do C-LDL em doentes com hipercolesterolemia familiar homocigótica, uma população que, de uma forma geral, não responde a agentes hipolipemiantes.

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 heterocigótica, nas formas não familiares de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, incluindo os doentes com diabetes mellitus não insulino-dependente.

Demonstrou-se que as reduções em C-Total, C-LDL e apolipoproteína B reduzem o risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade cardiovascular. Os estudos de mortalidade e morbidade com atorvastatina ainda não foram completados.

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 ultrasonografia 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 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 reactiva (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.

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 parâmetro de avaliação primário combinado, definido por morte por todas as causas, enfarte do miocárdio não fatal, paragem cardíaca com ressuscitação, ou angina de peito com evidência de isquémia 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 re-hospitalização por angina de peito com evidência de isquémia do miocárdio. Os restantes parâmetros secundários não atingiram um significado estatístico isoladamente (no global: placebo 22,2%, atorvastatina 22,4%).

O perfil de segurança de atorvastatina no estudo MIRACL foi consistente com o descrito na secção 4.8.

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 factores de risco cardiovascular pré-definidos: sexo masculino, idade ≥ 55 anos, hábitos tabágicos, diabetes, história de doença coronária num familiar em 1º grau, CT:HDL > 6 , doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, acidente cerebrovascular prévio, anomalias específicas no ECG, proteinúria/albuminúria. Nem todos os doentes 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=5168) ou com placebo (n=5137).

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

Evento	Redução do risco relativo (%)	N.º de eventos (Atorvastatina vs placebo)	Redução do risco absoluto ¹ (%)	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

¹Baseado na diferença das taxas brutas de eventos durante um período de seguimento mediano de 3,3 anos.

DC= doença coronária; EM= enfarte do miocárdio

A mortalidade cardiovascular e a mortalidade total não foi reduzida 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 parâmetro de avaliação 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 LDL-C \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 factores de risco: hipertensão, hábitos tabágicos, retinopatia, microalbuminúria ou macroalbuminúria.

Os doentes foram tratados com 10 mg de atorvastatina por dia (n=1428) ou com placebo (n=1410) durante um período de seguimento mediano de 3,9 anos.

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

Evento	Redução do risco relativo (%)	N.º de eventos (Atorvastatina vs placebo)	Redução do risco absoluto ¹ (%)	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
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

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

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).

5.2 Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A atorvastatina é rapidamente absorvida após administração oral; as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) 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 actividade 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 $\geq 98\%$.

Metabolismo

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 para-hidroxilados é equivalente à da atorvastatina. Cerca de 70% da actividade de inibição da HMG-CoA redutase é atribuída aos metabolitos activos.

Excreção

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

Populações especiais

- Idosos: As concentrações plasmáticas da atorvastatina e dos seus metabolitos activos são mais elevadas nos idosos saudáveis que nos adultos jovens, porém, os efeitos lipídicos são comparáveis aos observados em populações de doentes mais jovens.
- Crianças: Não existem dados sobre a farmacocinética na população pediátrica.
- Género: As concentrações de atorvastatina e dos seus metabolitos activos nas mulheres são diferentes das registadas nos homens (mulheres: cerca de 20% mais elevadas para C_{max} e cerca de 10% mais baixas para AUC). Estas diferenças não tiveram significado clínico, não resultando diferenças clinicamente significativas nos efeitos lipídicos entre homens e mulheres.
- Insuficiência renal: A doença renal não afecta as concentrações plasmáticas nem os efeitos lipídicos da atorvastatina e dos seus metabolitos activos.
- Insuficiência hepática: As concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos activos aumentaram acentuadamente (cerca de 16 vezes na C_{max} e cerca de 11 vezes na AUC) nos doentes com hepatopatia alcoólica crónica (Childs-Pugh B).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A atorvastatina não foi carcinogénica no rato. A dose máxima utilizada era 63 vezes superior à dose humana mais elevada (80 mg/dia) com base em mg/kg de peso corporal, e 8 a 16 vezes superior com base nos valores de AUC (0-24), determinados pela actividade de inibição total. Num estudo de 2 anos no rato, as incidências de adenoma hepatocelular nos machos e de carcinomas hepatocelulares nas fêmeas aumentaram com a dose máxima utilizada, que era 250 vezes superior à dose humana mais elevada, com base em mg/kg de peso corporal. A exposição sistémica foi 6 a 11 vezes mais elevada com base na AUC (0-24). A atorvastatina não demonstrou nenhum potencial mutagénico ou clastogénico em quatro ensaios in vitro com ou sem activação metabólica e num ensaio in vivo. Nos estudos realizados em animais, a atorvastatina não teve efeitos sobre a fertilidade dos machos ou das fêmeas em doses até 175 e 225 mg/kg/dia, respectivamente, e não foi teratogénica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Carbonato de cálcio
Celulose microcristalina
Lactose mono-hidratada
Croscarmelose sódica
Polissorbato 80
Hidroxipropilcelulose
Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose
Polietilenoglicol
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Simeticone
Emulsionantes esteáricos
Ácido sórbico
Cera de candelila

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

{Nome (de fantasia)} 20 mg é apresentado em embalagens de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 e 100 comprimidos revestidos por película.

{Nome (de fantasia)} 20 mg é apresentado em embalagens para uso hospitalar de 200 (10 x 20) ou 500 comprimidos revestidos por película.

Os blisters consistem em fitas contentoras de poliamida/folha de alumínio/cloreto de polivinilo e uma protecção termo-selada de papel/poliéster/folha de alumínio/vinilo ou protecção revestida termo-selada de folha de alumínio/vinilo.

É possível que não estejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]> [For referral procedures]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

21.11.2006 / 31.10.2001

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]> [For referral procedures]
{Nome (de fantasia)} 40 mg comprimido revestido por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de atorvastatina (sob a forma de atorvastatina cálcica (trihidrato)).

Excipientes:

Cada {Nome (de fantasia)} 40 mg comprimido revestido por película contém 131,22 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película brancos, elípticos com a gravação "40" numa face e "PD 157" na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipercolesterolemia

{Nome (de fantasia)} está indicado como adjuvante da dieta para a redução de níveis elevados de colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B e triglicéridos em doentes 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.

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

Prevenção da doença cardiovascular

Prevenção de eventos cardiovasculares em doentes nos quais se estima existir um risco elevado de ocorrência do primeiro evento cardiovascular, como complemento para a correção de outros factores de risco (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O doente deve seguir uma dieta-padrão de redução dos lípidos antes de iniciar o tratamento com {Nome (de fantasia)} e mantê-la durante o tratamento com {Nome (de fantasia)}.

As doses devem ser individualizadas de acordo com os níveis basais de C-LDL, com o objectivo terapêutico e em função da resposta do doente.

A dose inicial habitual é de 10 mg em toma única diária. O ajuste posológico deve ser feito a intervalos mínimos de 4 semanas. A dose máxima é de 80 mg em toma única diária.

Cada dose diária de atorvastatina deverá ser administrada de uma só vez, em qualquer momento do dia, com ou sem alimentos.

O objectivo do tratamento em doentes com doença coronária diagnosticada ou em doentes com risco aumentado de eventos isquémicos, é atingir valores de C-LDL < 3 mmol/l (ou < 115 mg/dl) e colesterol total < 5 mmol/l (ou < 190 mg/dl).

Adaptado de “Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” in *Atherosclerosis* 140 (1998) 199-270.

Hipercolesterolemia primária e hiperlipidemia combinada (mista)

Na sua maioria os doentes são controlados com {Nome (de fantasia)} 10 mg em toma única diária. 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 diário com {Nome (de fantasia)} 10 mg. As doses deverão ser individualizadas e ajustadas 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 ao dia.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica

Num estudo de uso compassivo envolvendo 64 doentes, verificou-se que em 46 doentes havia informação confirmada sobre receptores LDL. Nestes 46 doentes, a redução média observada no C-LDL foi, aproximadamente 21%. Atorvastatina foi administrada em doses até 80 mg/dia.

A posologia da atorvastatina em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica varia entre 10 e 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 utilizada 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 actuais.

Posologia em doentes com insuficiência renal

A doença renal não afecta as concentrações plasmáticas da atorvastatina nem os efeitos lipídicos de {Nome (de fantasia)}; não é portanto necessário, ajustar a dose.

Utilização no idoso

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

Utilização em crianças

O uso pediátrico só deve ser prescrito por especialistas.

A experiência em pediatria é limitada a um pequeno número de doentes (4 a 17 anos de idade) com dislipidémias graves, designadamente hipercolesterolemia familiar homozigótica. A dose inicial recomendada nesta população é de 10 mg de atorvastatina por dia. A dose poderá ser aumentada para 80 mg diários, em função da resposta e da tolerabilidade. Nesta população ainda não foram avaliados dados adicionais de segurança.

4.3 Contra-indicações

{Nome (de fantasia)} está contra-indicado em doentes:

- com hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes do medicamento,
- com doença hepática activa ou em caso de elevação persistente e inexplicável das transaminases séricas, mais de 3 vezes o limite superior normal,
- com miopatia,
- na gravidez
- durante o aleitamento,
- em mulheres em idade fértil que não usam métodos contraceptivos adequados.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos hepáticos

Recomenda-se a realização de testes da função hepática antes do início do tratamento e posteriormente de forma periódica. Nos doentes que desenvolvam sinais ou sintomas sugestivos de lesão hepática deverão ser efectuados testes da função hepática. Os doentes com níveis aumentados de transaminases deverão ser vigiados até ao desaparecimento da anomalia ou anomalias. Quando persistir um aumento das transaminases, superior a 3 vezes o limite máximo normal, recomenda-se a redução da dose ou a suspensão de {Nome (de fantasia)} (ver secção 4.8).

{Nome (de fantasia)} deve ser utilizado com precaução em doentes que consomem quantidades consideráveis de álcool e/ou que têm história clínica de doença hepática.

Efeitos no músculo esquelético

A atorvastatina, tal como os outros inibidores da HMG CoA redutase, pode raramente afectar o músculo esquelético e originar mialgia, miosite e miopatia que poderão progredir para rabdomiólise, uma condição potencialmente ameaçadora da vida, caracterizada pela acentuada elevação dos níveis de CPK (> 10 vezes o Limite Superior Normal), mioglobulinemia e mioglobulinúria, podendo originar falência renal.

Antes de iniciar o tratamento

A atorvastatina deverá ser prescrita com precaução em doentes com factores predisponentes para a rabdomiólise. Recomenda-se a determinação dos níveis de creatina fosfoquinase (CPK) antes de iniciar o tratamento com estatinas, em doentes em que se verifique alguma das seguintes situações:

- Insuficiência renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes pessoais ou familiares de alterações musculares hereditárias
- Antecedentes de toxicidade muscular devida a estatinas ou fibratos
- Antecedentes de doença hepática e/ou hábitos de grande consumo de álcool
- Nos idosos (idade > 70 anos), deverá ser considerada a necessidade de determinação dos níveis de CPK, de acordo com a presença de outros factores predisponentes para a rabdomiólise.

Nestas situações, o risco do tratamento deverá ser ponderado relativamente ao potencial benefício, pelo

que se recomenda monitorização clínica.

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

Determinação da Creatina Fosfoquinase

Os valores de creatina fosfoquinase (CPK) não deverão ser determinados após exercício físico intenso ou na presença de uma outra causa plausível de elevação da CPK, uma vez que estas situações dificultam a interpretação dos resultados. Se os níveis de CPK se encontrarem significativamente elevados (> 5 vezes o Limite Superior Normal) antes 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 reportarem de imediato dores musculares, câibras ou fraqueza, especialmente quando acompanhada de mal-estar ou febre.
- Se estes sintomas ocorrerem durante o tratamento com atorvastatina, deverão ser determinados os níveis de CPK destes doentes. Caso estes níveis se encontrem significativamente elevados (> 5 vezes o Limite Superior Normal), o tratamento deverá ser interrompido.
- Se os sintomas musculares forem intensos e causarem desconforto diário, mesmo que os níveis de CPK se encontrem elevados ≤ 5 vezes o Limite Superior Normal, a descontinuação do tratamento deverá ser considerada.
- Se os sintomas desaparecerem e os valores de CPK voltarem ao normal, poderá considerar-se a re-administração da atorvastatina ou a introdução de uma estatina alternativa, na dosagem mais baixa e com estreita monitorização.
- O tratamento com atorvastatina deve ser interrompido caso ocorra uma elevação clinicamente significativa dos níveis de CPK (> 10 vezes o Limite Superior Normal), ou em caso de diagnóstico ou suspeita de rabdomiólise.

O risco de rabdomiólise é aumentado quando a atorvastatina é administrada concomitantemente com determinados fármacos, nomeadamente com a ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, niacina, gemfibrozil, outros derivados do ácido fibríco ou inibidores das proteases do VIH (ver secção 4.5 e secção 4.8).

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou mal-absorção de glucose-galactose, não deverão tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O risco de miopatia durante o tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase aumenta com a administração concomitante de ciclosporina, derivados do ácido fibríco, antibióticos macrólidos incluindo a eritromicina, antifúngicos azóis ou niacina, e, em casos raros, resultou em rabdomiólise com disfunção renal secundária a mioglobínúria. Por conseguinte, devem ser cuidadosamente ponderados os benefícios e os riscos da terapêutica concomitante (ver secção 4.4).

Inibidores do citocromo P450 3A4

A atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4. Pode ocorrer interacção quando {Nome (de fantasia)} é administrado com inibidores do citocromo P450 3A4 (por exemplo, ciclosporina, antibióticos macrólidos incluindo eritromicina e claritromicina, nefazodona, antifúngicos azóis incluindo itraconazol e inibidores das proteases do VIH). A administração concomitante pode originar um aumento das concentrações plasmáticas da atorvastatina. Por conseguinte, deverá ser prestada especial atenção quando a atorvastatina é utilizada em combinação com estes medicamentos (ver secção 4.4).

Inibidores da glicoproteína-P

Uma vez que a atorvastatina e os seus metabolitos são substratos da proteína de transporte transmembranar, glicoproteína-P, a administração concomitante de inibidores da glicoproteína-P (por exemplo, ciclosporina) pode aumentar a biodisponibilidade da atorvastatina.

Eritromicina, Claritromicina

A administração concomitante de 10 mg de atorvastatina em dose única diária e de eritromicina (500 mg QID), ou de claritromicina (500 mg BID), conhecidos inibidores do citocromo P450 3A4, foi associada a concentrações plasmáticas de atorvastatina mais elevadas. A claritromicina provocou um aumento na C_{max} e na AUC da atorvastatina em 56% e 80%, respectivamente.

Itraconazol

A administração concomitante de 40 mg de atorvastatina e de 200 mg de itraconazol, diariamente, resultou num aumento de 3 vezes na AUC da atorvastatina.

Inibidores das proteases

A co-administração de atorvastatina e inibidores das proteases, conhecidos inibidores do citocromo P450 3A4, foi associada a um aumento das concentrações plasmáticas de atorvastatina.

Sumo de toranja

Contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4, podendo provocar um aumento dos níveis plasmáticos dos fármacos metabolizados pelo CYP3A4. A ingestão de 240 mL de sumo de toranja resultou num aumento da AUC da atorvastatina de 37% e num decréscimo da AUC do metabolito orto-hidroxi activo de 20,4%. No entanto, grandes quantidades de sumo de toranja (superiores a 1,2 l diariamente durante 5 dias) aumentaram a AUC da atorvastatina em 2,5 vezes e dos inibidores activos da HMG-CoA redutase (atorvastatina e metabolitos) em 1,3 vezes. Por conseguinte, não é recomendada a administração concomitante de atorvastatina e elevadas quantidades de sumo de toranja.

Indutores do citocromo P450 3A4

Os efeitos dos indutores do citocromo P450 3A4 (por exemplo, rifampicina ou fenitoína) sobre {Nome (de fantasia)} ainda não são conhecidos. A possível interacção com outros substratos desta isozima não é conhecida, mas deverá ser considerada para outros fármacos com um estreito índice terapêutico como, por exemplo, agentes antiarrítmicos da Classe III, incluindo a amiodarona.

Outras terapêuticas concomitantes

Gemfibrozil / derivados do ácido fibrico

O risco do tratamento com atorvastatina induzir miopatia pode aumentar com o uso concomitante de derivados do ácido fibrico. De acordo com os resultados de estudos in vitro a via metabólica da atorvastatina por glucoronidação é inibida pelo gemfibrozil. Este facto pode conduzir a aumentos dos níveis plasmáticos da atorvastatina (ver secção 4.4).

Digoxina

Quando foram administradas concomitantemente doses múltiplas de digoxina e 10 mg de atorvastatina, as concentrações plasmáticas de digoxina no estado estacionário não foram alteradas. No entanto, as concentrações de digoxina aumentaram, aproximadamente 20% após a administração diária de 80 mg de atorvastatina. Esta interacção pode ser explicada pela inibição da proteína de transporte membranar, glicoproteína-P. Os doentes medicados com digoxina deverão ser adequadamente monitorizados.

Contraceptivos orais

A administração concomitante de {Nome (de fantasia)} e contraceptivos orais aumentou as concentrações plasmáticas de noretindrona e etinilestradiol. O aumento destas concentrações deverá ser ponderado na selecção (da dose) do contraceptivo oral.

Colestipol

As concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos activos foram mais baixas (aproximadamente 25%) quando se administrou concomitantemente colestipol e {Nome (de fantasia)}. Contudo, quando {Nome (de fantasia)} e colestipol foram administrados concomitantemente, os efeitos lipídicos excederam os efeitos observados com qualquer um dos fármacos em administração isolada.

Antiácidos

A administração concomitante de {Nome (de fantasia)} e antiácidos em suspensão oral, contendo hidróxidos de magnésio e alumínio reduziu as concentrações plasmáticas da atorvastatina e dos seus metabolitos activos em cerca de 35%; contudo, a redução do C-LDL não se alterou.

Varfarina

A administração concomitante de {Nome (de fantasia)} e varfarina causou uma pequena redução no tempo de protrombina, durante os primeiros dias de terapêutica, que normalizou após 15 dias de tratamento com {Nome (de fantasia)}. Contudo, os doentes medicados com varfarina devem ser rigorosamente vigiados quando se inicia terapêutica com {Nome (de fantasia)}.

Fenazona

A administração concomitante de doses múltiplas de {Nome (de fantasia)} e fenazona demonstrou poucos ou mesmo nenhuns efeitos na depuração de fenazona.

Cimetidina

Realizou-se um estudo de interacção com cimetidina e {Nome (de fantasia)}, não se tendo observado quaisquer interacções.

Amlodipina

Em estado estacionário, a farmacocinética da atorvastatina não foi alterada pela administração concomitante de 80 mg com 10 mg de amlodipina.

Outros

Nos estudos clínicos em que o {Nome (de fantasia)} foi administrado com agentes anti-hipertensivos ou hipoglicemiantes, não foram observadas interacções clinicamente significativas.

4.6 Gravidez e aleitamento

{Nome (de fantasia)} está contra-indicado durante a gravidez e o aleitamento. As mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos adequados. A segurança da atorvastatina na gravidez e durante a lactação ainda não foi comprovada.

Nos estudos realizados em animais, há evidência de que os inibidores da HMG-CoA redutase possam afectar o desenvolvimento dos embriões ou fetos. O desenvolvimento das crias de ratos sofreu atrasos e a sobrevivência pós-natal diminuiu com a exposição das progenitoras a atorvastatina em doses superiores a 20 mg/kg/dia (a exposição sistémica clínica).

No rato, as concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos activos são similares às detectadas no leite. Não se sabe se o fármaco ou os seus metabolitos são excretados no leite humano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar de máquinas

Os efeitos de {Nome (de fantasia)} sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são

desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos adversos esperados mais frequentemente são, na sua maioria, gastrointestinais incluindo obstipação, flatulência, dispepsia e dor abdominal, que normalmente melhoram com a continuação do tratamento.

Menos de 2% dos doentes abandonaram os ensaios clínicos devido a efeitos secundários atribuídos a {Nome (de fantasia)}.

Com base nos dados dos estudos clínicos e da extensa experiência pós-comercialização, a tabela seguinte apresenta o perfil de efeitos indesejáveis do {Nome (de fantasia)}.

As frequências estimadas dos eventos são ordenadas de acordo com a seguinte convenção: Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Muito raros ($\leq 1/10000$).

Doenças gastrointestinais

Frequentes: obstipação, flatulência, dispepsia, náuseas, diarreia.
Pouco frequentes: anorexia, vômitos.

Doenças do sangue e sistema linfático

Pouco frequentes: trombocitopenia.

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: reacções alérgicas.
Muito raros: anafilaxia.

Doenças endócrinas

Pouco frequentes: alopecia, hiperglicémia, hipoglicémia, pancreatite.

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: insónia.
Pouco frequentes: amnésia.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: cefaleias, tonturas, parestesias, hipoestesia.
Pouco frequentes: neuropatia periférica.

Afecções hepatobiliares

Raros: hepatite, icterícia colestática.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: rash cutâneo, prurido.
Pouco frequentes: urticária.
Muito raros: edema angioneurótico, exantemas bolhosos (incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica).

Afecções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: tinido

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: mialgia, artralgia.

Pouco frequentes: miopatia.

Raros: miosite, rabdomiólise.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: impotência.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: astenia, dor torácica, dores de costas e edema periférico.

Pouco frequentes: mal-estar, aumento de peso.

Exames complementares de diagnóstico

Tal como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, registaram-se aumentos das transaminases séricas em doentes medicados com {Nome (de fantasia)}. Estas alterações foram geralmente, ligeiras e transitórias e não obrigaram à interrupção do tratamento. Em 0,8% dos doentes tratados com {Nome (de fantasia)}, ocorreram aumentos clinicamente importantes (> 3 vezes o limite superior normal) das transaminases séricas. Estes aumentos mostraram ter relação com a dose e foram reversíveis em todos os doentes.

À semelhança do observado com outros inibidores da HMG-CoA redutase em ensaios clínicos, registaram-se aumentos dos níveis de creatina fosfoquinase (CPK) em mais de 3 vezes o limite superior normal em 2,5% dos doentes medicados com {Nome (de fantasia)}. Observaram-se níveis superiores a 10 vezes o limite máximo normal em 0,4% dos doentes tratados com {Nome (de fantasia)} (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Não existe nenhum tratamento específico para a sobredosagem com {Nome (de fantasia)}. Caso ocorra, recomenda-se o tratamento sintomático e a instituição de medidas de suporte, se necessário. Devem ser efectuados testes da função hepática e os níveis séricos de CPK 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: inibidores da HMG-CoA-redutase, código ATC: C10AA05

A atorvastatina é um inibidor selectivo e competitivo da HMG-CoA redutase, enzima responsável pela conversão da 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A em 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 catabolisada pelo receptor com alta afinidade para a LDL (receptor LDL).

A atorvastatina reduz os níveis plasmáticos de colesterol e as concentrações séricas das lipoproteínas, inibindo a HMG-CoA redutase e, conseqüentemente, a biosíntese do colesterol no fígado e aumenta o número de receptores LDL hepáticos na superfície celular para promover 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 actividade dos receptores LDL em conjunção com uma alteração benéfica na qualidade das partículas LDL circulantes. A atorvastatina é eficaz na redução do C-LDL em doentes com hipercolesterolemia familiar homocigótica, uma população que, de uma forma geral, não responde a agentes hipolipemiantes.

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 heterocigótica, nas formas não familiares de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, incluindo os doentes com diabetes mellitus não insulino-dependente.

Demonstrou-se que as reduções em C-Total, C-LDL e apolipoproteína B reduzem o risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade cardiovascular. Os estudos de mortalidade e morbidade com atorvastatina ainda não foram completados.

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 ultrasonografia 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 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 reactiva (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.

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 parâmetro de avaliação primário combinado, definido por morte por todas as causas, enfarte do miocárdio não fatal, paragem cardíaca com ressuscitação, ou angina de peito com evidência de isquémia 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 re-hospitalização por angina de peito com evidência de isquémia do miocárdio. Os restantes parâmetros secundários não atingiram um significado estatístico isoladamente (no global: placebo 22,2%, atorvastatina 22,4%).

O perfil de segurança de atorvastatina no estudo MIRACL foi consistente com o descrito na secção 4.8.

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 factores de risco cardiovascular pré-definidos: sexo masculino, idade ≥ 55 anos, hábitos tabágicos, diabetes, história de doença coronária num familiar em 1º grau, CT:HDL > 6 , doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, acidente cerebrovascular prévio, anomalias específicas no ECG, proteinúria/albuminúria. Nem todos os doentes 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=5168) ou com placebo (n=5137).

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

Evento	Redução do risco relativo (%)	N.º de eventos (Atorvastatina vs placebo)	Redução do risco absoluto ¹ (%)	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

¹Baseado na diferença das taxas brutas de eventos durante um período de seguimento mediano de 3,3 anos.

DC= doença coronária; EM= enfarte do miocárdio

A mortalidade cardiovascular e a mortalidade total não foi reduzida 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 parâmetro de avaliação 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 LDL-C ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) e de TG ≤ 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Adicionalmente, todos os doentes apresentavam pelo menos 1 dos seguintes factores de risco: hipertensão, hábitos tabágicos, retinopatia, microalbuminúria ou macroalbuminúria.

Os doentes foram tratados com 10 mg de atorvastatina por dia (n=1428) ou com placebo (n=1410) durante um período de seguimento mediano de 3,9 anos.

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

Evento	Redução do risco relativo (%)	N.º de eventos (Atorvastatina vs placebo)	Redução do risco absoluto ¹ (%)	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
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

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

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).

5.2 Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A atorvastatina é rapidamente absorvida após administração oral; as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) 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 actividade 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 $\geq 98\%$.

Metabolismo

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 para-hidroxilados é equivalente à da atorvastatina. Cerca de 70% da actividade de inibição da HMG-CoA redutase é atribuída aos metabolitos activos.

Excreção

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

Populações especiais

- Idosos: As concentrações plasmáticas da atorvastatina e dos seus metabolitos activos são mais elevadas nos idosos saudáveis que nos adultos jovens, porém, os efeitos lipídicos são comparáveis aos observados em populações de doentes mais jovens.
- Crianças: Não existem dados sobre a farmacocinética na população pediátrica.
- Género: As concentrações de atorvastatina e dos seus metabolitos activos nas mulheres são diferentes das registadas nos homens (mulheres: cerca de 20% mais elevadas para C_{max} e cerca de 10% mais baixas para AUC). Estas diferenças não tiveram significado clínico, não resultando diferenças clinicamente significativas nos efeitos lipídicos entre homens e mulheres.
- Insuficiência renal: A doença renal não afecta as concentrações plasmáticas nem os efeitos lipídicos da atorvastatina e dos seus metabolitos activos.
- Insuficiência hepática: As concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos activos aumentaram acentuadamente (cerca de 16 vezes na C_{max} e cerca de 11 vezes na AUC) nos doentes com hepatopatia alcoólica crónica (Childs-Pugh B).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A atorvastatina não foi carcinogénica no rato. A dose máxima utilizada era 63 vezes superior à dose humana mais elevada (80 mg/dia) com base em mg/kg de peso corporal, e 8 a 16 vezes superior com base nos valores de AUC (0-24), determinados pela actividade de inibição total. Num estudo de 2 anos no ratinho, as incidências de adenoma hepatocelular nos machos e de carcinomas hepatocelulares nas fêmeas aumentaram com a dose máxima utilizada, que era 250 vezes superior à dose humana mais elevada, com base em mg/kg de peso corporal. A exposição sistémica foi 6 a 11 vezes mais elevada com base na AUC (0-24). A atorvastatina não demonstrou nenhum potencial mutagénico ou clastogénico em quatro ensaios in vitro com ou sem activação metabólica e num ensaio in vivo. Nos estudos realizados em animais, a atorvastatina não teve efeitos sobre a fertilidade dos machos ou das fêmeas em doses até 175 e 225 mg/kg/dia, respectivamente, e não foi teratogénica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Carbonato de cálcio
Celulose microcristalina
Lactose mono-hidratada
Croscarmelose sódica
Polissorbato 80
Hidroxipropilcelulose
Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose
Polietilenoglicol
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Simeticone
Emulsionantes esteáricos
Ácido sórbico
Cera de candelila

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

{Nome (de fantasia)} 40 mg é apresentado em embalagens de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 e 100 comprimidos revestidos por película.

{Nome (de fantasia)} 40 mg é apresentado em embalagens para uso hospitalar de 200 (10 x 20) ou 500 comprimidos revestidos por película.

Os blisters consistem em fitas contentoras de poliamida/folha de alumínio/cloreto de polivinilo e uma protecção termo-selada de papel/poliéster/folha de alumínio/vinilo ou protecção revestida termo-selada de folha de alumínio/vinilo.

É possível que não estejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]> [For referral procedures]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

21.11.2006 / 31.10.2001

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]> [For referral procedures]
{Nome (de fantasia)} 80 mg comprimido revestido por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de atorvastatina (sob a forma de atorvastatina cálcica (trihidrato)).

Excipientes:

Cada {Nome (de fantasia)} 80 mg comprimido revestido por película contém 262,44 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película brancos, elípticos com a gravação "80" numa face e "PD 158" na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipercolesterolemia

{Nome (de fantasia)} está indicado como adjuvante da dieta para a redução de níveis elevados de colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B e triglicéridos em doentes 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.

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

Prevenção da doença cardiovascular

Prevenção de eventos cardiovasculares em doentes nos quais se estima existir um risco elevado de ocorrência do primeiro evento cardiovascular, como complemento para a correção de outros factores de risco (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O doente deve seguir uma dieta-padrão de redução dos lípidos antes de iniciar o tratamento com {Nome (de fantasia)} e mantê-la durante o tratamento com {Nome (de fantasia)}.

As doses devem ser individualizadas de acordo com os níveis basais de C-LDL, com o objectivo terapêutico e em função da resposta do doente.

A dose inicial habitual é de 10 mg em toma única diária. O ajuste posológico deve ser feito a intervalos mínimos de 4 semanas. A dose máxima é de 80 mg em toma única diária.

Cada dose diária de atorvastatina deverá ser administrada de uma só vez, em qualquer momento do dia, com ou sem alimentos.

O objectivo do tratamento em doentes com doença coronária diagnosticada ou em doentes com risco aumentado de eventos isquémicos, é atingir valores de C-LDL < 3 mmol/l (ou < 115 mg/dl) e colesterol total < 5 mmol/l (ou < 190 mg/dl).

Adaptado de “Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” in *Atherosclerosis* 140 (1998) 199-270.

Hipercolesterolemia primária e hiperlipidemia combinada (mista)

Na sua maioria os doentes são controlados com {Nome (de fantasia)} 10 mg em toma única diária. 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 diário com {Nome (de fantasia)} 10 mg. As doses deverão ser individualizadas e ajustadas 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 ao dia.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica

Num estudo de uso compassivo envolvendo 64 doentes, verificou-se que em 46 doentes havia informação confirmada sobre receptores LDL. Nestes 46 doentes, a redução média observada no C-LDL foi, aproximadamente 21%. Atorvastatina foi administrada em doses até 80 mg/dia.

A posologia da atorvastatina em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica varia entre 10 e 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 utilizada 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 actuais.

Posologia em doentes com insuficiência renal

A doença renal não afecta as concentrações plasmáticas da atorvastatina nem os efeitos lipídicos de {Nome (de fantasia)}; não é portanto necessário, ajustar a dose.

Utilização no idoso

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

Utilização em crianças

O uso pediátrico só deve ser prescrito por especialistas.

A experiência em pediatria é limitada a um pequeno número de doentes (4 a 17 anos de idade) com dislipidémias graves, designadamente hipercolesterolemia familiar homocigótica. A dose inicial recomendada nesta população é de 10 mg de atorvastatina por dia. A dose poderá ser aumentada para 80 mg diários, em função da resposta e da tolerabilidade. Nesta população ainda não foram avaliados dados adicionais de segurança.

4.3 Contra-indicações

{Nome (de fantasia)} está contra-indicado em doentes:

- com hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes do medicamento,
- com doença hepática activa ou em caso de elevação persistente e inexplicável das transaminases séricas, mais de 3 vezes o limite superior normal,
- com miopatia,
- na gravidez
- durante o aleitamento,
- em mulheres em idade fértil que não usam métodos contraceptivos adequados.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos hepáticos

Recomenda-se a realização de testes da função hepática antes do início do tratamento e posteriormente de forma periódica. Nos doentes que desenvolvam sinais ou sintomas sugestivos de lesão hepática deverão ser efectuados testes da função hepática. Os doentes com níveis aumentados de transaminases deverão ser vigiados até ao desaparecimento da anomalia ou anomalias. Quando persistir um aumento das transaminases, superior a 3 vezes o limite máximo normal, recomenda-se a redução da dose ou a suspensão de {Nome (de fantasia)} (ver secção 4.8).

{Nome (de fantasia)} deve ser utilizado com precaução em doentes que consomem quantidades consideráveis de álcool e/ou que têm história clínica de doença hepática.

Efeitos no músculo esquelético

A atorvastatina, tal como os outros inibidores da HMG CoA redutase, pode raramente afectar o músculo esquelético e originar mialgia, miosite e miopatia que poderão progredir para rabdomiólise, uma condição potencialmente ameaçadora da vida, caracterizada pela acentuada elevação dos níveis de CPK (> 10 vezes o Limite Superior Normal), mioglobulinemia e mioglobulinúria, podendo originar falência renal.

Antes de iniciar o tratamento

A atorvastatina deverá ser prescrita com precaução em doentes com factores predisponentes para a rabdomiólise. Recomenda-se a determinação dos níveis de creatina fosfoquinase (CPK) antes de iniciar o tratamento com estatinas, em doentes em que se verifique alguma das seguintes situações:

- Insuficiência renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes pessoais ou familiares de alterações musculares hereditárias
- Antecedentes de toxicidade muscular devida a estatinas ou fibratos
- Antecedentes de doença hepática e/ou hábitos de grande consumo de álcool
- Nos idosos (idade > 70 anos), deverá ser considerada a necessidade de determinação dos níveis de CPK, de acordo com a presença de outros factores predisponentes para a rabdomiólise.

Nestas situações, o risco do tratamento deverá ser ponderado relativamente ao potencial benefício, pelo

que se recomenda monitorização clínica.

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

Determinação da Creatina Fosfoquinase

Os valores de creatina fosfoquinase (CPK) não deverão ser determinados após exercício físico intenso ou na presença de uma outra causa plausível de elevação da CPK, uma vez que estas situações dificultam a interpretação dos resultados. Se os níveis de CPK se encontrarem significativamente elevados (> 5 vezes o Limite Superior Normal) antes 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 reportarem de imediato dores musculares, câibras ou fraqueza, especialmente quando acompanhada de mal-estar ou febre.
- Se estes sintomas ocorrerem durante o tratamento com atorvastatina, deverão ser determinados os níveis de CPK destes doentes. Caso estes níveis se encontrem significativamente elevados (> 5 vezes o Limite Superior Normal), o tratamento deverá ser interrompido.
- Se os sintomas musculares forem intensos e causarem desconforto diário, mesmo que os níveis de CPK se encontrem elevados ≤ 5 vezes o Limite Superior Normal, a descontinuação do tratamento deverá ser considerada.
- Se os sintomas desaparecerem e os valores de CPK voltarem ao normal, poderá considerar-se a re-administração da atorvastatina ou a introdução de uma estatina alternativa, na dosagem mais baixa e com estreita monitorização.
- O tratamento com atorvastatina deve ser interrompido caso ocorra uma elevação clinicamente significativa dos níveis de CPK (> 10 vezes o Limite Superior Normal), ou em caso de diagnóstico ou suspeita de rabdomiólise.

O risco de rabdomiólise é aumentado quando a atorvastatina é administrada concomitantemente com determinados fármacos, nomeadamente com a ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, niacina, gemfibrozil, outros derivados do ácido fibríco ou inibidores das proteases do VIH (ver secção 4.5 e secção 4.8).

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou mal-absorção de glucose-galactose, não deverão tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O risco de miopatia durante o tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase aumenta com a administração concomitante de ciclosporina, derivados do ácido fibríco, antibióticos macrólidos incluindo a eritromicina, antifúngicos azóis ou niacina, e, em casos raros, resultou em rabdomiólise com disfunção renal secundária a mioglobínúria. Por conseguinte, devem ser cuidadosamente ponderados os benefícios e os riscos da terapêutica concomitante (ver secção 4.4).

Inibidores do citocromo P450 3A4

A atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4. Pode ocorrer interacção quando {Nome (de fantasia)} é administrado com inibidores do citocromo P450 3A4 (por exemplo, ciclosporina, antibióticos macrólidos incluindo eritromicina e claritromicina, nefazodona, antifúngicos azóis incluindo itraconazol e inibidores das proteases do VIH). A administração concomitante pode originar um aumento das concentrações plasmáticas da atorvastatina. Por conseguinte, deverá ser prestada especial atenção quando a atorvastatina é utilizada em combinação com estes medicamentos (ver secção 4.4).

Inibidores da glicoproteína-P

Uma vez que a atorvastatina e os seus metabolitos são substratos da proteína de transporte transmembranar, glicoproteína-P, a administração concomitante de inibidores da glicoproteína-P (por exemplo, ciclosporina) pode aumentar a biodisponibilidade da atorvastatina.

Eritromicina, Claritromicina

A administração concomitante de 10 mg de atorvastatina em dose única diária e de eritromicina (500 mg QID), ou de claritromicina (500 mg BID), conhecidos inibidores do citocromo P450 3A4, foi associada a concentrações plasmáticas de atorvastatina mais elevadas. A claritromicina provocou um aumento na C_{max} e na AUC da atorvastatina em 56% e 80%, respectivamente.

Itraconazol

A administração concomitante de 40 mg de atorvastatina e de 200 mg de itraconazol, diariamente, resultou num aumento de 3 vezes na AUC da atorvastatina.

Inibidores das proteases

A co-administração de atorvastatina e inibidores das proteases, conhecidos inibidores do citocromo P450 3A4, foi associada a um aumento das concentrações plasmáticas de atorvastatina.

Sumo de toranja

Contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4, podendo provocar um aumento dos níveis plasmáticos dos fármacos metabolizados pelo CYP3A4. A ingestão de 240 mL de sumo de toranja resultou num aumento da AUC da atorvastatina de 37% e num decréscimo da AUC do metabolito orto-hidroxi activo de 20,4%. No entanto, grandes quantidades de sumo de toranja (superiores a 1,2 l diariamente durante 5 dias) aumentaram a AUC da atorvastatina em 2,5 vezes e dos inibidores activos da HMG-CoA redutase (atorvastatina e metabolitos) em 1,3 vezes. Por conseguinte, não é recomendada a administração concomitante de atorvastatina e elevadas quantidades de sumo de toranja.

Indutores do citocromo P450 3A4

Os efeitos dos indutores do citocromo P450 3A4 (por exemplo, rifampicina ou fenitoína) sobre {Nome (de fantasia)} ainda não são conhecidos. A possível interacção com outros substratos desta isozima não é conhecida, mas deverá ser considerada para outros fármacos com um estreito índice terapêutico como, por exemplo, agentes antiarrítmicos da Classe III, incluindo a amiodarona.

Outras terapêuticas concomitantes

Gemfibrozil / derivados do ácido fibríco

O risco do tratamento com atorvastatina induzir miopatia pode aumentar com o uso concomitante de derivados do ácido fibríco. De acordo com os resultados de estudos in vitro a via metabólica da atorvastatina por glucoronidação é inibida pelo gemfibrozil. Este facto pode conduzir a aumentos dos níveis plasmáticos da atorvastatina (ver secção 4.4).

Digoxina

Quando foram administradas concomitantemente doses múltiplas de digoxina e 10 mg de atorvastatina, as concentrações plasmáticas de digoxina no estado estacionário não foram alteradas. No entanto, as concentrações de digoxina aumentaram, aproximadamente 20% após a administração diária de 80 mg de atorvastatina. Esta interacção pode ser explicada pela inibição da proteína de transporte membranar, glicoproteína-P. Os doentes medicados com digoxina deverão ser adequadamente monitorizados.

Contraceptivos orais

A administração concomitante de {Nome (de fantasia)} e contraceptivos orais aumentou as concentrações plasmáticas de noretindrona e etinilestradiol. O aumento destas concentrações deverá ser ponderado na selecção (da dose) do contraceptivo oral.

Colestipol

As concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos activos foram mais baixas (aproximadamente 25%) quando se administrou concomitantemente colestipol e {Nome (de fantasia)}. Contudo, quando {Nome (de fantasia)} e colestipol foram administrados concomitantemente, os efeitos lipídicos excederam os efeitos observados com qualquer um dos fármacos em administração isolada.

Antiácidos

A administração concomitante de {Nome (de fantasia)} e antiácidos em suspensão oral, contendo hidróxidos de magnésio e alumínio reduziu as concentrações plasmáticas da atorvastatina e dos seus metabolitos activos em cerca de 35%; contudo, a redução do C-LDL não se alterou.

Varfarina

A administração concomitante de {Nome (de fantasia)} e varfarina causou uma pequena redução no tempo de protrombina, durante os primeiros dias de terapêutica, que normalizou após 15 dias de tratamento com {Nome (de fantasia)}. Contudo, os doentes medicados com varfarina devem ser rigorosamente vigiados quando se inicia terapêutica com {Nome (de fantasia)}.

Fenazona

A administração concomitante de doses múltiplas de {Nome (de fantasia)} e fenazona demonstrou poucos ou mesmo nenhuns efeitos na depuração de fenazona.

Cimetidina

Realizou-se um estudo de interacção com cimetidina e {Nome (de fantasia)}, não se tendo observado quaisquer interacções.

Amlodipina

Em estado estacionário, a farmacocinética da atorvastatina não foi alterada pela administração concomitante de 80 mg com 10 mg de amlodipina.

Outros

Nos estudos clínicos em que o {Nome (de fantasia)} foi administrado com agentes anti-hipertensivos ou hipoglicemiantes, não foram observadas interacções clinicamente significativas.

4.6 Gravidez e aleitamento

{Nome (de fantasia)} está contra-indicado durante a gravidez e o aleitamento. As mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos adequados. A segurança da atorvastatina na gravidez e durante a lactação ainda não foi comprovada.

Nos estudos realizados em animais, há evidência de que os inibidores da HMG-CoA redutase possam afectar o desenvolvimento dos embriões ou fetos. O desenvolvimento das crias de ratos sofreu atrasos e a sobrevivência pós-natal diminuiu com a exposição das progenitoras a atorvastatina em doses superiores a 20 mg/kg/dia (a exposição sistémica clínica).

No rato, as concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos activos são similares às detectadas no leite. Não se sabe se o fármaco ou os seus metabolitos são excretados no leite humano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar de máquinas

Os efeitos de {Nome (de fantasia)} sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são

desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos adversos esperados mais frequentemente são, na sua maioria, gastrointestinais incluindo obstipação, flatulência, dispepsia e dor abdominal, que normalmente melhoram com a continuação do tratamento.

Menos de 2% dos doentes abandonaram os ensaios clínicos devido a efeitos secundários atribuídos a {Nome (de fantasia)}.

Com base nos dados dos estudos clínicos e da extensa experiência pós-comercialização, a tabela seguinte apresenta o perfil de efeitos indesejáveis do {Nome (de fantasia)}.

As frequências estimadas dos eventos são ordenadas de acordo com a seguinte convenção: Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Muito raros ($\leq 1/10000$).

Doenças gastrointestinais

Frequentes: obstipação, flatulência, dispepsia, náuseas, diarreia.
Pouco frequentes: anorexia, vômitos.

Doenças do sangue e sistema linfático

Pouco frequentes: trombocitopenia.

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: reacções alérgicas.
Muito raros: anafilaxia.

Doenças endócrinas

Pouco frequentes: alopecia, hiperglicémia, hipoglicémia, pancreatite.

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: insónia.
Pouco frequentes: amnésia.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: cefaleias, tonturas, parestesias, hipoestesia.
Pouco frequentes: neuropatia periférica.

Afecções hepatobiliares

Raros: hepatite, icterícia colestática.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: rash cutâneo, prurido.
Pouco frequentes: urticária.
Muito raros: edema angioneurótico, exantemas bolhosos (incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica).

Afecções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: tinido

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: mialgia, artralgia.

Pouco frequentes: miopatia.

Raros: miosite, rabdomiólise.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: impotência.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: astenia, dor torácica, dores de costas e edema periférico.

Pouco frequentes: mal-estar, aumento de peso.

Exames complementares de diagnóstico

Tal como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, registaram-se aumentos das transaminases séricas em doentes medicados com {Nome (de fantasia)}. Estas alterações foram geralmente, ligeiras e transitórias e não obrigaram à interrupção do tratamento. Em 0,8% dos doentes tratados com {Nome (de fantasia)}, ocorreram aumentos clinicamente importantes (> 3 vezes o limite superior normal) das transaminases séricas. Estes aumentos mostraram ter relação com a dose e foram reversíveis em todos os doentes.

À semelhança do observado com outros inibidores da HMG-CoA redutase em ensaios clínicos, registaram-se aumentos dos níveis de creatina fosfoquinase (CPK) em mais de 3 vezes o limite superior normal em 2,5% dos doentes medicados com {Nome (de fantasia)}. Observaram-se níveis superiores a 10 vezes o limite máximo normal em 0,4% dos doentes tratados com {Nome (de fantasia)} (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Não existe nenhum tratamento específico para a sobredosagem com {Nome (de fantasia)}. Caso ocorra, recomenda-se o tratamento sintomático e a instituição de medidas de suporte, se necessário. Devem ser efectuados testes da função hepática e os níveis séricos de CPK 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: inibidores da HMG-CoA-redutase, código ATC: C10AA05

A atorvastatina é um inibidor selectivo e competitivo da HMG-CoA redutase, enzima responsável pela conversão da 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A em 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 catabolisada pelo receptor com alta afinidade para a LDL (receptor LDL).

A atorvastatina reduz os níveis plasmáticos de colesterol e as concentrações séricas das lipoproteínas, inibindo a HMG-CoA redutase e, conseqüentemente, a biosíntese do colesterol no fígado e aumenta o número de receptores LDL hepáticos na superfície celular para promover 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 actividade dos receptores LDL em conjunção com uma alteração benéfica na qualidade das partículas LDL circulantes. A atorvastatina é eficaz na redução do C-LDL em doentes com hipercolesterolemia familiar homocigótica, uma população que, de uma forma geral, não responde a agentes hipolipemiantes.

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 heterocigótica, nas formas não familiares de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, incluindo os doentes com diabetes mellitus não insulino-dependente.

Demonstrou-se que as reduções em C-Total, C-LDL e apolipoproteína B reduzem o risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade cardiovascular. Os estudos de mortalidade e morbidade com atorvastatina ainda não foram completados.

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 ultrasonografia 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 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 reactiva (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.

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 parâmetro de avaliação primário combinado, definido por morte por todas as causas, enfarte do miocárdio não fatal, paragem cardíaca com ressuscitação, ou angina de peito com evidência de isquémia 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 re-hospitalização por angina de peito com evidência de isquémia do miocárdio. Os restantes parâmetros secundários não atingiram um significado estatístico isoladamente (no global: placebo 22,2%, atorvastatina 22,4%).

O perfil de segurança de atorvastatina no estudo MIRACL foi consistente com o descrito na secção 4.8.

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 factores de risco cardiovascular pré-definidos: sexo masculino, idade ≥ 55 anos, hábitos tabágicos, diabetes, história de doença coronária num familiar em 1º grau, CT:HDL > 6 , doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, acidente cerebrovascular prévio, anomalias específicas no ECG, proteinúria/albuminúria. Nem todos os doentes 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=5168) ou com placebo (n=5137).

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

Evento	Redução do risco relativo (%)	N.º de eventos (Atorvastatina vs placebo)	Redução do risco absoluto ¹ (%)	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

¹Baseado na diferença das taxas brutas de eventos durante um período de seguimento mediano de 3,3 anos.

DC= doença coronária; EM= enfarte do miocárdio

A mortalidade cardiovascular e a mortalidade total não foi reduzida 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 parâmetro de avaliação 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 LDL-C ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) e de TG ≤ 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Adicionalmente, todos os doentes apresentavam pelo menos 1 dos seguintes factores de risco: hipertensão, hábitos tabágicos, retinopatia, microalbuminúria ou macroalbuminúria.

Os doentes foram tratados com 10 mg de atorvastatina por dia (n=1428) ou com placebo (n=1410) durante um período de seguimento mediano de 3,9 anos.

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

Evento	Redução do risco relativo (%)	N.º de eventos (Atorvastatina vs placebo)	Redução do risco absoluto ¹ (%)	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
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

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

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).

5.2 Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A atorvastatina é rapidamente absorvida após administração oral; as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) 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 actividade 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 $\geq 98\%$.

Metabolismo

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 para-hidroxilados é equivalente à da atorvastatina. Cerca de 70% da actividade de inibição da HMG-CoA redutase é atribuída aos metabolitos activos.

Excreção

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

Populações especiais

- Idosos: As concentrações plasmáticas da atorvastatina e dos seus metabolitos activos são mais elevadas nos idosos saudáveis que nos adultos jovens, porém, os efeitos lipídicos são comparáveis aos observados em populações de doentes mais jovens.
- Crianças: Não existem dados sobre a farmacocinética na população pediátrica.
- Género: As concentrações de atorvastatina e dos seus metabolitos activos nas mulheres são diferentes das registadas nos homens (mulheres: cerca de 20% mais elevadas para C_{max} e cerca de 10% mais baixas para AUC). Estas diferenças não tiveram significado clínico, não resultando diferenças clinicamente significativas nos efeitos lipídicos entre homens e mulheres.
- Insuficiência renal: A doença renal não afecta as concentrações plasmáticas nem os efeitos lipídicos da atorvastatina e dos seus metabolitos activos.
- Insuficiência hepática: As concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos activos aumentaram acentuadamente (cerca de 16 vezes na C_{max} e cerca de 11 vezes na AUC) nos doentes com hepatopatia alcoólica crónica (Childs-Pugh B).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A atorvastatina não foi carcinogénica no rato. A dose máxima utilizada era 63 vezes superior à dose humana mais elevada (80 mg/dia) com base em mg/kg de peso corporal, e 8 a 16 vezes superior com base nos valores de AUC (0-24), determinados pela actividade de inibição total. Num estudo de 2 anos no ratinho, as incidências de adenoma hepatocelular nos machos e de carcinomas hepatocelulares nas fêmeas aumentaram com a dose máxima utilizada, que era 250 vezes superior à dose humana mais elevada, com base em mg/kg de peso corporal. A exposição sistémica foi 6 a 11 vezes mais elevada com base na AUC (0-24). A atorvastatina não demonstrou nenhum potencial mutagénico ou clastogénico em quatro ensaios in vitro com ou sem activação metabólica e num ensaio in vivo. Nos estudos realizados em animais, a atorvastatina não teve efeitos sobre a fertilidade dos machos ou das fêmeas em doses até 175 e 225 mg/kg/dia, respectivamente, e não foi teratogénica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Carbonato de cálcio
Celulose microcristalina
Lactose mono-hidratada
Croscarmelose sódica
Polissorbato 80
Hidroxipropilcelulose
Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose
Polietilenoglicol
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Simeticone
Emulsionantes esteáricos
Ácido sórbico

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

{Nome (de fantasia)} 80 mg é apresentado em embalagens de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 e 100 comprimidos revestidos por película.

{Nome (de fantasia)} 80 mg é apresentado em embalagens para uso hospitalar de 200 (10 x 20) ou 500 comprimidos revestidos por película.

Os blisters consistem em fitas contentoras de poliamida/folha de alumínio/cloreto de polivinilo e uma protecção termo-selada de papel/poliéster/folha de alumínio/vinilo ou protecção revestida termo-selada de folha de alumínio/vinilo.

É possível que não estejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]> [For referral procedures]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

08.08.2001

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão para os blisters (para blisters de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 comprimidos)

Embalagem hospitalar (para blisters de 200 & 500 comprimidos)

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

{Nome (de fantasia)} 10 mg Comprimidos revestidos por película
Atorvastatina cálcica

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica trihidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Para mais informação consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

4 comprimidos
7 comprimidos
10 comprimidos
14 comprimidos
20 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
50 comprimidos
56 comprimidos
84 comprimidos
98 comprimidos
100 comprimidos
200 comprimidos
500 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.
Tomar sempre de acordo com as indicações do médico.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

Embalagem selada para sua proteção
Não usar em caso de embalagem aberta.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

Lote/VAL: ver embalagem (rótulo para autocolante a aplicar apenas nas embalagens hospitalares)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>
{Nome e endereço}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

Lote/VAL: ver embalagem (rótulo para autocolante a aplicar apenas nas embalagens hospitalares)

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

<[A ser completado nacionalmente]>

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

{Nome (de fantasia)} 10 mg Comprimidos revestidos por película

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

{Nome (de fantasia)} 10 mg Comprimidos revestidos por película
Atorvastatina cálcica

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>
{Nome}

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

{para os blisters de 7 unidades – os dias da semana abreviados podem estar impressos na folha de alumínio de cada comprimido, por ex. SEG, TER, QUA, QUI, SEX, SAB, DOM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão para os blisters (para blisters de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 comprimidos)

Embalagem hospitalar (para blisters de 200 & 500 comprimidos)

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

{Nome (de fantasia)} 20 mg Comprimidos revestidos por película
Atorvastatina cálcica

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica trihidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Para mais informação consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

4 comprimidos
7 comprimidos
10 comprimidos
14 comprimidos
20 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
50 comprimidos
56 comprimidos
84 comprimidos
98 comprimidos
100 comprimidos
200 comprimidos
500 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.
Tomar sempre de acordo com as indicações do médico.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

Embalagem selada para sua proteção
Não usar em caso de embalagem aberta.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

Lote/VAL: ver embalagem (rótulo para autocolante a aplicar apenas nas embalagens hospitalares)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>
{Nome e endereço}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

Lote/VAL: ver embalagem (rótulo para autocolante a aplicar apenas nas embalagens hospitalares)

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

<[A ser completado nacionalmente]>

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

{Nome (de fantasia)} 20 mg Comprimidos revestidos por película

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

{Nome (de fantasia)} 20 mg Comprimidos revestidos por película
Atorvastatina cálcica

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>
{Nome}

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

{para os blisters de 7 unidades – os dias da semana abreviados podem estar impressos na folha de alumínio de cada comprimido, por ex. SEG, TER, QUA, QUI, SEX, SAB, DOM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão para os blisters (para blisters de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 comprimidos)

Embalagem hospitalar (para blisters de 200 & 500 comprimidos)

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

{Nome (de fantasia)} 40 mg Comprimidos revestidos por película
Atorvastatina cálcica

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica trihidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Para mais informação consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

4 comprimidos
7 comprimidos
10 comprimidos
14 comprimidos
20 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
50 comprimidos
56 comprimidos
84 comprimidos
98 comprimidos
100 comprimidos
200 comprimidos
500 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.
Tomar sempre de acordo com as indicações do médico.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

Embalagem selada para sua proteção
Não usar em caso de embalagem aberta.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

Lote/VAL: ver embalagem (rótulo para autocolante a aplicar apenas nas embalagens hospitalares)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>
{Nome e endereço}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

Lote/VAL: ver embalagem (rótulo para autocolante a aplicar apenas nas embalagens hospitalares)

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

<[A ser completado nacionalmente]>

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

{Nome (de fantasia)} 40 mg Comprimidos revestidos por película

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

{Nome (de fantasia)} 40 mg Comprimidos revestidos por película
Atorvastatina cálcica

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>
{Nome}

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

{para os blisters de 7 unidades – os dias da semana abreviados podem estar impressos na folha de alumínio de cada comprimido, por ex. SEG, TER, QUA, QUI, SEX, SAB, DOM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão para os blisters (para blisters de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 comprimidos)

Embalagem hospitalar (para blisters de 200 & 500 comprimidos)

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

{Nome (de fantasia)} 80 mg Comprimidos revestidos por película
Atorvastatina cálcica

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica trihidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Para mais informação consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

4 comprimidos
7 comprimidos
10 comprimidos
14 comprimidos
20 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
50 comprimidos
56 comprimidos
84 comprimidos
98 comprimidos
100 comprimidos
200 comprimidos
500 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.
Tomar sempre de acordo com as indicações do médico.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

Embalagem selada para sua proteção
Não usar em caso de embalagem aberta.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

Lote/VAL: ver embalagem (rótulo para autocolante a aplicar apenas nas embalagens hospitalares)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>
{Nome e endereço}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

Lote/VAL: ver embalagem (rótulo para autocolante a aplicar apenas nas embalagens hospitalares)

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

<[A ser completado nacionalmente]>

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

{Nome (de fantasia)} 80 mg Comprimidos revestidos por película

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

{Nome (de fantasia)} 80 mg Comprimidos revestidos por película
Atorvastatina cálcica

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>
{Nome}

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

{para os blisters de 7 unidades – os dias da semana abreviados podem estar impressos na folha de alumínio de cada comprimido, por ex. SEG, TER, QUA, QUI, SEX, SAB, DOM}

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

{Nome (de fantasia)} 10 mg comprimidos revestidos por película

Atorvastatina cálcica

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]> [For referral procedures]

Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros, pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é {Nome (de fantasia)} 10 mg e para que é utilizado.
2. Antes de tomar {Nome (de fantasia)} 10 mg.
3. Como tomar {Nome (de fantasia)} 10 mg.
4. Efeitos secundários possíveis.
5. Conservação de {Nome (de fantasia)} 10 mg.
6. Outras informações.

1. O QUE É {Nome (de fantasia)} 10 mg E PARA QUE É UTILIZADO

O {Nome (de fantasia)} pertence a um grupo de medicamentos chamado estatinas, que se destinam a regular a concentração de lípidos (gorduras).

{Nome (de fantasia)} é usado na redução de níveis elevados de colesterol e triglicéridos, quando a resposta à dieta e a alterações do estilo de vida não resultaram. Se tem um risco aumentado de doença cardíaca, {Nome (de fantasia)} também pode ser utilizado para reduzir este risco, mesmo que os seus níveis de colesterol sejam normais. Durante o tratamento deve ser seguida uma dieta pobre em colesterol.

O colesterol é uma substância que é necessária para o crescimento normal do seu organismo. No entanto, quando existe demasiado colesterol no seu organismo, este pode-se depositar nas paredes dos vasos sanguíneos, que podem ficar bloqueados. Esta é uma das causas mais comuns de doença cardíaca. É reconhecido que níveis elevados de colesterol aumentam o risco de doença cardíaca. Outros factores que aumentam o risco de doença cardíaca são a pressão arterial alta, diabetes, excesso de peso, actividade física reduzida, hábitos tabágicos ou história familiar de doença cardíaca.

2. ANTES DE TOMAR {Nome (de fantasia)} 10 mg

Não tome {Nome (de fantasia)} 10 mg

- se tem hipersensibilidade (alergia) ao {Nome (de fantasia)} ou a qualquer outro medicamento similar utilizado para diminuir os lípidos no sangue ou a qualquer outro componente deste medicamento – ver secção 5 para mais detalhes
- se sofre ou sofreu de doença hepática
- se já teve níveis dos testes da função hepática alterados por motivos indeterminados.
- se é uma mulher em idade fértil e não está a utilizar métodos contraceptivos adequados
- se está grávida, a tentar engravidar ou se está a amamentar.
- se sofre de uma doença dos músculos denominada miopatia (dores musculares repetidas ou sem explicação aparente)

Tome especial cuidado com {Nome (de fantasia)} 10 mg

Existem algumas razões pelas quais {Nome (de fantasia)} pode não ser indicado para si:

- se tem problemas renais
- se a sua tiróide não é muito activa (hipotiroidismo)
- se tem antecedentes pessoais ou familiares de alterações musculares, dores musculares repetidas ou sem explicação aparente
- se teve antecedentes de toxicidade muscular com outros medicamentos que baixam o colesterol (por exemplo, outras estatinas ou fibratos)
- se consome regularmente quantidades consideráveis de bebidas alcoólicas
- se tem uma história de doença hepática
- se tem mais de 70 anos
- se o seu médico lhe disse que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento

Se alguma destas situações se aplicar a si, o seu médico irá fazer-lhe uma análise ao sangue antes, e provavelmente durante o tratamento com {Nome (de fantasia)}, por forma a determinar o seu risco de efeitos indesejáveis relacionados com os músculos.

Tomar {Nome (de fantasia)} com outros medicamentos

Existem alguns medicamentos que podem interagir com {Nome (de fantasia)}:

- Medicamentos utilizados para alterar a forma como seu sistema imunitário funciona, por exemplo, ciclosporina
- Alguns medicamentos antibióticos ou antifúngicos, por exemplo, eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina
- Outros medicamentos utilizados para regular o nível lipídico, por exemplo, gemfibrozil, outros fibratos, derivados do ácido nicotínico, colestipol
- Alguns bloqueadores dos canais de cálcio utilizados para a angina ou tensão arterial elevada, por exemplo, nifedipina; medicamentos utilizados para controlar o seu ritmo cardíaco, por exemplo, digoxina
- Algumas benzodiazepinas utilizadas para a ansiedade ou outras condições, por exemplo nefazodona
- Inibidores das proteases utilizados no tratamento do VIH
- Outros medicamentos que podem interagir com {Nome (de fantasia)} incluem varfarina (que reduz a coagulação sanguínea), contraceptivos orais, fenitoína (um anti-convulsivante para a epilepsia) e antiácidos (medicamentos para a indigestão contendo alumínio ou magnésio)

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, uma vez que eles podem interagir.

Tomar {Nome (de fantasia)} 10 mg com alimentos e bebidas

Sumo de toranja

Não tome mais do que um ou dois copos pequenos de sumo de toranja por dia, uma vez que grandes quantidades de sumo de toranja podem alterar os efeitos de {Nome (de fantasia)}

Alcool

Evite beber grandes quantidades de álcool enquanto toma este medicamento. Veja a secção 2. “Tome especial cuidado com {Nome (de fantasia)} 10 mg” para mais informações.

Gravidez

Não tome {Nome (de fantasia)} se está grávida, se pensa que poderá estar grávida ou está a tentar engravidar. As mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos adequados.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Aleitamento

Não tome {Nome (de fantasia)} se estiver a amamentar.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza caso este medicamento afete a sua capacidade para conduzir. Não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas caso este medicamento afete a sua capacidade de as utilizar.

3. COMO TOMAR {Nome (de fantasia)} 10 mg

A dose inicial habitual de {Nome (de fantasia)} é 10 mg, uma vez ao dia. O seu médico poderá aumentá-la até atingir a dose que necessite. O ajustamento individualizado da dose deverá efectuar-se a intervalos mínimos de 4 semanas. A dose máxima diária de {Nome (de fantasia)} é de 80 mg.

{Nome (de fantasia)} comprimidos devem ser tomados inteiros, com água, a qualquer momento do dia, independentemente das refeições. No entanto, deverá fazer um esforço para tomar o seu comprimido à mesma hora todos os dias.

Tome {Nome (de fantasia)} 10 mg sempre de acordo com as instruções do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Antes de iniciar o tratamento, o seu médico irá receitar-lhe uma dieta pobre em colesterol; enquanto tomar {Nome (de fantasia)} 10 mg, deverá manter essa dieta.

A duração do tratamento com {Nome (de fantasia)} 10 mg deve ser definida pelo seu médico.

Informe o seu médico se sente que o efeito de {Nome (de fantasia)} 10 mg é muito fraco ou muito forte.

Se tomar mais {Nome (de fantasia)} 10 mg do que deveria

Se tomou, acidentalmente, comprimidos de {Nome (de fantasia)} a mais, informe imediatamente o seu médico ou contacte o hospital mais próximo para ser aconselhado.

Caso se tenha esquecido de tomar {Nome (de fantasia)} 10 mg

Se se esquecer de tomar o medicamento deverá tomar a dose seguinte, à hora normal. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar {Nome (de fantasia)} 10 mg

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, {Nome (de fantasia)} 10 mg pode causar efeitos secundários em algumas pessoas. Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Os efeitos secundários seguintes são importantes e requerem acção imediata se os detectar:

- Edema angioneurótico (a face, a língua e a traqueia ficam inchados o que pode causar dificuldade em respirar). Esta é uma reacção muito rara, no entanto se ocorrer pode tornar-se grave. Se tiver este efeito secundário deve informar imediatamente o seu médico.
- Ocasionalmente ocorre cansaço e inflamação muscular. Este efeito secundário é muito raro mas pode evoluir para uma condição que coloca a vida em risco (chamada rabdomiólise). Se sentir cansaço, flacidez ou dor muscular, particularmente se em simultâneo, se se sentir indisposto ou se a sua temperatura aumentou, pare de tomar {Nome (de fantasia)} e informe o seu médico

imediatamente.

As afecções muito raras afectam menos de 1 em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)} (o que quer dizer que em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)}, em 9.999 estas afecções não são esperadas.

- Se desenvolver hematomas ou feridas não esperadas ou não usuais, pode estar relacionado com uma afecção hepática. Deve informar imediatamente o seu médico

Outros efeitos adversos possíveis com {Nome (de fantasia)}:

Como os demais medicamentos, {Nome (de fantasia)} pode causar efeitos secundários em algumas pessoas.

As afecções comuns afectam pelo menos 100 em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)} (o que quer dizer que em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)}, em 9.900 estas afecções não são esperadas).

Estas incluem:

- Náuseas, dor abdominal, obstipação, flatulência, indigestão, dor de cabeça, dor muscular, diarreia, insónia, tonturas, dor torácica, reacções alérgicas, dormência, dores nas articulações (artralgias) e nas costas, falta de força (astenia), edema periférico e prurido.

Outros efeitos adversos menos comuns têm sido detectados em doentes a tomar {Nome (de fantasia)} ou outros medicamentos deste grupo. Nem todos estes efeitos estão ligados à utilização destes medicamentos. As afecções pouco frequentes afectam menos de 100 em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)} (o que quer dizer que em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)}, em 9.900 estas afecções não são esperadas).

Estas incluem:

- Anorexia (perda de apetite), entorpecimento ou formigueiro nos dedos das mãos ou dos pés, vómitos, urticária, câimbras musculares, hematomas ou feridas não esperadas, zumbidos, aumento de peso, perda de memória, borbulhas, má disposição, impotência, queda do cabelo, pancreatite (inflamação do pâncreas que origina dor abdominal).

As afecções raras afectam menos de 10 em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)} (o que quer dizer que em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)}, em 9.990 estas afecções não são esperadas.

Estas incluem:

- Redução da sensibilidade da pele ao toque suave ou à dor, fraqueza muscular, erupção cutânea, edema periférico (ex. inchaço dos tornozelos), hepatite (inflamação do fígado), icterícia (amarelecimento da pele e da zona branca do olho), rabdomiólise (dor e fraqueza muscular grave, frequentemente associada a febre).

As afecções muito raras afectam menos de 1 em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)} (o que quer dizer que em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)}, em 9.999 estas afecções não são esperadas.

Estas incluem:

- Edema angioneurótico (inchaço da face, língua e traqueia, o que pode causar dificuldade em respirar), síndrome de Stevens-Johnson (afecção grave com formação de bolhas na pele, na boca, olhos e órgãos genitais), eritema multiforme (erupção cutânea vermelha não uniforme). Registou-se igualmente aumento ou diminuição do nível de glucose no sangue (se tem diabetes deve continuar a monitorizar cuidadosamente os seu níveis de glucose no sangue).

Se tem efeitos secundários, informe o seu médico. Ele decidirá o que deve fazer.

Caso algum dos efeitos secundários se agravar, ou se notar algum efeito indesejável não mencionado neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR {Nome (de fantasia)} 10 mg

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

Não utilize {Nome (de fantasia)} após expirar o prazo de validade indicado na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize {Nome (de fantasia)} 10 mg se verificar sinais visíveis de deterioração.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de {Nome (de fantasia)} 10 mg

A substância activa de {Nome (de fantasia)} é a atorvastatina. Cada comprimido contém 10 mg de atorvastatina na forma de atorvastatina cálcica trihidratada.

{Nome (de fantasia)} também contém os componentes inactivos: carbonato de cálcio, celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, croscarmelose sódica, polissorbat 80, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio.

O revestimento de {Nome (de fantasia)} contém hipromelose, macrogol 8000, dióxido de titânio (E171), talco, simeticone, emulsionantes esteáricos, ácido sórbico e cera de candelila.

Qual o aspecto de {Nome (de fantasia)} 10 mg e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película {Nome (de fantasia)} são brancos e elípticos. Têm a gravação "10" numa face e "PD 155" na outra face.

{Nome (de fantasia)} está acondicionado em embalagens de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 e 100 comprimidos revestidos por película de 10 mg e em embalagens hospitalares de 200 (10 x 20) ou 500 comprimidos revestidos por película.

É possível que não estejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<[A ser completado nacionalmente]>

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]> [For referral procedures]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Alemanha	Sortis
Austria	Sortis
Bélgica	Lipitor
Dinamarca	Zarator

Finlândia	Lipitor
Grécia	Lipitor
Itália	Xarator
Luxemburgo	Lipitor
Holanda	Lipitor
Portugal	Zarator
Suécia	Lipitor

Este folheto foi aprovado pela última vez em

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

{Nome (de fantasia)} 20 mg comprimidos revestidos por película

Atorvastatina cálcica

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]> [For referral procedures]

Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros, pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é {Nome (de fantasia)} 20 mg e para que é utilizado.
2. Antes de tomar {Nome (de fantasia)} 20 mg.
3. Como tomar {Nome (de fantasia)} 20 mg.
4. Efeitos secundários possíveis.
5. Conservação de {Nome (de fantasia)} 20 mg.
6. Outras informações.

1. O QUE É {Nome (de fantasia)} 20 mg E PARA QUE É UTILIZADO

O {Nome (de fantasia)} pertence a um grupo de medicamentos chamado estatinas, que se destinam a regular a concentração de lípidos (gorduras).

{Nome (de fantasia)} é usado na redução de níveis elevados de colesterol e triglicéridos, quando a resposta à dieta e a alterações do estilo de vida não resultaram. Se tem um risco aumentado de doença cardíaca, {Nome (de fantasia)} também pode ser utilizado para reduzir este risco, mesmo que os seus níveis de colesterol sejam normais. Durante o tratamento deve ser seguida uma dieta pobre em colesterol.

O colesterol é uma substância que é necessária para o crescimento normal do seu organismo. No entanto, quando existe demasiado colesterol no seu organismo, este pode-se depositar nas paredes dos vasos sanguíneos, que podem ficar bloqueados. Esta é uma das causas mais comuns de doença cardíaca. É reconhecido que níveis elevados de colesterol aumentam o risco de doença cardíaca. Outros factores que aumentam o risco de doença cardíaca são a pressão arterial alta, diabetes, excesso de peso, actividade física reduzida, hábitos tabágicos ou história familiar de doença cardíaca.

2. ANTES DE TOMAR {Nome (de fantasia)} 20 mg

Não tome {Nome (de fantasia)} 20 mg

- se tem hipersensibilidade (alergia) ao {Nome (de fantasia)} ou a qualquer outro medicamento similar utilizado para diminuir os lípidos no sangue ou a qualquer outro componente deste medicamento – ver secção 5 para mais detalhes
- se sofre ou sofreu de doença hepática
- se já teve níveis dos testes da função hepática alterados por motivos indeterminados.
- se é uma mulher em idade fértil e não está a utilizar métodos contraceptivos adequados
- se está grávida, a tentar engravidar ou se está a amamentar.
- se sofre de uma doença dos músculos denominada miopatia (dores musculares repetidas ou sem explicação aparente)

Tome especial cuidado com {Nome (de fantasia)} 20 mg

Existem algumas razões pelas quais {Nome (de fantasia)} pode não ser indicado para si:

- se tem problemas renais
- se a sua tiróide não é muito activa (hipotiroidismo)
- se tem antecedentes pessoais ou familiares de alterações musculares, dores musculares repetidas ou sem explicação aparente
- se teve antecedentes de toxicidade muscular com outros medicamentos que baixam o colesterol (por exemplo, outras estatinas ou fibratos)
- se consome regularmente quantidades consideráveis de bebidas alcoólicas
- se tem uma história de doença hepática
- se tem mais de 70 anos
- se o seu médico lhe disse que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento

Se alguma destas situações se aplicar a si, o seu médico irá fazer-lhe uma análise ao sangue antes, e provavelmente durante o tratamento com {Nome (de fantasia)}, por forma a determinar o seu risco de efeitos indesejáveis relacionados com os músculos.

Tomar {Nome (de fantasia)} com outros medicamentos

Existem alguns medicamentos que podem interagir com {Nome (de fantasia)}:

- Medicamentos utilizados para alterar a forma como seu sistema imunitário funciona, por exemplo, ciclosporina
- Alguns medicamentos antibióticos ou antifúngicos, por exemplo, eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina
- Outros medicamentos utilizados para regular o nível lipídico, por exemplo, gemfibrozil, outros fibratos, derivados do ácido nicotínico, colestipol
- Alguns bloqueadores dos canais de cálcio utilizados para a angina ou tensão arterial elevada, por exemplo, nifedipina; medicamentos utilizados para controlar o seu ritmo cardíaco, por exemplo, digoxina
- Algumas benzodiazepinas utilizadas para a ansiedade ou outras condições, por exemplo nefazodona
- Inibidores das proteases utilizados no tratamento do VIH
- Outros medicamentos que podem interagir com {Nome (de fantasia)} incluem varfarina (que reduz a coagulação sanguínea), contraceptivos orais, fenitoína (um anti-convulsivante para a epilepsia) e antiácidos (medicamentos para a indigestão contendo alumínio ou magnésio)

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, uma vez que eles podem interagir.

Tomar {Nome (de fantasia)} 20 mg com alimentos e bebidas

Sumo de toranja

Não tome mais do que um ou dois copos pequenos de sumo de toranja por dia, uma vez que grandes quantidades de sumo de toranja podem alterar os efeitos de {Nome (de fantasia)}

Alcool

Evite beber grandes quantidades de álcool enquanto toma este medicamento. Veja a secção 2. “Tome especial cuidado com {Nome (de fantasia)} 20 mg” para mais informações.

Gravidez

Não tome {Nome (de fantasia)} se está grávida, se pensa que poderá estar grávida ou está a tentar engravidar. As mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos adequados.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Aleitamento

Não tome {Nome (de fantasia)} se estiver a amamentar.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza caso este medicamento afecte a sua capacidade para conduzir. Não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas caso este medicamento afecte a sua capacidade de as utilizar.

3. COMO TOMAR {Nome (de fantasia)} 20 mg

A dose inicial habitual de {Nome (de fantasia)} é 10 mg, uma vez ao dia. O seu médico poderá aumentá-la até atingir o a dose que necessite. O ajustamento individualizado da dose deverá efectuar-se a intervalos mínimos de 4 semanas. A dose máxima diária de {Nome (de fantasia)} é de 80 mg.

{Nome (de fantasia)} comprimidos devem ser tomados inteiros, com água, a qualquer momento do dia, independentemente das refeições. No entanto, deverá fazer um esforço para tomar o seu comprimido à mesma hora todos os dias.

Tome {Nome (de fantasia)} 20 mg sempre de acordo com as instruções do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Antes de iniciar o tratamento, o seu médico irá receitar-lhe uma dieta pobre em colesterol; enquanto tomar {Nome (de fantasia)} 20 mg, deverá manter essa dieta.

A duração do tratamento com {Nome (de fantasia)} 20 mg deve ser definida pelo seu médico.

Informe o seu médico se sente que o efeito de {Nome (de fantasia)} 20 mg é muito fraco ou muito forte.

Se tomar mais {Nome (de fantasia)} 20 mg do que deveria

Se tomou, acidentalmente, comprimidos de {Nome (de fantasia)} a mais, informe imediatamente o seu médico ou contacte o hospital mais próximo para ser aconselhado.

Caso se tenha esquecido de tomar {Nome (de fantasia)} 20 mg

Se se esquecer de tomar o medicamento deverá tomar a dose seguinte, à hora normal. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar {Nome (de fantasia)} 20 mg

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, {Nome (de fantasia)} 20 mg pode causar efeitos secundários em algumas pessoas. Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Os efeitos secundários seguintes são importantes e requerem acção imediata se os detectar:

- Edema angioneurótico (a face, a língua e a traqueia ficam inchados o que pode causar dificuldade em respirar). Esta é uma reacção muito rara, no entanto se ocorrer pode tornar-se grave. Se tiver este efeito secundário deve informar imediatamente o seu médico.
- Ocasionalmente ocorre cansaço e inflamação muscular. Este efeito secundário é muito raro mas pode evoluir para uma condição que coloca a vida em risco (chamada rabdomiólise). Se sentir cansaço, flacidez ou dor muscular, particularmente se em simultâneo, se se sentir indisposto ou se a sua temperatura aumentou, pare de tomar {Nome (de fantasia)} e informe o seu médico

imediatamente.

As afecções muito raras afectam menos de 1 em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)} (o que quer dizer que em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)}, em 9.999 estas afecções não são esperadas.

- Se desenvolver hematomas ou feridas não esperadas ou não usuais, pode estar relacionado com uma afecção hepática. Deve informar imediatamente o seu médico

Outros efeitos adversos possíveis com {Nome (de fantasia)}:

Como os demais medicamentos, {Nome (de fantasia)} pode causar efeitos secundários em algumas pessoas.

As afecções comuns afectam pelo menos 100 em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)} (o que quer dizer que em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)}, em 9.900 estas afecções não são esperadas).

Estas incluem:

- Náuseas, dor abdominal, obstipação, flatulência, indigestão, dor de cabeça, dor muscular, diarreia, insónia, tonturas, dor torácica, reacções alérgicas, dormência, dores nas articulações (artralgias) e nas costas, falta de força (astenia), edema periférico e prurido.

Outros efeitos adversos menos comuns têm sido detectados em doentes a tomar {Nome (de fantasia)} ou outros medicamentos deste grupo. Nem todos estes efeitos estão ligados à utilização destes medicamentos. As afecções pouco frequentes afectam menos de 100 em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)} (o que quer dizer que em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)}, em 9.900 estas afecções não são esperadas).

Estas incluem:

- Anorexia (perda de apetite), entorpecimento ou formigueiro nos dedos das mãos ou dos pés, vômitos, urticária, câimbras musculares, hematomas ou feridas não esperadas, zumbidos, aumento de peso, perda de memória, borbulhas, má disposição, impotência, queda do cabelo, pancreatite (inflamação do pâncreas que origina dor abdominal).

As afecções raras afectam menos de 10 em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)} (o que quer dizer que em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)}, em 9.990 estas afecções não são esperadas.

Estas incluem:

- Redução da sensibilidade da pele ao toque suave ou à dor, fraqueza muscular, erupção cutânea, edema periférico (ex. inchaço dos tornozelos), hepatite (inflamação do fígado), icterícia (amarelecimento da pele e da zona branca do olho), rabdomiólise (dor e fraqueza muscular grave, frequentemente associada a febre).

As afecções muito raras afectam menos de 1 em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)} (o que quer dizer que em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)}, em 9.999 estas afecções não são esperadas.

Estas incluem:

- Edema angioneurótico (inchaço da face, língua e traqueia, o que pode causar dificuldade em respirar), síndrome de Stevens-Johnson (afecção grave com formação de bolhas na pele, na boca, olhos e órgãos genitais), eritema multiforme (erupção cutânea vermelha não uniforme). Registou-se igualmente aumento ou diminuição do nível de glucose no sangue (se tem diabetes deve continuar a monitorizar cuidadosamente os seu níveis de glucose no sangue).

Se tem efeitos secundários, informe o seu médico. Ele decidirá o que deve fazer.

Caso algum dos efeitos secundários se agravar, ou se notar algum efeito indesejável não mencionado neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR {Nome (de fantasia)} 20 mg

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

Não utilize {Nome (de fantasia)} após expirar o prazo de validade indicado na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize {Nome (de fantasia)} 20 mg se verificar sinais visíveis de deterioração.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de {Nome (de fantasia)} 20 mg

A substância activa de {Nome (de fantasia)} é a atorvastatina. Cada comprimido contém 10 mg de atorvastatina na forma de atorvastatina cálcica trihidratada.

{Nome (de fantasia)} também contém os componentes inactivos: carbonato de cálcio, celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, croscarmelose sódica, polissorbat 80, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio.

O revestimento de {Nome (de fantasia)} contém hipromelose, macrogol 8000, dióxido de titânio (E171), talco, simeticone, emulsionantes esteáricos, ácido sórbico e cera de candelila.

Qual o aspecto de {Nome (de fantasia)} 20 mg e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película {Nome (de fantasia)} são brancos e elípticos. Têm a gravação "20" numa face e "PD 156" na outra face.

{Nome (de fantasia)} está acondicionado em embalagens de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 e 100 comprimidos revestidos por película de 20 mg e em embalagens hospitalares de 200 (10 x 20) ou 500 comprimidos revestidos por película.

É possível que não estejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<[A ser completado nacionalmente]>

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]> [For referral procedures]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Alemanha	Sortis
Austria	Sortis
Bélgica	Lipitor
Dinamarca	Zarator

Finlândia	Lipitor
Grécia	Lipitor
Itália	Xarator
Luxemburgo	Lipitor
Holanda	Lipitor
Portugal	Zarator
Suécia	Lipitor

Este folheto foi aprovado pela última vez em

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

{Nome (de fantasia)} 40 mg comprimidos revestidos por película

Atorvastatina cálcica

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]> [For referral procedures]

Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros, pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é {Nome (de fantasia)} 40 mg e para que é utilizado.
2. Antes de tomar {Nome (de fantasia)} 40 mg.
3. Como tomar {Nome (de fantasia)} 40 mg.
4. Efeitos secundários possíveis.
5. Conservação de {Nome (de fantasia)} 40 mg.
6. Outras informações.

1. O QUE É {Nome (de fantasia)} 40 mg E PARA QUE É UTILIZADO

O {Nome (de fantasia)} pertence a um grupo de medicamentos chamado estatinas, que se destinam a regular a concentração de lípidos (gorduras).

{Nome (de fantasia)} é usado na redução de níveis elevados de colesterol e triglicéridos, quando a resposta à dieta e a alterações do estilo de vida não resultaram. Se tem um risco aumentado de doença cardíaca, {Nome (de fantasia)} também pode ser utilizado para reduzir este risco, mesmo que os seus níveis de colesterol sejam normais. Durante o tratamento deve ser seguida uma dieta pobre em colesterol.

O colesterol é uma substância que é necessária para o crescimento normal do seu organismo. No entanto, quando existe demasiado colesterol no seu organismo, este pode-se depositar nas paredes dos vasos sanguíneos, que podem ficar bloqueados. Esta é uma das causas mais comuns de doença cardíaca. É reconhecido que níveis elevados de colesterol aumentam o risco de doença cardíaca. Outros factores que aumentam o risco de doença cardíaca são a pressão arterial alta, diabetes, excesso de peso, actividade física reduzida, hábitos tabágicos ou história familiar de doença cardíaca.

2. ANTES DE TOMAR {Nome (de fantasia)} 40 mg

Não tome {Nome (de fantasia)} 40 mg

- se tem hipersensibilidade (alergia) ao {Nome (de fantasia)} ou a qualquer outro medicamento similar utilizado para diminuir os lípidos no sangue ou a qualquer outro componente deste medicamento – ver secção 5 para mais detalhes
- se sofre ou sofreu de doença hepática
- se já teve níveis dos testes da função hepática alterados por motivos indeterminados.
- se é uma mulher em idade fértil e não está a utilizar métodos contraceptivos adequados
- se está grávida, a tentar engravidar ou se está a amamentar.
- se sofre de uma doença dos músculos denominada miopatia (dores musculares repetidas ou sem explicação aparente)

Tome especial cuidado com {Nome (de fantasia)} 40 mg

Existem algumas razões pelas quais {Nome (de fantasia)} pode não ser indicado para si:

- se tem problemas renais
- se a sua tiróide não é muito activa (hipotiroidismo)
- se tem antecedentes pessoais ou familiares de alterações musculares, dores musculares repetidas ou sem explicação aparente
- se teve antecedentes de toxicidade muscular com outros medicamentos que baixam o colesterol (por exemplo, outras estatinas ou fibratos)
- se consome regularmente quantidades consideráveis de bebidas alcoólicas
- se tem uma história de doença hepática
- se tem mais de 70 anos
- se o seu médico lhe disse que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento

Se alguma destas situações se aplicar a si, o seu médico irá fazer-lhe uma análise ao sangue antes, e provavelmente durante o tratamento com {Nome (de fantasia)}, por forma a determinar o seu risco de efeitos indesejáveis relacionados com os músculos.

Tomar {Nome (de fantasia)} com outros medicamentos

Existem alguns medicamentos que podem interagir com {Nome (de fantasia)}:

- Medicamentos utilizados para alterar a forma como seu sistema imunitário funciona, por exemplo, ciclosporina
- Alguns medicamentos antibióticos ou antifúngicos, por exemplo, eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina
- Outros medicamentos utilizados para regular o nível lipídico, por exemplo, gemfibrozil, outros fibratos, derivados do ácido nicotínico, colestipol
- Alguns bloqueadores dos canais de cálcio utilizados para a angina ou tensão arterial elevada, por exemplo, nifedipina; medicamentos utilizados para controlar o seu ritmo cardíaco, por exemplo, digoxina
- Algumas benzodiazepinas utilizadas para a ansiedade ou outras condições, por exemplo nefazodona
- Inibidores das proteases utilizados no tratamento do VIH
- Outros medicamentos que podem interagir com {Nome (de fantasia)} incluem varfarina (que reduz a coagulação sanguínea), contraceptivos orais, fenitoína (um anti-convulsivante para a epilepsia) e antiácidos (medicamentos para a indigestão contendo alumínio ou magnésio)

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, uma vez que eles podem interagir.

Tomar {Nome (de fantasia)} 40 mg com alimentos e bebidas

Sumo de toranja

Não tome mais do que um ou dois copos pequenos de sumo de toranja por dia, uma vez que grandes quantidades de sumo de toranja podem alterar os efeitos de {Nome (de fantasia)}

Alcool

Evite beber grandes quantidades de álcool enquanto toma este medicamento. Veja a secção 2. “Tome especial cuidado com {Nome (de fantasia)} 40 mg” para mais informações.

Gravidez

Não tome {Nome (de fantasia)} se está grávida, se pensa que poderá estar grávida ou está a tentar engravidar. As mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos adequados.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Aleitamento

Não tome {Nome (de fantasia)} se estiver a amamentar.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza caso este medicamento afecte a sua capacidade para conduzir. Não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas caso este medicamento afecte a sua capacidade de as utilizar.

3. COMO TOMAR {Nome (de fantasia)} 40 mg

A dose inicial habitual de {Nome (de fantasia)} é 10 mg, uma vez ao dia. O seu médico poderá aumentá-la até atingir o a dose que necessite. O ajustamento individualizado da dose deverá efectuar-se a intervalos mínimos de 4 semanas. A dose máxima diária de {Nome (de fantasia)} é de 80 mg.

{Nome (de fantasia)} comprimidos devem ser tomados inteiros, com água, a qualquer momento do dia, independentemente das refeições. No entanto, deverá fazer um esforço para tomar o seu comprimido à mesma hora todos os dias.

Tome {Nome (de fantasia)} 40 mg sempre de acordo com as instruções do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Antes de iniciar o tratamento, o seu médico irá receitar-lhe uma dieta pobre em colesterol; enquanto tomar {Nome (de fantasia)} 40 mg, deverá manter essa dieta.

A duração do tratamento com {Nome (de fantasia)} 40 mg deve ser definida pelo seu médico.

Informe o seu médico se sente que o efeito de {Nome (de fantasia)} 40 mg é muito fraco ou muito forte.

Se tomar mais {Nome (de fantasia)} 40 mg do que deveria

Se tomou, acidentalmente, comprimidos de {Nome (de fantasia)} a mais, informe imediatamente o seu médico ou contacte o hospital mais próximo para ser aconselhado.

Caso se tenha esquecido de tomar {Nome (de fantasia)} 40 mg

Se se esquecer de tomar o medicamento deverá tomar a dose seguinte, à hora normal. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar {Nome (de fantasia)} 40 mg

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, {Nome (de fantasia)} 40 mg pode causar efeitos secundários em algumas pessoas. Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Os efeitos secundários seguintes são importantes e requerem acção imediata se os detectar:

- Edema angioneurótico (a face, a língua e a traqueia ficam inchados o que pode causar dificuldade em respirar). Esta é uma reacção muito rara, no entanto se ocorrer pode tornar-se grave. Se tiver este efeito secundário deve informar imediatamente o seu médico.
- Ocasionalmente ocorre cansaço e inflamação muscular. Este efeito secundário é muito raro mas pode evoluir para uma condição que coloca a vida em risco (chamada rabdomiólise). Se sentir cansaço, flacidez ou dor muscular, particularmente se em simultâneo, se se sentir indisposto ou se a sua temperatura aumentou, pare de tomar {Nome (de fantasia)} e informe o seu médico

imediatamente.

As afecções muito raras afectam menos de 1 em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)} (o que quer dizer que em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)}, em 9.999 estas afecções não são esperadas.

- Se desenvolver hematomas ou feridas não esperadas ou não usuais, pode estar relacionado com uma afecção hepática. Deve informar imediatamente o seu médico

Outros efeitos adversos possíveis com {Nome (de fantasia)}:

Como os demais medicamentos, {Nome (de fantasia)} pode causar efeitos secundários em algumas pessoas.

As afecções comuns afectam pelo menos 100 em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)} (o que quer dizer que em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)}, em 9.900 estas afecções não são esperadas).

Estas incluem:

- Náuseas, dor abdominal, obstipação, flatulência, indigestão, dor de cabeça, dor muscular, diarreia, insónia, tonturas, dor torácica, reacções alérgicas, dormência, dores nas articulações (artralgias) e nas costas, falta de força (astenia), edema periférico e prurido.

Outros efeitos adversos menos comuns têm sido detectados em doentes a tomar {Nome (de fantasia)} ou outros medicamentos deste grupo. Nem todos estes efeitos estão ligados à utilização destes medicamentos. As afecções pouco frequentes afectam menos de 100 em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)} (o que quer dizer que em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)}, em 9.900 estas afecções não são esperadas).

Estas incluem:

- Anorexia (perda de apetite), entorpecimento ou formigueiro nos dedos das mãos ou dos pés, vômitos, urticária, câimbras musculares, hematomas ou feridas não esperadas, zumbidos, aumento de peso, perda de memória, borbulhas, má disposição, impotência, queda do cabelo, pancreatite (inflamação do pâncreas que origina dor abdominal).

As afecções raras afectam menos de 10 em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)} (o que quer dizer que em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)}, em 9.990 estas afecções não são esperadas.

Estas incluem:

- Redução da sensibilidade da pele ao toque suave ou à dor, fraqueza muscular, erupção cutânea, edema periférico (ex. inchaço dos tornozelos), hepatite (inflamação do fígado), icterícia (amarelecimento da pele e da zona branca do olho), rabdomiólise (dor e fraqueza muscular grave, frequentemente associada a febre).

As afecções muito raras afectam menos de 1 em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)} (o que quer dizer que em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)}, em 9.999 estas afecções não são esperadas.

Estas incluem:

- Edema angioneurótico (inchaço da face, língua e traqueia, o que pode causar dificuldade em respirar), síndrome de Stevens-Johnson (afecção grave com formação de bolhas na pele, na boca, olhos e órgãos genitais), eritema multiforme (erupção cutânea vermelha não uniforme). Registou-se igualmente aumento ou diminuição do nível de glucose no sangue (se tem diabetes deve continuar a monitorizar cuidadosamente os seu níveis de glucose no sangue).

Se tem efeitos secundários, informe o seu médico. Ele decidirá o que deve fazer.

Caso algum dos efeitos secundários se agravar, ou se notar algum efeito indesejável não mencionado neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR {Nome (de fantasia)} 40 mg

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

Não utilize {Nome (de fantasia)} após expirar o prazo de validade indicado na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize {Nome (de fantasia)} 40 mg se verificar sinais visíveis de deterioração.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de {Nome (de fantasia)} 40 mg

A substância activa de {Nome (de fantasia)} é a atorvastatina. Cada comprimido contém 40 mg de atorvastatina na forma de atorvastatina cálcica trihidratada.

{Nome (de fantasia)} também contém os componentes inactivos: carbonato de cálcio, celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, croscarmelose sódica, polissorbat 80, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio.

O revestimento de {Nome (de fantasia)} contém hipromelose, macrogol 8000, dióxido de titânio (E171), talco, simeticone, emulsionantes esteáricos, ácido sórbico e cera de candelila.

Qual o aspecto de {Nome (de fantasia)} 40 mg e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película {Nome (de fantasia)} são brancos e elípticos. Têm a gravação "40" numa face e "PD 157" na outra face.

{Nome (de fantasia)} está acondicionado em embalagens de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 e 100 comprimidos revestidos por película de 40 mg e em embalagens hospitalares de 200 (10 x 20) ou 500 comprimidos revestidos por película.

É possível que não estejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<[A ser completado nacionalmente]>

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]> [For referral procedures]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Alemanha	Sortis
Austria	Sortis
Bélgica	Lipitor
Dinamarca	Zarator

Finlândia	Lipitor
Grécia	Lipitor
Itália	Xarator
Luxemburgo	Lipitor
Holanda	Lipitor
Portugal	Zarator
Suécia	Lipitor

Este folheto foi aprovado pela última vez em

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

{Nome (de fantasia)} 80 mg comprimidos revestidos por película

Atorvastatina cálcica

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]> [For referral procedures]

Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros, pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é {Nome (de fantasia)} 80 mg e para que é utilizado.
2. Antes de tomar {Nome (de fantasia)} 80 mg.
3. Como tomar {Nome (de fantasia)} 80 mg.
4. Efeitos secundários possíveis.
5. Conservação de {Nome (de fantasia)} 80 mg.
6. Outras informações.

1. O QUE É {Nome (de fantasia)} 80 mg E PARA QUE É UTILIZADO

O {Nome (de fantasia)} pertence a um grupo de medicamentos chamado estatinas, que se destinam a regular a concentração de lípidos (gorduras).

{Nome (de fantasia)} é usado na redução de níveis elevados de colesterol e triglicéridos, quando a resposta à dieta e a alterações do estilo de vida não resultaram. Se tem um risco aumentado de doença cardíaca, {Nome (de fantasia)} também pode ser utilizado para reduzir este risco, mesmo que os seus níveis de colesterol sejam normais. Durante o tratamento deve ser seguida uma dieta pobre em colesterol.

O colesterol é uma substância que é necessária para o crescimento normal do seu organismo. No entanto, quando existe demasiado colesterol no seu organismo, este pode-se depositar nas paredes dos vasos sanguíneos, que podem ficar bloqueados. Esta é uma das causas mais comuns de doença cardíaca. É reconhecido que níveis elevados de colesterol aumentam o risco de doença cardíaca. Outros factores que aumentam o risco de doença cardíaca são a pressão arterial alta, diabetes, excesso de peso, actividade física reduzida, hábitos tabágicos ou história familiar de doença cardíaca.

2. ANTES DE TOMAR {Nome (de fantasia)} 80 mg

Não tome {Nome (de fantasia)} 80 mg

- se tem hipersensibilidade (alergia) ao {Nome (de fantasia)} ou a qualquer outro medicamento similar utilizado para diminuir os lípidos no sangue ou a qualquer outro componente deste medicamento – ver secção 5 para mais detalhes
- se sofre ou sofreu de doença hepática
- se já teve níveis dos testes da função hepática alterados por motivos indeterminados.
- se é uma mulher em idade fértil e não está a utilizar métodos contraceptivos adequados
- se está grávida, a tentar engravidar ou se está a amamentar.
- se sofre de uma doença dos músculos denominada miopatia (dores musculares repetidas ou sem explicação aparente)

Tome especial cuidado com {Nome (de fantasia)} 80 mg

Existem algumas razões pelas quais {Nome (de fantasia)} pode não ser indicado para si:

- se tem problemas renais
- se a sua tiróide não é muito activa (hipotiroidismo)
- se tem antecedentes pessoais ou familiares de alterações musculares, dores musculares repetidas ou sem explicação aparente
- se teve antecedentes de toxicidade muscular com outros medicamentos que baixam o colesterol (por exemplo, outras estatinas ou fibratos)
- se consome regularmente quantidades consideráveis de bebidas alcoólicas
- se tem uma história de doença hepática
- se tem mais de 70 anos
- se o seu médico lhe disse que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento

Se alguma destas situações se aplicar a si, o seu médico irá fazer-lhe uma análise ao sangue antes, e provavelmente durante o tratamento com {Nome (de fantasia)}, por forma a determinar o seu risco de efeitos indesejáveis relacionados com os músculos.

Tomar {Nome (de fantasia)} com outros medicamentos

Existem alguns medicamentos que podem interagir com {Nome (de fantasia)}:

- Medicamentos utilizados para alterar a forma como seu sistema imunitário funciona, por exemplo, ciclosporina
- Alguns medicamentos antibióticos ou antifúngicos, por exemplo, eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina
- Outros medicamentos utilizados para regular o nível lipídico, por exemplo, gemfibrozil, outros fibratos, derivados do ácido nicotínico, colestipol
- Alguns bloqueadores dos canais de cálcio utilizados para a angina ou tensão arterial elevada, por exemplo, nifedipina; medicamentos utilizados para controlar o seu ritmo cardíaco, por exemplo, digoxina
- Algumas benzodiazepinas utilizadas para a ansiedade ou outras condições, por exemplo nefazodona
- Inibidores das proteases utilizados no tratamento do VIH
- Outros medicamentos que podem interagir com {Nome (de fantasia)} incluem varfarina (que reduz a coagulação sanguínea), contraceptivos orais, fenitoína (um anti-convulsivante para a epilepsia) e antiácidos (medicamentos para a indigestão contendo alumínio ou magnésio)

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, uma vez que eles podem interagir.

Tomar {Nome (de fantasia)} 80 mg com alimentos e bebidas

Sumo de toranja

Não tome mais do que um ou dois copos pequenos de sumo de toranja por dia, uma vez que grandes quantidades de sumo de toranja podem alterar os efeitos de {Nome (de fantasia)}

Alcool

Evite beber grandes quantidades de álcool enquanto toma este medicamento. Veja a secção 2. “Tome especial cuidado com {Nome (de fantasia)} 80 mg” para mais informações.

Gravidez

Não tome {Nome (de fantasia)} se está grávida, se pensa que poderá estar grávida ou está a tentar engravidar. As mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos adequados.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Aleitamento

Não tome {Nome (de fantasia)} se estiver a amamentar.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza caso este medicamento afecte a sua capacidade para conduzir. Não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas caso este medicamento afecte a sua capacidade de as utilizar.

3. COMO TOMAR {Nome (de fantasia)} 80 mg

A dose inicial habitual de {Nome (de fantasia)} é 10 mg, uma vez ao dia. O seu médico poderá aumentá-la até atingir o a dose que necessite. O ajustamento individualizado da dose deverá efectuar-se a intervalos mínimos de 4 semanas. A dose máxima diária de {Nome (de fantasia)} é de 80 mg.

{Nome (de fantasia)} comprimidos devem ser tomados inteiros, com água, a qualquer momento do dia, independentemente das refeições. No entanto, deverá fazer um esforço para tomar o seu comprimido à mesma hora todos os dias.

Tome {Nome (de fantasia)} 80 mg sempre de acordo com as instruções do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Antes de iniciar o tratamento, o seu médico irá receitar-lhe uma dieta pobre em colesterol; enquanto tomar {Nome (de fantasia)} 80 mg, deverá manter essa dieta.

A duração do tratamento com {Nome (de fantasia)} 80 mg deve ser definida pelo seu médico.

Informe o seu médico se sente que o efeito de {Nome (de fantasia)} 80 mg é muito fraco ou muito forte.

Se tomar mais {Nome (de fantasia)} 80 mg do que deveria

Se tomou, acidentalmente, comprimidos de {Nome (de fantasia)} a mais, informe imediatamente o seu médico ou contacte o hospital mais próximo para ser aconselhado.

Caso se tenha esquecido de tomar {Nome (de fantasia)} 80 mg

Se se esquecer de tomar o medicamento deverá tomar a dose seguinte, à hora normal. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar {Nome (de fantasia)} 80 mg

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, {Nome (de fantasia)} 80 mg pode causar efeitos secundários em algumas pessoas. Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Os efeitos secundários seguintes são importantes e requerem acção imediata se os detectar:

- Edema angioneurótico (a face, a língua e a traqueia ficam inchados o que pode causar dificuldade em respirar). Esta é uma reacção muito rara, no entanto se ocorrer pode tornar-se grave. Se tiver este efeito secundário deve informar imediatamente o seu médico.
- Ocasionalmente ocorre cansaço e inflamação muscular. Este efeito secundário é muito raro mas pode evoluir para uma condição que coloca a vida em risco (chamada rabdomiólise). Se sentir cansaço, flacidez ou dor muscular, particularmente se em simultâneo, se se sentir indisposto ou se a sua temperatura aumentou, pare de tomar {Nome (de fantasia)} e informe o seu médico

imediatamente.

As afecções muito raras afectam menos de 1 em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)} (o que quer dizer que em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)}, em 9.999 estas afecções não são esperadas.

- Se desenvolver hematomas ou feridas não esperadas ou não usuais, pode estar relacionado com uma afecção hepática. Deve informar imediatamente o seu médico

Outros efeitos adversos possíveis com {Nome (de fantasia)}:

Como os demais medicamentos, {Nome (de fantasia)} pode causar efeitos secundários em algumas pessoas.

As afecções comuns afectam pelo menos 100 em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)} (o que quer dizer que em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)}, em 9.900 estas afecções não são esperadas).

Estas incluem:

- Náuseas, dor abdominal, obstipação, flatulência, indigestão, dor de cabeça, dor muscular, diarreia, insónia, tonturas, dor torácica, reacções alérgicas, dormência, dores nas articulações (artralgias) e nas costas, falta de força (astenia), edema periférico e prurido.

Outros efeitos adversos menos comuns têm sido detectados em doentes a tomar {Nome (de fantasia)} ou outros medicamentos deste grupo. Nem todos estes efeitos estão ligados à utilização destes medicamentos. As afecções pouco frequentes afectam menos de 100 em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)} (o que quer dizer que em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)}, em 9.900 estas afecções não são esperadas).

Estas incluem:

- Anorexia (perda de apetite), entorpecimento ou formigueiro nos dedos das mãos ou dos pés, vômitos, urticária, câimbras musculares, hematomas ou feridas não esperadas, zumbidos, aumento de peso, perda de memória, borbulhas, má disposição, impotência, queda do cabelo, pancreatite (inflamação do pâncreas que origina dor abdominal).

As afecções raras afectam menos de 10 em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)} (o que quer dizer que em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)}, em 9.990 estas afecções não são esperadas.

Estas incluem:

- Redução da sensibilidade da pele ao toque suave ou à dor, fraqueza muscular, erupção cutânea, edema periférico (ex. inchaço dos tornozelos), hepatite (inflamação do fígado), icterícia (amarelecimento da pele e da zona branca do olho), rabdomiólise (dor e fraqueza muscular grave, frequentemente associada a febre).

As afecções muito raras afectam menos de 1 em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)} (o que quer dizer que em cada 10.000 doentes a tomar {Nome (de fantasia)}, em 9.999 estas afecções não são esperadas.

Estas incluem:

- Edema angioneurótico (inchaço da face, língua e traqueia, o que pode causar dificuldade em respirar), síndrome de Stevens-Johnson (afecção grave com formação de bolhas na pele, na boca, olhos e órgãos genitais), eritema multiforme (erupção cutânea vermelha não uniforme). Registou-se igualmente aumento ou diminuição do nível de glucose no sangue (se tem diabetes deve continuar a monitorizar cuidadosamente os seu níveis de glucose no sangue).

Se tem efeitos secundários, informe o seu médico. Ele decidirá o que deve fazer.

Caso algum dos efeitos secundários se agravar, ou se notar algum efeito indesejável não mencionado neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR {Nome (de fantasia)} 80 mg

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

Não utilize {Nome (de fantasia)} após expirar o prazo de validade indicado na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize {Nome (de fantasia)} 80 mg se verificar sinais visíveis de deterioração.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de {Nome (de fantasia)} 80 mg

A substância activa de {Nome (de fantasia)} é a atorvastatina. Cada comprimido contém 10 mg de atorvastatina na forma de atorvastatina cálcica trihidratada.

{Nome (de fantasia)} também contém os componentes inactivos: carbonato de cálcio, celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, croscarmelose sódica, polissorbatos 80, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio.

O revestimento de {Nome (de fantasia)} contém hipromelose, macrogol 8000, dióxido de titânio (E171), talco, simeticone, emulsionantes esteáricos e ácido sórbico.

Qual o aspecto de {Nome (de fantasia)} 80 mg e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película {Nome (de fantasia)} são brancos e elípticos. Têm a gravação "80" numa face e "PD 158" na outra face.

{Nome (de fantasia)} está acondicionado em embalagens de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 e 100 comprimidos revestidos por película de 80 mg e em embalagens hospitalares de 200 (10 x 20) ou 500 comprimidos revestidos por película.

É possível que não estejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<[A ser completado nacionalmente]>

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]> [For referral procedures]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Alemanha	Sortis
Austria	Sortis
Bélgica	Lipitor
Dinamarca	Zarator

Finlândia	Lipitor
Grécia	Lipitor
Itália	Xarator
Luxemburgo	Lipitor
Holanda	Lipitor
Portugal	Zarator
Suécia	Lipitor

Este folheto foi aprovado pela última vez em