

Anexo I

Lista dos nomes, forma farmacêutica, dosagens dos medicamentos, via de administração, titulares da autorização de introdução no mercado nos Estados-Membros

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Floridsdorfer Hauptstrasse 1 A - 1210 Wien Austria	Sortis 10 mg - Filmtabletten	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Floridsdorfer Hauptstrasse 1 A - 1210 Wien Austria	Sortis 20 mg - Filmtabletten	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Floridsdorfer Hauptstrasse 1 A - 1210 Wien Austria	Sortis 40 mg - Filmtabletten	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Floridsdorfer Hauptstrasse 1 A - 1210 Wien Austria	Sortis 80 mg - Filmtabletten	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 B-1050 Brussels Belgium	Lipitor	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 B-1050 Brussels Belgium	Lipitor	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 B-1050 Brussels Belgium	Lipitor	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 B-1050 Brussels Belgium	Lipitor	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bulgária	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Sortis	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bulgária	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Sortis	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bulgária	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Sortis	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bulgária	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Sortis	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Chipre	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens Greece	Lipitor	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Chipre	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens Greece	Lipitor	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Chipre	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens Greece	Lipitor	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Répubblica Checa	Pfizer. s r.o Stroupežnického 17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Sortis	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Répubblica Checa	Pfizer. s r.o Stroupežnického 17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Sortis	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Répubblica Checa	Pfizer. s r.o Stroupežnického 17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Sortis	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Républica Checa	Pfizer. s r.o Stroupežnického 17 150 00 Prague 5 Czech Republic	Sortis	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Zarator	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Zarator	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Zarator	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Zarator	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Estónia	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Sortis	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Estónia	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Sortis	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Estónia	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Sortis	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Estónia	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Sortis 80 mg	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Finlândia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Lipitor	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Lipitor	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Lipitor	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Lipitor	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Orbeos	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Orbeos	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Orbeos	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Orbeos	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
França	Pfizer Holding France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 France	Tahor	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
França	Pfizer Holding France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 France	Tahor	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
França	Pfizer Holding France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 France	Tahor	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
França	Pfizer Holding France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 France	Tahor	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Sortis 10 mg	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Sortis 20 mg	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Sortis 40 mg	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Sortis 80 mg	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Liprimar 10 mg	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Liprimar 20 mg	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Liprimar 40 mg	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Liprimar 80 mg	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Atorvastatin Pfizer 10 mg	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Atorvastatin Pfizer 20 mg	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Atorvastatin Pfizer 40 mg	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin Germany	Atorvastatin Pfizer 80 mg	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens Greece	Lipitor	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens Greece	Lipitor	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens Greece	Lipitor	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens Greece	Lipitor	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Grécia	WIN MEDICA Ltd 41 Papadiamantopoulou Street 115 28 Ilisia, Athens Greece	Zarator	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	WIN MEDICA Ltd 41 Papadiamantopoulou Street 115 28 Ilisia, Athens Greece	Zarator	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	WIN MEDICA Ltd 41 Papadiamantopoulou Street 115 28 Ilisia, Athens Greece	Zarator	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens, Greece	Edovin	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens, Greece	Edovin	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens, Greece	Edovin	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	Pfizer KFT, 1123 Budapest, Alkotás u. 53. MOM Park "F" Ép. Hungary	Sortis	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	Pfizer KFT, 1123 Budapest, Alkotás u. 53. MOM Park "F" Ép. Hungary	Sortis	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	Pfizer KFT, 1123 Budapest, Alkotás u. 53. MOM Park "F" Ép. Hungary	Sortis	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Hungria	Pfizer KFT, 1123 Budapest, Alkotás u. 53. MOM Park "F" Ép. Hungary	Sortis	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	C.P. Pharma Gyógyszerkereskedelmi Kft. 2040 Budaörs Vasút u. 11., Hungary	Obradon	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	C.P. Pharma Gyógyszerkereskedelmi Kft. 2040 Budaörs Vasút u. 11. Hungary	Obradon	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	C.P. Pharma Gyógyszerkereskedelmi Kft. 2040 Budaörs Vasút u. 11. Hungary	Obradon	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	C.P. Pharma Gyógyszerkereskedelmi Kft. 2040 Budaörs Vasút u. 11. Hungary	Obradon	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Zarator	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Zarator	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Zarator	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Zarator	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Irlanda	Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Pottery Road, Dun Laoghaire, Co Dublin Ireland	Lipitor	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Irlanda	Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Pottery Road, Dun Laoghaire, Co Dublin Ireland	Lipitor	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Irlanda	Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Pottery Road, Dun Laoghaire, Co Dublin Ireland	Lipitor	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Irlanda	Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Pottery Road, Dun Laoghaire, Co Dublin Ireland	Lipitor	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina Italy	Xarator	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina Italy	Xarator	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina Italy	Xarator	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina Italy	Xarator	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Bioindustria Farmaceutici S.r.l Via Isonzo, 71 04100 Latina Italy	Lipitor	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Bioindustria Farmaceutici S.r.l Via Isonzo, 71 04100 Latina Italy	Lipitor	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Itália	Bioindustria Farmaceutici S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina Italy	Lipitor	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Bioindustria Farmaceutici S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina Italy	Lipitor	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina Italy	Torvast	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina Italy	Torvast	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina Italy	Torvast	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina Italy	Torvast	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Laboratori Guidotti S.p.A. Via Livornese 897 - La Vettola 56122 Pisa Italy	Totalip	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Laboratori Guidotti S.p.A. Via Livornese 897 - La Vettola 56122 Pisa Italy	Totalip	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Laboratori Guidotti S.p.A. Via Livornese 897 - La Vettola 56122 Pisa Italy	Totalip	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Itália	Laboratori Guidotti S.p.A. Via Livornese 897 - La Vettola 56122 Pisa Italy	Totalip	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Látvia	Pfizer Limited Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Sortis	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Látvia	Pfizer Limited Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Sortis	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Látvia	Pfizer Limited Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Sortis	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Látvia	Pfizer Limited Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Sortis	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Lituânia	Pfizer Limited Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Sortis	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Lituânia	Pfizer Limited Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Sortis	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Lituânia	Pfizer Limited Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Sortis	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Lituânia	Pfizer Limited Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Sortis	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Luxemburgo	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 B-1050 Brussels Belgium	Lipitor	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 B-1050 Brussels Belgium	Lipitor	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 B-1050 Brussels Belgium	Lipitor	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 B-1050 Brussels Belgium	Lipitor	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Malta	Pfizer Hellas S.A. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens, Greece	Lipitor	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Malta	Pfizer Hellas S.A. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens, Greece	Lipitor	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Malta	Pfizer Hellas S.A. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens, Greece	Lipitor	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Malta	Pfizer Hellas S.A. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens, Greece	Lipitor	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Holanda	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	Lipitor 10	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Holanda	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	Lipitor 20	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Holanda	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	Lipitor 40	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Holanda	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	Lipitor 80	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Noruega	Pfizer AS Pb. 3 1324 Lysaker Norway	Lipitor	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Noruega	Pfizer AS Pb. 3 1324 Lysaker Norway	Lipitor	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Noruega	Pfizer AS Pb. 3 1324 Lysaker Norway	Lipitor	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Noruega	Pfizer AS Pb. 3 1324 Lysaker Norway	Lipitor	80mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Polónia	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Sortis 10	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Polónia	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Sortis 20	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Polónia	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Sortis 40	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Polónia	Pfizer Polska Sp.z o.o.ul. Rzymowskiego 28 02-697 Warszawa Poland	Sortis 80	80 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Zarator	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Zarator	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Zarator	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Zarator	80 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Parke-Davis - Produtos Farmacêuticos Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Atorvastatina Parke-Davis	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Parke-Davis - Produtos Farmacêuticos Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Atorvastatina Parke-Davis	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Parke-Davis - Produtos Farmacêuticos Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Atorvastatina Parke-Davis	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Parke-Davis - Produtos Farmacêuticos Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Atorvastatina Parke-Davis	80 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Farmogene - Produtos Farmacêuticos, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Texzor	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Farmogene - Produtos Farmacêuticos, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Texzor	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Farmogene - Produtos Farmacêuticos, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Texzor	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Farmogene - Produtos Farmacêuticos, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Texzor	80 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Roméia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Sortis	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Roméia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Sortis	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Roméia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Sortis	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Roméia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Sortis	80 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Répubblica Checa	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Sortis	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Répubblica Checa	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Sortis	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Répubblica Checa	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Sortis	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Répubblica Checa	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Sortis	80 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslovénia	Pfizer Luxembourg SARL 51, Avenue J. F. Kennedy L-1855 Luxembourg	Sortis 10 mg filmsko obložene tablete	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslovénia	Pfizer Luxembourg SARL 51, Avenue J. F. Kennedy L-1855 Luxembourg	Sortis 20 mg filmsko obložene tablete	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslovénia	Pfizer Luxembourg SARL 51, Avenue J. F. Kennedy L-1855 Luxembourg	Sortis 40 mg filmsko obložene tablete	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslovénia	Pfizer Luxembourg SARL 51, Avenue J. F. Kennedy L-1855 Luxembourg	Sortis 80 mg filmsko obložene tablete	80 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Espanha	Parke Davis. S.L. Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Zarator 10 mg comprimidos recubiertos con película	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Parke Davis. S.L. Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Zarator 20 mg comprimidos recubiertos con película	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Parke Davis. S.L. Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Zarator 40 mg comprimidos recubiertos con película	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Parke Davis. S.L. Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Zarator 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Pfizer, S.A. Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Cardyl 10 mg comprimidos recubiertos con película	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Pfizer, S.A. Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Cardyl 20 mg comprimidos recubiertos con película	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Pfizer, S.A. Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Cardyl 40 mg comprimidos recubiertos con película	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Pfizer, S.A. Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Cardyl 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Espanha	Nostrum Farma, S.A., Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Atorvastatina Nostrum 10 mg comprimidos recubiertos con película	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Nostrum Farma, S.A., Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Atorvastatina Nostrum 20 mg comprimidos recubiertos con película	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Nostrum Farma, S.A., Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Atorvastatina Nostrum 40 mg comprimidos recubiertos con película	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Nostrum Farma, S.A., Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Atorvastatina Nostrum 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	PHARMACIA GRUPO PFIZER, S.L. Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Atorvastatina Pharmacia 10 mg comprimidos recubiertos con película	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	PHARMACIA GRUPO PFIZER, S.L. .Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Atorvastatina Pharmacia 20 mg comprimidos recubiertos con película	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	PHARMACIA GRUPO PFIZER, S.L. Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Atorvastatina Pharmacia 40 mg comprimidos recubiertos con película	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	PHARMACIA GRUPO PFIZER, S.L. Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Atorvastatina Pharmacia 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Espanha	Almirall S.A. General Mitre, 151 08022 - Barcelona Spain	Prevencor 10 mg comprimidos recubiertos con película	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Almirall S.A. General Mitre, 151 08022 - Barcelona Spain	Prevencor 20 mg comprimidos recubiertos con película	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Almirall S.A. General Mitre, 151 08022 - Barcelona Spain	Prevencor 40 mg comprimidos recubiertos con película	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Almirall S.A. General Mitre, 151 08022 - Barcelona Spain	Prevencor 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	Pfizer AB 191 90 Sollentuna Sweden	Lipitor	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	Pfizer AB 191 90 Sollentuna Sweden	Lipitor	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	Pfizer AB 191 90 Sollentuna Sweden	Lipitor	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	Pfizer AB 191 90 Sollentuna Sweden	Lipitor	80 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Pottery Road Dun Laoghaire, Co Dublin Ireland	Lipitor	10mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Pottery Road Dun Laoghaire, Co Dublin Ireland	Lipitor	20mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Pottery Road Dun Laoghaire, Co Dublin Ireland	Lipitor	40mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Reino Unido	Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Pottery Road Dun Laoghaire, Co Dublin Ireland	Lipitor	80 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Lipitor e nomes associados (ver Anexo I)

- **Questões de qualidade**

As alterações do medicamento – atorvastatina cálcica, comprimidos revestidos por película, pequenos, redondos – estão bem documentadas e as alterações propostas para harmonização são consideradas aceitáveis pelo CHMP. A proposta de alteração para os comprimidos ovais grandes também é considerada aceitável.

- **Questões de eficácia e segurança**

Informações clínicas

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

Hipercolesterolemia

A proposta do titular da AIM relativamente às indicações de hipercolesterolemia foi fundamentada, na sua maior parte, com excepção da proposta de inclusão do texto: *“Lipitor também eleva o nível de colesterol HDL e reduz as taxas LDL/HDL e colesterol total/HDL.”* Este texto não foi aprovado pelo CHMP devido ao facto de níveis baixos de HDL não serem aceites como marcador alternativo da doença cardiovascular.

O CHMP concordou com a seguinte redacção:

“Hipercolesterolemia

“{PRODUCT NAME} está indicado como adjuvante da dieta na redução de níveis elevados de colesterol total (C total), colesterol LDL (C-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.

{PRODUCT NAME} também está indicado na redução do colesterol total e colesterol LDL em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, como adjuvante de outros tratamentos de redução dos níveis lipídicos (por ex. aférese de LDL) ou quando esses tratamentos não estão disponíveis.”

Prevenção da doença cardiovascular

As alterações ao RCM propostas basearam-se em dados do ensaio *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA)* e do estudo *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)*. As semelhanças entre os dois ensaios clínicos, bem como o calendário de conclusão dos estudos, permitiram uma revisão conjunta que possibilita uma indicação da atorvastatina na prevenção da doença cardiovascular.

A indicação proposta pelo titular da AIM para a prevenção da doença cardiovascular está de acordo com a redacção aprovada pelo CHMP em 20-23 de Março de 2006, no âmbito do procedimento de consulta previsto no n.º 12 do artigo 6.º, com a referência CHMP/76062/2006.

O CHMP concordou com a seguinte redacção:

“Prevenção da doença cardiovascular

Prevenção de eventos cardiovasculares em doentes com risco elevado de um primeiro evento cardiovascular (ver secção 5.1), como adjuvante na correcção de outros factores de risco.”

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Não existem diferenças a nível das recomendações de dosagem para o tratamento da hipercolesterolemia relacionadas com o regime inicial e o ajuste da dose a intervalos de 4 semanas. Na

indicação para hipercolesterolemia, o titular da AIM propõe a remoção do texto adicional relacionado com as normas orientadoras. Uma vez que as normas orientadoras actuais relativas a tratamentos de redução dos níveis lipídicos estão sujeitas a constantes alterações, o CHMP concordou que não parece ser vantajoso registar esse tipo de recomendações nos textos informativos.

No que respeita à indicação relacionada com a prevenção da doença cardiovascular, a informação de dosagem é copiada do RCM do PRM.

Relativamente aos horários de toma do medicamento e refeições, a informação é copiada do RCM do PRM, onde consta a recomendação de que a dose diária seja tomada de uma vez só, a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos.

O CHMP concordou com a seguinte redacção:

“Posologia

Deve ser prescrita ao doente uma dieta-padrão para redução do colesterol antes de se iniciar a administração de {PRODUCT NAME}, devendo a dieta ser mantida durante o tratamento com {PRODUCT NAME}.

A dose deve ser individualizada de acordo com os níveis basais de C-LDL, o objectivo terapêutico e a resposta do doente.

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

Hipercolesterolemia primária e hiperlipidemia combinada (mista)

A maioria dos doentes é controlada com {PRODUCT NAME} 10 mg, uma vez por dia. A resposta terapêutica é evidente no prazo de 2 semanas, e a resposta terapêutica máxima é observada, geralmente, no prazo de 4 semanas. A resposta mantém-se durante o tratamento crónico.

Hipercolesterolemia familiar heterozigótica

Os doentes devem iniciar o tratamento com {PRODUCT NAME} 10 mg por dia. As doses deverão ser individualizadas e ajustadas a cada 4 semanas até 40 mg por dia. Posteriormente, a dose pode ser aumentada até um máximo de 80 mg diários ou pode combinar-se um sequestrante de ácidos biliares com 40 mg de atorvastatina, uma vez por dia.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica

Só estão disponíveis dados limitados (ver secção 5.1).

A dose de atorvastatina em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 10 a 80 mg diários (ver secção 5.1). Nestes doentes, a atorvastatina deve ser utilizada como adjuvante de outros tratamentos de redução dos níveis lipídicos (por ex. aférese de LDL) ou quando esses tratamentos não estão disponíveis.

Prevenção da doença cardiovascular

Nos ensaios de prevenção primária, a dose administrada foi de 10 mg/dia. Poderão ser necessárias doses mais elevadas a fim de se obter níveis de colesterol (LDL) que estejam de acordo com as normas orientadoras actuais.....

Modo de administração

{PRODUCT NAME} destina-se a administração oral. Cada dose diária de atorvastatina é administrada numa toma única, podendo ser administrada a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos."

Recomendações para populações especiais:

- As informações provenientes de um estudo de uso compassivo na população de doentes com hipercolesterolemia familiar homocigótica foram transferidas para a secção 5.1, conforme sugerido pelo CHMP.
- Uma revisão dos dados dos ensaios clínicos do titular da AIM não revelou qualquer questão de segurança muscular na população com insuficiência renal e uma revisão da literatura médica sugeriu que as estatinas podem ser utilizadas com segurança em pessoas com doença renal crónica (DRC). O titular da AIM considerou importante informar os médicos do potencial risco acrescido nesta população e recomendar a monitorização destes doentes para detecção de efeitos ao nível dos músculos esqueléticos, tendo sido adicionada uma referência à secção 4.4, referindo informações de precaução, relativamente ao historial do doente em termos de insuficiência renal como um potencial factor de risco para o desenvolvimento de rabdomiólise e recomendando um acompanhamento mais próximo dos sintomas musculares.
- O titular da AIM aceitou o pedido do CHMP no que respeita à inclusão de uma recomendação de precaução relativa a doentes com insuficiência hepática na secção 4.2, com referências às secções 4.4 e 5.2 do RCM harmonizado.
- Existe actualmente informação pediátrica nos Estados-Membros, tendo esta sido harmonizada e incluída.

O CHMP concordou com a seguinte redacção:

"Insuficiência renal

Não é necessário ajustar a dose (ver secção 4.4).

Insuficiência hepática

{PRODUCT NAME} deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência hepática (ver secções 4.4 e 5.2). {PRODUCT NAME} está contra-indicado em doentes com doença hepática activa (ver secção 4.3).

Utilização nos idosos

A eficácia e a segurança nos doentes com mais de 70 anos medicados com as doses recomendadas são semelhantes às observadas na população geral.

Utilização em crianças

O uso pediátrico só deve ser efectuado por especialistas.

A experiência em pediatria limita-se a um pequeno número de doentes (4 a 17 anos de idade) com dislipidemias graves, nomeadamente hipercolesterolemia familiar homocigótica. A dose inicial recomendada nesta população é de 10 mg de atorvastatina por dia. A dose poderá ser aumentada até 80 mg diários, em função da resposta e tolerabilidade. Os dados de segurança de desenvolvimento nesta população ainda não foram avaliados."

Foram incluídas informações relativas ao tratamento concomitante com outros medicamentos na secção 4.5.

Secção 4.3 – Contra-indicações

A miopatia não foi incluída na lista de contra-indicações, uma vez que não foi acordada nenhuma contra-indicação referente à miopatia em procedimentos anteriores ao abrigo do artigo 30.º relativos à pravastatina, sinvastatina e fluvastatina. O CHMP concordou com a proposta do titular da AIM.

Foi incluída uma contra-indicação relativa ao tratamento durante a gravidez, a amamentação e em mulheres em idade fértil que não utilizem métodos contraceptivos adequados.

As contra-indicações referentes a interacções medicamentosas não foram incluídas nesta secção, uma vez que são abordadas na secção 4.5.

O CHMP concordou com a seguinte redacção:

"{PRODUCT NAME} está contra-indicado em doentes:

- com hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes deste medicamento*
- com doença hepática activa ou valores elevados persistentes e inexplicáveis das transaminases séricas que excedam 3 vezes o limite superior dos valores normais*
- durante a gravidez e aleitamento e em mulheres em idade fértil que não utilizem métodos contraceptivos adequados (ver secção 4.6).*

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

A lista de inibidores do CYP3A4 ou inibidores dos transportadores clinicamente relevantes foi tornada mais genérica, incluindo inibidores relativamente aos quais não existem dados de interacção disponíveis, mas para os quais se pode presumir uma interacção significativa, uma vez que se pode esperar um risco acrescido com todos os inibidores do CYP3A4 ou do OATP1B1 potentes. Foram recomendadas doses iniciais mais baixas de atorvastatina para inibidores potentes do CYP3A4 e doses máximas mais reduzidas de atorvastatina para inibidores potentes e moderados do CYP3A4, em conformidade com o pedido do CHMP. A suspensão temporária da atorvastatina durante a terapia com ácido fusídico foi incluída, em linha com a alteração de Tipo II ao abrigo do PRM (DE/H/0109/001-004/II/094). Conforme solicitado pelo CHMP, a referência à nefazodona como tratamento concomitante foi retirada.

Secção 4.5 – Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Relativamente às interacções farmacocinéticas, a informação introdutória foi conservada no texto e foram adicionadas informações sobre a interacção, bem como sobre as correspondentes recomendações clínicas, como os valores de *cut-off* para recomendações especiais de dosagem ou outras recomendações. Os quatro intervalos de *cut-off* propostos pelo titular da AIM tomam em consideração o aumento proporcional à dose na exposição AUC para toda a gama de doses de atorvastatina de 10-80 mg e para as dosagens disponíveis (10, 20, 40 e 80 mg) de comprimidos de atorvastatina. O titular da AIM forneceu uma justificação satisfatória para a dosagem de atorvastatina recomendada, associada aos aumentos específicos da exposição à atorvastatina durante a co-administração com os medicamentos que interagem com a mesma. Foram recomendadas doses iniciais mais baixas de atorvastatina para inibidores potentes do CYP3A4 e doses máximas mais reduzidas de atorvastatina para inibidores potentes e moderados do CYP3A4, em conformidade com o pedido do CHMP.

A informação constante na Secção 4.5 (sob a forma de texto e de quadro) foi reorganizada de modo a que as interacções medicamentosas estão agora agrupadas sob os títulos "Efeito dos medicamentos co-administrados sobre a atorvastatina" ou "Efeito da atorvastatina sobre os medicamentos co-administrados". O titular da AIM incluiu informações sobre os mecanismos e extrapolações, conforme solicitado pelo CHMP.

Secção 4.6 – Gravidez e aleitamento

O titular da AIM propõe a inclusão da contra-indicação relativa à gravidez e aleitamento e a mulheres em idade fértil que não utilizem métodos contraceptivos adequados, com uma referência à secção 4.3 do RCM. Foi incluída a informação de que foi recebido um número reduzido de notificações de anomalias congénitas após exposição a inibidores da HMG-CoA redutase. Não existe evidência que suporte um intervalo de tempo específico para a interrupção do tratamento com atorvastatina antes da

concepção. Por conseguinte, o titular da AIM não incluiu texto nesse sentido no RCM harmonizado proposto.

Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A maioria dos mercados apresenta actualmente a redacção harmonizada proposta, que está em conformidade com a norma orientadora relativa ao RCM, de Setembro de 2009. O texto harmonizado é idêntico ao texto do RCM actual aprovado no âmbito do PRM.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

O titular da AIM levou a cabo uma revisão dos dados agregados dos 17 ensaios clínicos controlados por placebo realizados que se encontram na base de dados de ensaios clínicos da atorvastatina desde 24 de Junho de 2008, altura em que se deu início à revisão. O conjunto de dados agregados incluiu um total de 16 066 doentes, tratados durante um período mediano de 53 semanas. A interrupção do tratamento por reacções adversas ocorreu em 5,2% dos doentes a receber atorvastatina, contra 4,0% dos doentes a receber placebo. Foram revistos os dados relativamente a todas as doses combinadas (10-80 mg) vs. placebo, e os eventos adversos foram agrupados por classes de sistemas de órgãos. Todos os eventos adversos presentes na base de dados foram associados aos termos do dicionário MedDRA. Esta revisão identificou uma série de novos eventos adversos que foram adicionados à folha de dados nuclear (CDS - *Core Data Sheet*) da atorvastatina e, por isso, também ao RCM, bem como algumas alterações das frequências de eventos adversos existentes.

O titular da AIM concordou em deslocar as RAM especificadas para as respectivas classes de sistemas de órgãos (CSO) primárias no RCM, conforme solicitado pelo CHMP. As alterações à redacção de determinados termos, bem como as justificações para a manutenção de outros, foram aceites pelo CHMP.

No seguimento da aprovação da redacção da Classe das Estatinas pelo PhVWP em Novembro de 2009, foi incluído o texto acordado. Dado que os termos "insónia" e "pesadelos" já foram incluídos no RCM e que "perda de memória" se encontra como "amnésia", o titular da AIM não considerou necessário acrescentar termos adicionais, para conformidade com a redacção da Classe das Estatinas do PhVWP, e essa proposta foi aceite pelo CHMP. Os restantes efeitos indesejáveis mencionados na redacção da Classe das Estatinas do PhVWP foram igualmente incluídos.

Secção 4.9 – Sobredosagem

O titular da AIM utilizou o texto do RCM do PRM como texto do RCM harmonizado proposto, uma vez que a redacção relativa à sobredosagem dos RCM de todos os Estados-Membros é essencialmente idêntica ao texto actual do RCM do PRM.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

Foram incluídos resumos dos estudos de investigação do efeito da atorvastatina na aterosclerose (estudo REVERSAL), na síndrome coronária aguda (ensaio MIRACL), na prevenção da doença cardiovascular (ensaios ASCOT-LLA e CARDS) e no AVC recorrente (estudo SPARCL). Também foi incluída nesta secção informação sobre o estudo do uso compassivo na população de doentes com hipercolesterolemia familiar homocigótica. A informação dos estudos pediátricos não foi incluída neste procedimento, uma vez que o processo de consulta pediátrica ao abrigo do artigo 29.º não se aplica ao presente processo de harmonização ao abrigo do artigo 30.º. Os procedimentos são independentes e não serão introduzidos dados em nenhum deles.

Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas

O titular da AIM utilizou o texto do PRM como RCM harmonizado, incluindo a redacção harmonizada proposta para as populações especiais, como idosos, população pediátrica, diferenças de sexo, doentes

com insuficiência renal e hepática e polimorfismo SLOC1B1 (e os seus efeitos a nível da exposição à atorvastatina). Não estão disponíveis dados de farmacocinética na população pediátrica.

Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica

Existe evidência, com base em estudos animais, de que os inibidores da HMG-CoA redutase podem influenciar o desenvolvimento dos embriões e fetos. Em conformidade com as directrizes relativas ao RCM, de Setembro de 2009, foi incluída uma declaração qualitativa breve que aborda o perfil de segurança não-clínica da atorvastatina.

Fundamentos para a alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo

As alterações do medicamento – atorvastatina cálcica, comprimidos revestidos por película, pequenos, redondos – estão bem documentadas e as alterações propostas para harmonização são consideradas aceitáveis pelo CHMP.

As principais áreas de divergência que foram abordadas pelo titular da AIM estavam relacionadas com a indicação, posologia, advertências e precauções especiais de utilização, interacções medicamentosas, gravidez e aleitamento, efeitos indesejáveis, propriedades farmacodinâmicas, propriedades farmacocinéticas e dados de segurança pré-clínica. O titular da AIM submeteu dados de suporte e argumentos relacionados com estas áreas principais, tendo estes sido avaliados e considerados aceitáveis pelo CHMP. O RCM, rotulagem e folheto informativo harmonizados resultantes foram aprovados pelo CHMP.

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,
- o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da autorização de introdução no mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado para as quais o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Lipitor e nomes associados (ver Anexo I).

Anexo III

Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

Nota: O RCM, rotulagem e folheto informativo presentes correspondem à versão válida no momento da decisão da Comissão.

Após a decisão da Comissão, as autoridades competentes dos Estados-Membros actualizarão a informação sobre o medicamento, conforme necessário, de forma coordenada com o Estado-Membro de referência. Por conseguinte, este conjunto de RCM, rotulagem e folheto informativo pode não representar o texto actual.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZARATOR e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos revestido por película
ZARATOR e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos revestido por película
ZARATOR e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg comprimidos revestido por película
ZARATOR e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg comprimidos revestido por película

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

Excipientes:

[A ser completado nacionalmente]

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipercolesterolemia

{NOME DO MEDICAMENTO} está indicado como adjuvante da dieta para a redução de níveis elevados de colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL), apolipoproteína B e triglicéridos em 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 DO MEDICAMENTO} também está indicado na redução do colesterol total e colesterol LDL em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica como adjuvante a outras terapêuticas para a redução de lípidos (por ex., aferese das LDL), ou quando essas terapêuticas não estão disponíveis.

Prevenção da doença cardiovascular

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O doente deve seguir uma dieta-padrão de redução do colesterol antes de iniciar o tratamento com {NOME DO MEDICAMENTO} e deve continuar a dieta durante o tratamento com {NOME DO MEDICAMENTO}.

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

Hipercolesterolemia primária e hiperlipidemia combinada (mista)

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

Hipercolesterolemia familiar heterozigótica

Os doentes deverão iniciar o tratamento com {NOME DO MEDICAMENTO} 10 mg por dia. 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

Os dados disponíveis são limitados (ver secção 5.1).

A dose de atorvastatina em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 10 a 80 mg diários (ver secção 5.1). Nestes doentes, a atorvastatina deve ser administrada em associação com outras terapêuticas hipolipemiantes (por exemplo, aferese das LDL), ou quando essas terapêuticas não estão disponíveis.

Prevenção da doença cardiovascular

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

Compromisso renal

Não é necessário o ajuste de dose (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

{NOME DO MEDICAMENTO} deve ser administrado com precaução em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.4 e 5.2). {NOME DO MEDICAMENTO} está contra-indicado em doentes com doença hepática activa (ver secção 4.3).

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 pediátrica

A utilização pediátrica só deve ser efectuada por especialistas.

A experiência em pediatria é limitada a um pequeno número de doentes (entre os 4-17 anos de idade) com dislipidemias graves, como a hipercolesterolemia familiar homozigótica. A dose inicial recomendada para esta população, é de 10 mg de atorvastatina por dia. De acordo com a resposta e a tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até 80 mg diários. A informação de segurança no desenvolvimento desta população não foi avaliada.

Método de administração

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

4.3 Contra-indicações

{NOME DO MEDICAMENTO} 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, excedendo mais de 3 vezes o limite superior normal
- na gravidez, durante o aleitamento/amamentação e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contraceptivos adequados (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos hepáticos

Devem ser efectuados testes da função hepática antes do início do tratamento e posteriormente de forma periódica. Nos doentes que desenvolvam quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de lesão hepática deverão ser efectuados testes da função hepática. Os doentes que desenvolvam um aumento dos níveis das transaminases deverão ser monitorizados até ao desaparecimento da anomalia ou anomalias. Se persistir um aumento das transaminases, superior a 3 vezes o limite máximo normal, recomenda-se a redução da dose ou a suspensão de {NOME DO MEDICAMENTO} (ver secção 4.8).

{NOME DO MEDICAMENTO} deve ser utilizado com precaução em doentes que consomem quantidades consideráveis de álcool e/ou que têm história clínica de doença hepática.

Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)

Numa análise post-hoc, relativa aos subtipos de acidente vascular cerebral, em doentes sem doença coronária (DC) e com antecedentes recentes de acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório (AIT), houve uma maior incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico nos doentes a tomar atorvastatina 80 mg quando comparados com placebo. O risco aumentado foi particularmente evidente em doentes que à entrada do estudo apresentavam antecedentes de acidente vascular cerebral hemorrágico ou de enfarte lacunar. Nos doentes com antecedentes de acidente vascular cerebral

hemorrágico ou de enfarte lacunar, o equilíbrio entre os riscos e os benefícios da atorvastatina 80 mg é incerto, sendo que o risco potencial de acidente vascular cerebral hemorrágico deve ser cuidadosamente considerado antes de iniciar o tratamento (ver secção 5.1).

Efeitos no músculo esquelético

A atorvastatina, tal como os outros inibidores da HMG CoA redutase, pode em raras situações, 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 creatina quinase (CK) (> 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 CK antes de iniciar o tratamento com estatinas nas seguintes situações:

- Compromisso 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 de consumo de quantidades substanciais de álcool
- Nos idosos (idade > 70 anos), deverá ser considerada a necessidade desta determinação, de acordo com a presença de outros factores predisponentes para a rabdomiólise.
- Situações onde possa ocorrer aumento dos níveis no plasma, como as interacções (ver secção 4.5) e populações especiais incluindo subpopulações genéticas (ver secção 5.2).

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

Se no início do tratamento, os níveis de CK se encontrarem significativamente elevados (> 5 vezes o Limite Superior Normal), então o tratamento não deverá ser iniciado.

Determinação da Creatina quinase

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

Durante o tratamento

- Os doentes deverão ser alertados para relatar de imediato dores musculares, câibras ou fraqueza, especialmente quando acompanhada de mal-estar ou febre.
- Se estes sintomas ocorrerem durante o tratamento com atorvastatina, deverão ser determinados os níveis de CK nestes doentes. Caso estes níveis se encontrem significativamente elevados (> 5 vezes o Limite Superior Normal), o tratamento deverá ser interrompido.
- Se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário, mesmo que os níveis de CK se encontrem elevados \leq 5 vezes o Limite Superior Normal, a descontinuação do tratamento deverá ser considerada.
- Se os sintomas desaparecerem e os valores de CK 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.
- A atorvastatina deve ser interrompida caso ocorra uma elevação clinicamente significativa dos níveis de CK (> 10 vezes o Limite Superior Normal), ou em caso de diagnóstico ou suspeita de

Tratamento concomitante com outros medicamentos

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

Nos casos em que a administração concomitante destes medicamentos com atorvastatina é necessária, devem ser cuidadosamente considerados os benefícios e os riscos da terapêutica concomitante. Quando os doentes estão a tomar medicamentos que aumentam os níveis plasmáticos de atorvastatina, recomenda-se uma dose máxima de atorvastatina mais baixa. Adicionalmente, no caso dos inibidores potentes do CYP3A4, deve ser considerada uma dose inicial de atorvastatina mais baixa e recomenda-se uma adequada monitorização clínica destes doentes (ver secção 4.5).

A utilização concomitante de atorvastatina e ácido fusídico não é recomendada, e por isso, deve ser considerada a suspensão temporária da atorvastatina durante o tratamento com ácido fusídico (ver secção 4.5).

Doença pulmonar intersticial

Foram notificados casos excepcionais de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, especialmente em tratamento de longa duração (ver secção 4.8). Os sintomas incluem dispneia, tosse não produtiva e deterioração do estado de saúde em geral (fadiga, perda de peso e febre). Se houver suspeita de desenvolvimento de doença pulmonar intersticial, a terapêutica com estatinas deverá ser descontinuada.

Excipientes

{NOME DO MEDICAMENTO} contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Efeitos da administração concomitante de outros medicamentos na atorvastatina

A atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e é substrato para proteínas de transporte por exemplo, o transportador de captação hepático OATP1B1. A administração concomitante de medicamentos que sejam inibidores do CYP3A4 ou de proteínas de transporte pode originar um aumento da concentração plasmática de atorvastatina e aumentar o risco de miopatia. O risco também poderá estar aumentado quando há administração concomitante de atorvastatina com outros medicamentos que tem um potencial elevado para induzir a miopatia, como os derivados do ácido fibríco e ezetimibe (ver secção 4.4)

Inibidores do CYP3A4

Foi demonstrado que os inibidores potentes do CYP3A4 conduzem a um aumento acentuado da concentração de atorvastatina (ver Tabela 1 e informação específica abaixo). A administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (por exemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inibidores das proteases do

VIH incluindo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) se possível, devem ser evitadas. Nos casos em que a co-administração de atorvastatina com estes medicamentos não pode ser evitada, devem ser consideradas doses iniciais e máximas mais baixas e recomenda-se uma adequada monitorização clínica destes doentes (ver Tabela 1).

Os inibidores moderados do CYP3A4 (por exemplo, eritromicina, diltiazem, verapamil e fluconazol) podem aumentar a concentração plasmática de atorvastatina (ver Tabela 1). Foi observado um aumento do risco de miopatia com a utilização de eritromicina em combinação com estatinas. Não foram efectuados estudos de interacção para avaliar os efeitos da amiodarona ou do verapamil na atorvastatina. Tanto a amiodarona como o verapamil são conhecidos por inibirem a actividade do CYP3A4 e a administração concomitante com atorvastatina pode resultar num aumento da exposição à atorvastatina. Assim sendo, deve ser considerada uma dose máxima mais baixa de atorvastatina e recomenda-se a monitorização clínica do doente quando utilizada concomitantemente com inibidores moderados do CYP3A4. Recomenda-se uma adequada monitorização clínica após iniciar ou após o ajuste de dose do inibidor.

Indutores do CYP3A4

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

Inibidores de proteínas de transporte

Os inibidores de proteínas de transporte (por exemplo ciclosporina) podem aumentar a exposição sistémica da atorvastatina (ver Tabela 1). O efeito da inibição dos transportadores de captação hepáticos nas concentrações da atorvastatina nos hepatócitos é desconhecido. Se a administração concomitante não puder ser evitada, para obter eficácia recomenda-se a redução da dose e monitorização clínica (ver Tabela 1).

Gemfibrozil / derivados do ácido fibríco

A utilização isolada de fibratos está ocasionalmente associada a acontecimentos relacionados com os músculos, incluindo a rabdomiólise. O risco destes acontecimentos pode aumentar com o uso concomitante de derivados do ácido fibríco e atorvastatina. Se a administração concomitante não puder ser evitada, deve utilizar-se a dose mais baixa possível de atorvastatina para alcançar o objectivo terapêutico e os doentes devem ser adequadamente monitorizados (ver secção 4.4).

Ezetimibe

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

Colestipol

As concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos activos foram mais baixas (aproximadamente 25%) quando se administrou concomitantemente colestipol com {NOME DO MEDICAMENTO}. Contudo, quando {NOME DO MEDICAMENTO} e colestipol foram administrados

concomitantemente, os efeitos lipídicos foram superiores aos de qualquer um dos medicamentos em administração isolada.

Ácido Fusídico

Não foram efectuados estudos de interacção entre a atorvastatina e o ácido fusídico. Assim como para outras estatinas, foram notificados, na experiência de pós-comercialização, acontecimentos relacionados com os músculos, incluindo rabdómiólise, devido à administração concomitante de atorvastatina e o ácido fusídico. O mecanismo de interacção não é conhecido. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e a suspensão temporária da terapêutica com atorvastatina pode ser adequada.

Efeitos da atorvastatina nos medicamentos administrados concomitantemente

Digoxina

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

Contraceptivos orais

A administração concomitante de {NOME DO MEDICAMENTO} e contraceptivos orais aumentou as concentrações plasmáticas de noretindrona e etinilestradiol.

Varfarina

Num estudo clínico em doentes a receber terapêutica crónica com varfarina, a administração concomitante de atorvastatina 80 mg por dia com varfarina causou uma ligeira diminuição de cerca de 1,7 segundos no tempo de protrombina durante os primeiros 4 dias de tratamento, o qual normalizou após 15 dias de tratamento com atorvastatina. Apesar de serem muito raros os casos notificados de interacção clinicamente significativa com anticoagulantes, nos doentes a tomar anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina deve ser determinado antes de iniciar a atorvastatina e de modo frequente durante a terapêutica inicial, de modo a garantir que não ocorrem alterações significativas no tempo de protrombina. Depois de alcançado um tempo de protombina estável, os tempos de protrombina podem ser monitorizados em intervalos geralmente recomendados para doentes com anticoagulantes cumarínicos. Se a dose de atorvastatina for alterada ou descontinuada, o mesmo procedimento deverá ser repetido. A terapêutica com atorvastatina não foi associada a hemorragias ou a alterações no tempo de protrombina em doentes que não tomam anticoagulantes.

Tabela 1 – Efeito dos medicamentos administrados concomitantemente na farmacocinética da atorvastatina

Medicamentos administrados concomitantemente e regime posológico	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Alterações na AUC ^{&}	Recomendações clínicas [#]
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 dias (do 14º ao 21º dia)	40 mg no 1º dia, 10 mg no 20º dia	↑ 9,4 vezes	Nos casos em que a administração concomitante com a atorvastatina é necessária, não exceder os 10 mg por dia de atorvastatina. Recomenda-se a monitorização clínica destes doentes.
Ciclosporina 5,2 mg/kg/dia, dose fixa	10 mg OD durante 28 dias	↑ 8,7 vezes	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dias	20 mg OD durante 4 dias	↑ 5,9 vezes	Nos casos onde é necessária a administração concomitante com atorvastatina, recomenda-se uma dose de manutenção de atorvastatina mais baixa. Nas doses de atorvastatina superiores a 20 mg, recomenda-se a monitorização clínica destes doentes.
Claritromicina 500 mg BID, 9 dias	80 mg OD durante 8 dias	↑ 4,4 vezes	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID do dia 5-7, aumentando para 400 mg BID no dia 8), dias 5-18, 30 min depois da dose de atorvastatina	40 mg OD durante 4 dias	↑ 3,9 vezes	Nos casos onde é necessária a administração concomitante com atorvastatina, recomenda-se uma dose de manutenção de atorvastatina mais baixa. Nas doses de atorvastatina superiores a 40 mg, recomenda-se a monitorização clínica destes doentes.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 dias	10 mg OD durante 4 dias	↑ 3,3 vezes	
Itraconazol 200 mg OD, 4 dias	40 mg SD	↑ 3,3 vezes	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dias	10 mg OD durante 4 dias	↑ 2,5 vezes	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dias	10 mg OD durante 4 dias	↑ 2,3 vezes	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dias	10 mg OD durante 28 dias	↑ 1,7 vezes [^]	Sem recomendações específicas
Sumo de Toranja, 240 mL OD*	40 mg, SD	↑ 37%	Não se recomenda a toma concomitante de grande quantidade de sumo de toranja e atorvastatina.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dias	40 mg, SD	↑ 51%	No início do tratamento ou após ajuste da dose de diltiazem, recomenda-se uma adequada monitorização clínica dos doentes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 dias	10 mg, SD	↑ 33% [^]	Recomenda-se uma dose máxima mais baixa e a monitorização clínica destes doentes.
Amlodipina 10 mg, dose única	80 mg, SD	↑ 18%	Sem recomendações específicas.

Cimetidine 300 mg QID, 2 semanas	10 mg OD durante 4 semanas	↓ menos de 1%^	Sem recomendações específicas.
Antiácidos em suspensão oral, contendo hidróxidos de magnésio e alumínio, 30 ml QID, 2 semanas	10 mg OD durante 4 semanas	↓ 35%^	Sem recomendações específicas.
Efavirenze 600 mg OD, 14 dias	10 mg durante 3 dias	↓ 41%	Sem recomendações específicas.
Rifampicina 600 mg OD, 7 dias (administrado concomitantemente)	40 mg SD	↑ 30%	Se a administração concomitante não pode ser evitada, recomenda-se a administração simultânea de atorvastatina com rifampicina, com monitorização clínica.
Rifampicina 600 mg OD, 5 dias (doses separadas)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dias	40mg SD	↑ 35%	Recomenda-se uma dose máxima mais baixa e a monitorização clínica destes doentes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 dias	40mg SD	↑ 3%	Recomenda-se uma dose máxima mais baixa e a monitorização clínica destes doentes.

& Os dados apresentados como alteração de x- vezes representam um rácio simples entre a administração concomitante e a atorvastatina isolada (i.e., 1-vezes = sem alteração). Os dados apresentados em % de alteração representam a % de diferença em relação à atorvastatina isolada (isto é, 0% = sem alteração).

Ver secção 4.4 e 4.5 para significado clínico.

* Contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4 e podem aumentar a concentração plasmática de medicamentos metabolizados pelo CYP3A4. A ingestão de um copo de 240 ml de sumo de toranja também resulta numa diminuição de 20,4% da AUC para o metabolito activo orto-hidroxi. Grandes quantidades de sumo de toranja (mais de 1,2 L por dia durante 5 dias) aumentou a AUC da atorvastatina em 2,5 vezes e a AUC dos metabolitos activos.

^ Actividade equivalente de atorvastatina total

Aumento está indicado como “↑”, diminuição como “↓”

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

Tabela 2: Efeito da atorvastatina na farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente

Atorvastatina e regime posológico	Medicamentos administrados concomitantemente		
	Medicamento/Dose (mg)	Alterações na AUC ^{&}	Recomendações clínicas
80 mg OD durante 10 dias	Digoxina 0,25 mg OD, 20 dias	↑ 15%	Doentes a tomar digoxina devem ser adequadamente monitorizados
40 mg OD durante 22 dias	Contraceptivo oral, OD, 2 meses - noretindrona 1 mg - etinilestradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Sem recomendações específicas.
80 mg OD durante 15 dias	* Fenazona, 600 mg SD	↑ 3%	Sem recomendações específicas.

& Os dados apresentados em % de alteração representam a % de diferença em relação à atorvastatina isolada (isto é, 0% = sem alteração)

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

Aumento está indicado como “↑”, diminuição como “↓”

OD = uma vez ao dia; SD = dose única

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos adequados durante o tratamento (ver secção 4.3).

Gravidez

{NOME DO MEDICAMENTO} está contra-indicado durante a gravidez (ver secção 4.3). A segurança em mulheres grávidas não foi determinada. Não foram realizados ensaios clínicos controlados, com atorvastatina, em mulheres grávidas. Foram raras as notificações recebidas de anomalias congénitas após exposição intra-uterina aos inibidores da HMG-CoA redutase. Estudos realizados em animais demonstraram toxicidade na reprodução (ver secção 5.3).

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

Por estas razões, {NOME DO MEDICAMENTO} não deve ser utilizado em mulheres grávidas, que estejam a tentar engravidar ou que suspeitem que possam estar grávidas. O tratamento com {NOME DO MEDICAMENTO} deve ser suspenso durante a gravidez ou até ser determinado que a mulher não está grávida (ver secção 4.3).

Amamentação

Não é conhecido se o fármaco ou os seus metabolitos são excretados no leite. No rato, as concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos activos são similares às detectadas no leite (ver secção 5.3). Devido ao potencial de reacções adversas graves, as mulheres a tomarem {NOME DO MEDICAMENTO} não devem amamentar os seus bebés (ver secção 4.3). A atorvastatina está contra-indicada durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

Em estudos em animais a atorvastatina não teve efeito na fertilidade de machos ou fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de {NOME DO MEDICAMENTO} sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Na base de dados dos ensaios clínicos com atorvastatina controlados por placebo, dos 16.066 doentes (8755 com Zator vs 7311 com placebo) tratados durante um período médio de 53 semanas, 5,2% dos doentes com atorvastatina descontinuou o tratamento devido a reacções adversas comparativamente aos 4,0% dos doentes com placebo.

Com base nos dados dos estudos clínicos e na extensa experiência de pós-comercialização, a tabela seguinte apresenta o perfil de efeitos indesejáveis de {NOME DO MEDICAMENTO}.

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 ($\leq 1/10000$).

Infecções e infestações

Frequentes: nasofaringite

Doenças do sangue e do sistema linfático

Raros: trombocitopenia.

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: reacções alérgicas.

Muito raros: anafilaxia.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: hiperglicemia.

Pouco frequentes: hipoglicemia, aumento de peso, anorexia

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: pesadelos, insónias.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: cefaleias.

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

Raros: neuropatia periférica.

Afecções oculares

Pouco frequentes: vião turva.

Raros: Distúrbios visuais.

Afecções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: tinido.

Muito raros: perda de audição.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequente: dor faringolaríngea, epistaxis.

Doenças gastrointestinais

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

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

Afecções hepatobiliares

Pouco frequentes: hepatite.

Raros: colestase.

Muito raros: falência hepática.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: urticária, rash cutâneo, prurido, alopecia.

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

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

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

Pouco frequentes: dores no pescoço, fadiga muscular.

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

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito raros: ginecomastia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Exames complementares de diagnóstico

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

Pouco frequentes: presença de leucócitos (células brancas sanguíneas) na urina

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

Níveis séricos elevados de creatina quinase (CK) superiores a 3 vezes o limite superior normal ocorreram em 2,5% dos doentes medicados com {NOME DO MEDICAMENTO}, semelhante a outros inibidores da HMG-CoA redutase em ensaios clínicos. Observaram-se níveis superiores a 10 vezes o limite máximo normal em 0,4% dos doentes tratados com {NOME DO MEDICAMENTO} (ver secção 4.4).

Foram notificados os seguintes efeitos adversos com algumas estatinas:

- Disfunção sexual
- Depressão
- Casos esporádicos de doença pulmonar intersticial, especialmente com terapêutica de longa duração (ver Secção 4.4)

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.7 – Aparelho cardiovascular. Antidislipídicos. Estatinas.
Código ATC: C10AA05

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

catabolisada pelo receptor de 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, conseqüentemente, a biosíntese do colesterol no fígado e aumenta o número de receptores LDL hepáticos na superfície celular para aumentar a captação e o catabolismo das LDL.

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

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

Hipercolesterolemia familiar homozigótica

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

Aterosclerose

No estudo *Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study (REVERSAL)*, foi avaliado o efeito da redução lipídica intensiva com 80 mg de atorvastatina e o efeito da redução lipídica padrão com 40 mg de pravastatina, na aterosclerose coronária, por 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.

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

Síndrome coronário agudo

No estudo MIRACL, o efeito de 80 mg de atorvastatina foi avaliado em 3086 doentes (atorvastatina $n=1538$; placebo $n=1548$) com síndrome coronário agudo (enfarte do miocárdio sem ondas-Q ou angina instável). O tratamento foi iniciado durante a fase aguda após admissão hospitalar e teve a duração de 16 semanas. O tratamento com 80 mg/dia de atorvastatina aumentou o tempo necessário para a ocorrência do parâmetro de avaliação primário combinado, definido por morte por qualquer causa, enfarte do miocárdio não fatal, paragem cardíaca com reanimação, 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 (DC) num familiar em 1º grau, CT:C-HDL > 6 , doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, acidente cerebrovascular prévio, anomalias específicas no ECG, proteinúria/albuminúria. Nem todos os doentes incluídos tinham um risco elevado de ocorrência do primeiro evento cardiovascular

Os doentes foram tratados com uma terapêutica anti-hipertensiva (à base de amlodipina ou de atenolol) e com 10 mg por dia de atorvastatina (n=5168) ou com placebo (n=5137).

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

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

¹ Baseado 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 foram reduzidas com significância (185 vs 212 eventos, p=0,17 e 74 vs 82 eventos, p=0,51). Na análise de subgrupo por género (81% homens, 19% mulheres), o efeito benéfico da atorvastatina foi confirmado no grupo dos homens, mas o mesmo não foi estabelecido no grupo das mulheres pois a taxa de eventos neste subgrupo foi muito baixa. A mortalidade cardiovascular e a mortalidade total foi numericamente superior no subgrupo das mulheres (38 vs 30 e 17 vs 12), no entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa. Verificou-se uma interação terapêutica significativa com a terapêutica anti-hipertensiva basal. O 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 C -LDL ≤ 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 foi 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

¹ Baseado 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).

Acidente Vascular Cerebral recorrente

No estudo *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)*, foi avaliado o efeito de atorvastatina 80 mg por dia ou de placebo, em 4731 doentes com história de acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório nos últimos seis meses e sem antecedentes de doença coronária. Os doentes eram 60% do sexo masculino, tinham entre 21-92 anos (idade média: 63 anos) e um nível basal médio de LDL de 133 mg/dl (3.4 mmol/L). Os níveis médios de C-LDL foram de 73 mg/dL (1.9 mmol/L) durante o tratamento com atorvastatina e de 129 mg/dL (3.3 mmol/L) durante o tratamento com placebo. O período de seguimento mediano foi de 4.9 anos.

A atorvastatina 80 mg reduziu o risco do parâmetro de avaliação primário (acidente vascular cerebral fatal ou não fatal) em 15% (HR 0,85; 95% IC, 0,72-1,00; p=0,05 ou 0,84; 95% IC, 0,71-0,99; p=0,03 após ajuste aos factores basais) em comparação com o placebo. A mortalidade total (por todas as causas) foi de 9.1% (216/2365) para a atorvastatina e 8.9% (211/2366) para o placebo.

Numa análise post-hoc, a atorvastatina 80 mg reduziu a incidência de acidente vascular cerebral isquémico (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, p=0.01) e aumentou a incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, p=0.02) em comparação com o placebo.

- Para os doentes que participaram no estudo, com antecedentes de acidente vascular cerebral hemorrágico (7/45 para a atorvastatina vs. 2/48 para o placebo; HR 4,06; 95% IC, 0,84-19,57), o risco de acidente vascular cerebral hemorrágico foi aumentado. No entanto, entre os dois grupos, o risco de acidente vascular cerebral isquémico foi similar (3/45 para a atorvastatina vs. 2/48 para o

- Para os doentes que participaram no estudo, com antecedentes de enfarte lacunar (20/708 para a atorvastatina vs. 4/701 para o placebo; HR 4,99; 95% IC, 1,71-14,61), o risco de acidente vascular cerebral hemorrágico foi aumentado. No entanto, para estes doentes, o risco de acidente vascular cerebral isquémico foi reduzido (79/708 para a atorvastatina vs. 102/701 para o placebo; HR 0,76; 95% IC, 0,57-1,02). É possível que nos doentes a tomar atorvastatina 80 mg/dia com antecedentes de enfarte lacunar, o risco total de ocorrência de acidente vascular cerebral esteja aumentado.

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

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 bÍlis 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, devido 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.

Pediatria: 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 em 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 aumentam acentuadamente (cerca de 16 vezes na C_{max} e cerca de 11 vezes na AUC) nos doentes com hepatopatia alcoólica crónica (Childs-Pugh B).

Polimorfismo do SLCO1B1: a captação hepática de todos os inibidores da HMG-CoA redutase, incluindo a atorvastatina, envolve o transportador OATP1B1. Em doentes com polimorfismo do SLCO1B1, existe um risco acrescido de exposição à atorvastatina, que pode levar a um aumento do risco de rabiólise (ver secção 4.4). Polimorfismo no gene que codifica o OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) está associado a um aumento de exposição (AUC) à atorvastatina 2,4 vezes superior ao dos indivíduos sem esta variante do genótipo (c.521TT).

Nestes doentes geneticamente comprometidos também é possível uma insuficiente captação hepática da atorvastatina. São desconhecidas as possíveis consequências sobre a eficácia.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O potencial mutagénico ou clastogénico da atorvastatina foi negativo em 4 testes in vitro e em 1 ensaio in vivo. A atorvastatina não demonstrou ser carcinogénica em ratos mas, doses mais elevadas em ratinhos (resultando em 6 a 11 vezes a AUC_{0-24h}, alcançada em humanos com a dose mais alta recomendada), demonstraram adenomas hepatocelulares em machos e carcinomas hepatocelulares nas fêmeas.

Estudos experimentais em animais evidenciaram que os inibidores da HMG-CoA redutase, podem afectar o desenvolvimento de embriões e fetos. Em ratos, coelhos e cães, a atorvastatina não teve efeito na fertilidade e não demonstrou ser teratogénica, no entanto, quando administrada em doses tóxicas à figura materna, foi observada toxicidade fetal em ratos e coelhos. Durante a exposição da figura materna a altas doses de atorvastatina, o desenvolvimento das crias dos ratos foi atrasado e a sobrevivência pós-natal diminuída. Nos ratos, existe evidência de transferência placentária. Nos ratos, as concentrações plasmáticas de atorvastatina são similares às do leite. Não se conhece se a atorvastatina ou os seus metabolitos são excretados no leite materno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{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

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão para os blisters
Embalagem hospitalar

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZARATOR e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos revestidos por película
ZARATOR e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos revestidos por película
ZARATOR e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg comprimidos revestidos por película
ZARATOR e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg comprimidos revestidos por película

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Atorvastatina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

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

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

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
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.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

[A ser completado nacionalmente]

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

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

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

[Ver anexo I - 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:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”

Blisters

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZARATOR e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos revestidos por película
ZARATOR e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos revestidos por película
ZARATOR e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg comprimidos revestidos por película
ZARATOR e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg comprimidos revestidos por película

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Atorvastatina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - 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 MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Embalagem frasco

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZARATOR e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos revestidos por película
ZARATOR e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos revestidos por película
ZARATOR e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg comprimidos revestidos por película
ZARATOR e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg comprimidos revestidos por película

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Atorvastatina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

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

Cada comprimido revestido por película de 20 mg de atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica tri-hidratada).

Cada comprimido revestido por película de 40 mg de atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica tri-hidratada).

Cada comprimido revestido por película de 80 mg de atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica tri-hidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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.

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

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

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

[Ver anexo I - 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:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

ZARATOR e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos revestidos por película
ZARATOR e nomes associados (ver Anexo I) 20 mg comprimidos revestidos por película
ZARATOR e nomes associados (ver Anexo I) 40 mg comprimidos revestidos por película
ZARATOR e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg comprimidos revestidos por película

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Atorvastatina

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento 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 DO MEDICAMENTO} e para que é utilizado
2. Antes de tomar {NOME DO MEDICAMENTO}
3. Como tomar {NOME DO MEDICAMENTO}
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar {NOME DO MEDICAMENTO}
6. Outras informações

1. O QUE É {NOME DO MEDICAMENTO} E PARA QUE É UTILIZADO

{NOME DO MEDICAMENTO} pertence a um grupo de medicamentos chamado estatinas, que se destinam a regular a concentração de lípidos (gorduras).

{NOME DO MEDICAMENTO} é usado na redução dos lípidos no sangue conhecidos como colesterol e triglicéridos, quando a dieta pobre em gorduras e a alterações do estilo de vida por si só não resultaram. Se tem um risco aumentado de doença cardíaca, {NOME DO MEDICAMENTO} 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.

2. ANTES DE TOMAR {NOME DO MEDICAMENTO}

Não tome {NOME DO MEDICAMENTO}

- se tem hipersensibilidade (alergia) ao {NOME DO MEDICAMENTO} ou a qualquer outro medicamento similar utilizado para diminuir os lípidos no sangue ou a qualquer outro componente deste medicamento – ver secção 6 para mais detalhes.
- se sofre ou sofreu no passado de doença no fígado
- se já teve os valores das análises da função do fígado alterados por motivos indeterminados
- se é uma mulher em risco de engravidar e não está a utilizar métodos contraceptivos adequados
- se está grávida ou a tentar engravidar
- se está a amamentar.

Tome especial cuidado com {NOME DO MEDICAMENTO}

As razões que se seguem são porque {NOME DO MEDICAMENTO} pode não ser indicado para si:

- se teve um acidente vascular cerebral prévio com hemorragia para o cérebro, ou se tem pequenas

- se tem problemas nos rins
- se a sua tiróide é pouco activa (hipotireoidismo)
- se tem dores musculares repetidas ou sem explicação aparente, antecedentes pessoais ou familiares de problemas musculares
- se teve problemas musculares anteriores durante o tratamento com outros medicamentos que diminuem os lípidos (por exemplo, outras estatinas ou fibratos)
- se consome regularmente quantidades consideráveis de bebidas alcoólicas
- se tem antecedentes de doença do fígado
- se tem mais de 70 anos.

Antes de tomar {NOME DO MEDICAMENTO} verifique com o seu médico ou farmacêutico

- se tem insuficiência respiratória grave.

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 DO MEDICAMENTO}, de forma a determinar o seu risco de efeitos secundários relacionados com os músculos. Sabe-se que o risco de desenvolver efeitos secundários relacionados com os músculos, por exemplo rabdomiólise, aumenta quando alguns medicamentos são tomados ao mesmo tempo (ver secção 2 “Tomar {NOME DO MEDICAMENTO} com outros medicamentos”).

Ao tomar {NOME DO MEDICAMENTO} com outros medicamentos

Existem alguns medicamentos que podem alterar o efeito de {NOME DO MEDICAMENTO} ou podem ver alterado o seu efeito por {NOME DO MEDICAMENTO}. Este tipo de interação pode fazer com que um ou os dois medicamentos sejam menos eficazes. Pode também aumentar o risco ou a gravidade dos efeitos secundários, incluindo a importante condição debilitante dos músculos conhecida como rabdomiólise descrita na Secção 4:

- Medicamentos utilizados para alterar a forma como o seu sistema imunitário funciona, por exemplo, ciclosporina
- Alguns medicamentos antibióticos ou antifúngicos, por exemplo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol, posaconazol, rifampicina, ácido fusídico
- Outros medicamentos utilizados para regular os níveis lipídicos, por exemplo, gemfibrozil, outros fibratos, colestipol
- Alguns bloqueadores dos canais de cálcio utilizados para a angina (dor no peito) ou tensão arterial elevada, por exemplo, amlodipina, diltiazem; medicamentos utilizados para controlar o seu ritmo cardíaco, por exemplo, digoxina, verapamil, amiodrona
- Medicamentos utilizados no tratamento do VIH por exemplo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.
- Outros medicamentos que podem interagir com {NOME DO MEDICAMENTO} incluem o ezetimibe (que diminui o colesterol), varfarina (que reduz a coagulação sanguínea), contraceptivos orais, estiripentol (um anticonvulsivo para a epilepsia), cimetidina (utilizado na azia e úlceras pépticas), fenazona (analgésico) e antiácidos (medicamentos para a má digestão contendo alumínio ou magnésio)
- Medicamentos obtidos sem receita médica: hipericão (Erva de São João)

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Ao tomar {NOME DO MEDICAMENTO} com alimentos e bebidas

Para instruções sobre como tomar {NOME DO MEDICAMENTO} ver Secção 3. Tenha, por favor, atenção ao seguinte:

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 DO MEDICAMENTO}.

Álcool

Evite beber muitas bebidas alcoólicas enquanto toma este medicamento. Ver Secção 2. “Tome especial cuidado com {NOME DO MEDICAMENTO}” para mais informações.

Gravidez e aleitamento

Não tome {NOME DO MEDICAMENTO} se está grávida ou se está a tentar engravidar.

Não tome {NOME DO MEDICAMENTO} se estiver em risco de engravidar, a não ser que utilize métodos contraceptivos eficazes.

Não tome {NOME DO MEDICAMENTO} se estiver a amamentar.

A segurança de {NOME DO MEDICAMENTO} durante a gravidez e durante o aleitamento ainda não foi estabelecida.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

Normalmente este medicamento não afecta a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, 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.

Informações importantes sobre alguns componentes de {NOME DO MEDICAMENTO}

Se lhe foi transmitido pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR {NOME DO MEDICAMENTO}

Antes de iniciar o tratamento, o seu médico irá prescrever-lhe uma dieta pobre em colesterol, a qual deverá também manter enquanto tomar {NOME DO MEDICAMENTO}.

A dose inicial habitual de {NOME DO MEDICAMENTO} é 10 mg, uma vez ao dia. Se necessário, o seu médico poderá aumentar a sua dose, até ser atingida a dose que necessita. O seu médico irá ajustar esta dose em intervalos de 4 semanas ou mais. A dose máxima diária de {NOME DO MEDICAMENTO} é de 80 mg uma vez ao dia.

{NOME DO MEDICAMENTO} comprimidos devem ser tomados inteiros, com um copo de água, a qualquer momento do dia, com ou sem comida. No entanto, deverá fazer um esforço para tomar o seu comprimido à mesma hora todos os dias.

Tome {NOME DO MEDICAMENTO} sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A duração do tratamento com {NOME DO MEDICAMENTO} deve ser definida pelo seu médico.

Informe o seu médico se sente que o efeito de {NOME DO MEDICAMENTO} é muito fraco ou muito forte.

Se tomar mais {NOME DO MEDICAMENTO} do que deveria

Se tomou, acidentalmente, muitos comprimidos de {NOME DO MEDICAMENTO} (mais do que a sua dose diária habitual), informe o seu médico ou contacte o hospital mais próximo para ser aconselhado.

Caso se tenha esquecido de tomar {NOME DO MEDICAMENTO}

Se se esqueceu 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 DO MEDICAMENTO}

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

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, {NOME DO MEDICAMENTO} pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se verificar algum dos seguintes efeitos secundários graves, pare de tomar os seus comprimidos e fale imediatamente com o seu médico ou dirija-se às urgências do hospital mais próximo.

Raros: afecta 1 a 10 utilizadores em 10.000:

- Reacções alérgicas graves que causam inchaço da face, língua e garganta que pode provocar dificuldade em respirar.
- Doença grave com descamação grave e inchaço da pele, formação de bolhas na pele, boca, olhos, genitais e febre. Erupção cutânea com manchas rosa-avermelhadas especialmente nas palmas das mãos ou nas solas dos pés, que podem tornar-se bulhosas.
- Fraqueza, sensibilidade ou dor muscular e particularmente, se em simultâneo, se se sentir indisposto ou com temperatura corporal elevada, pode ser devido a um colapso anómalo muscular que pode colocar a vida em risco e levar a problemas nos rins.

Muito raros: afecta menos de 1 utilizador em 10.000:

- Se desenvolver hematomas ou hemorragias não esperadas ou não usuais, pode estar subjacente um problema do fígado. Deve informar o quanto antes o seu médico.

Outros efeitos secundários possíveis com {NOME DO MEDICAMENTO}:

Os efeitos secundários frequentes (afectam 1 a 10 utilizadores em 100) incluem:

- inflamação das fossas nasais, dor na garganta e sangramento nasal
- reacções alérgicas
- aumento dos níveis de açúcar no sangue (se tem diabetes continue a controlar os seus níveis de açúcar no sangue), aumento da creatina quinase no sangue
- dor de cabeça
- náuseas, obstipação (prisão de ventre), flatulência (libertação de gases com mais frequência), má digestão, diarreia
- dor nas articulações, nos músculos e nas costas
- resultados de análises ao sangue que mostram que a função do seu fígado pode sofrer alterações

Os efeitos secundários pouco frequentes (afectam 1 a 10 utilizadores em 1000) incluem:

- anorexia (disfunção alimentar que envolve a perda de apetite), aumento de peso, diminuição dos níveis de açúcar no sangue (se tem diabetes deve continuar a monitorizar cuidadosamente os seus níveis de açúcar no sangue)
- pesadelos, insónias (problemas em dormir)

- tonturas, dormência ou formiguelo nos dedos das mãos ou dos pés, redução da sensibilidade da pele ao toque ou à dor, alteração do paladar, perda de memória
- visão turva
- zumbidos nos ouvidos e/ou cabeça
- vômitos, arrotos, dor de barriga superior e inferior, pancreatite (inflamação do pâncreas que origina dor no estômago)
- hepatite (inflamação do fígado)
- erupção, erupção cutânea e comichão, urticária, queda de cabelo
- dor no pescoço, fadiga muscular
- fadiga, má disposição, fraqueza, dor no peito, inchaço especialmente nos tornozelos (edema), aumento da temperatura corporal
- análises à urina com resultados positivos quanto à presença de glóbulos brancos

Os efeitos secundários raros (afectam 1 a 10 utilizadores em 10.000) incluem:

- distúrbios visuais
- hematomas ou hemorragias não esperadas
- icterícia (amarelecimento da pele e da zona branca do olho)
- lesão nos tendões

Os efeitos secundários muito raros (afectam menos de 1 utilizador em 10.000) incluem:

- reacção alérgica – os sintomas podem incluir respiração sonora, aperto ou dor no peito, inchaço das pálpebras, face, lábios, boca, língua ou garganta, dificuldade respiratória, colapso
- perda de audição
- ginecomastia (aumento mamário nos homens e nas mulheres).

Efeitos secundários possíveis comunicados após a utilização de algumas estatinas (medicamentos do mesmo tipo):

- dificuldades sexuais
- depressão (sensação de tristeza)
- problemas respiratórios incluindo tosse persistente e/ou falta de ar ou febre

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR {NOME DO MEDICAMENTO}

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize {NOME DO MEDICAMENTO} após expirar o prazo de validade impresso na embalagem após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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 DO MEDICAMENTO}

– A substância activa é a atorvastatina.

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

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

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

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

– Os outros componentes de {NOME DO MEDICAMENTO} são:

[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspecto de {NOME DO MEDICAMENTO} e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

Áustria, Bulgária, República Checa, Estónia, Alemanha, Hungria, Itália, Letónia, Lituânia, Polónia, Roménia, Eslováquia, Eslovénia	Sortis
Bélgica, Chipre, Finlândia, Grécia, Irlanda, Luxemburgo, Malta, Holanda, Noruega, Suécia, Reino Unido	Lipitor
Dinamarca, Grécia, Islândia, Portugal, Espanha	Zarator
Finlândia	Orbeos
França	Tahor
Alemanha	Atorvastatin Pfizer, Liprimar
Grécia	Edovin
Hungria	Obradon
Itália	Torvast, Totalip, Xarator
Portugal	Atorvastatina Parke-Davis, Texzor
Espanha	Cardyl, Atorvastatina Nostrum, Atorvastatina Pharmacia, Prevencor

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]