

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zarator 5 mg comprimidos para mastigar
Zarator 10 mg comprimidos para mastigar
Zarator 20 mg comprimidos para mastigar
Zarator 40 mg comprimidos para mastigar

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido para mastigar contém 5 mg de atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica tri-hidratada).

Cada comprimido para mastigar contém 10 mg de atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica tri-hidratada).

Cada comprimido para mastigar contém 20 mg de atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica tri-hidratada).

Cada comprimido para mastigar contém 40 mg de atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica tri-hidratada).

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido para mastigar de Zarator 5 mg contém 0,625 mg de aspartamo.

Cada comprimido para mastigar de Zarator 10 mg contém 1,25 mg de aspartamo.

Cada comprimido para mastigar de Zarator 20 mg contém 2,5 mg de aspartamo.

Cada comprimido para mastigar de Zarator 40 mg contém 5 mg de aspartamo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido para mastigar.

Comprimidos redondos, para mastigar, brancos a esbranquiçados com pintas rosas a roxas, com a gravação “5” numa face, “LCT” na outra face e 5,6 mm de diâmetro.

Comprimidos redondos, para mastigar, brancos a esbranquiçados com pintas rosas a roxas, com a gravação “10” numa face, “LCT” na outra face e 7,1 mm de diâmetro.

Comprimidos redondos, para mastigar, brancos a esbranquiçados com pintas rosas a roxas, com a gravação “20” numa face, “LCT” na outra face e 8,7 mm de diâmetro.

Comprimidos redondos, para mastigar, brancos a esbranquiçados com pintas rosas a roxas, com a gravação “40” numa face, “LCT” na outra face e 10,3 mm de diâmetro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipercolesterolemia

Zarator está indicado como adjuvante da dieta para a redução de níveis elevados de colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL), apolipoproteína B e triglicéridos em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 10 anos 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.

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

Prevenção da doença cardiovascular

Prevenção de eventos cardiovasculares em doentes adultos nos quais se estima existir um risco elevado de ocorrência do primeiro evento cardiovascular (ver secção 5.1), usado como adjuvante para a correção de outros fatores 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 Zarator e deve continuar a dieta durante o tratamento com Zarator.

A dose deve ser individualizada de acordo com os níveis basais de C-LDL, com o objetivo terapêutico e em função da resposta do doente.

A dose inicial recomendada é de 10 mg por dia. O ajuste posológico deve ser feito em 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 Zarator 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 Zarator 10 mg por dia. As doses deverão ser individualizadas e ajustadas a cada 4 semanas até 40 mg diários. Posteriormente, ou se aumenta a dose para um máximo de 80 mg diários ou se associa uma resina sequestrante de ácidos biliares com 40 mg de 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, aférese 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 normas de orientação atuais.

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

Zarator deve ser administrado com precaução em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2). Zarator está contraindicado em doentes com doença hepática ativa (ver secção 4.3).

Tratamento concomitante com outros medicamentos

Em doentes a tomar os agentes antivirais elbasvir/grazoprevir para a hepatite C, ou letermovir para a profilaxia da infeção pelo citomegalovírus concomitantemente com atorvastatina, a dose de atorvastatina não deverá exceder 20 mg/dia (ver secções 4.4 e 4.5).

A utilização de atorvastatina não é recomendada em doentes a tomar letermovir administrado concomitantemente com ciclosporina (ver secções 4.4 e 4.5).

Idosos

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

População pediátrica

Hipercolesterolemia

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

Para doentes com Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica com idade igual ou superior a 10 anos, a dose inicial recomendada de atorvastatina é 10 mg por dia (ver secção 5.1). A dose poderá ser aumentada para 80 mg por dia de acordo com a resposta e a tolerabilidade. As doses devem ser individualizadas de acordo com o objetivo terapêutico recomendado. O ajuste da dose deve ser feito em intervalos mínimos de 4 semanas. A titulação da dose para 80 mg por dia é suportada por dados de estudos em adultos e por dados clínicos limitados de estudos em crianças com Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica (ver secções 4.8 e 5.1).

Os dados de segurança e eficácia disponíveis em crianças com Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica entre os 6 e 10 anos de idade, resultantes dos estudos abertos, são limitados. A atorvastatina não está indicada no tratamento de doentes com idade inferior a 10 anos. Os dados disponíveis atualmente estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser efetuada qualquer recomendação relativamente a uma posologia.

Modo de administração

Zarator é para administração oral. Cada dose diária de atorvastatina é administrada em toma única. Os comprimidos de Zarator podem ser mastigados ou deglutidos inteiros com um copo de água e podem ser tomados a qualquer altura do dia, com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Zarator está contraindicado em doentes:

- com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- com doença hepática ativa ou em caso de elevação persistente e inexplicável das transaminases séricas, excedendo mais de 3 vezes o limite superior normal
- na gravidez, durante o amamentação e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contraceptivos adequados (ver secção 4.6)
- tratados com os agentes antivirais glecaprevir/pibrentasvir para a hepatite C.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Compromisso hepático

Devem ser efetuados testes da função hepática antes do início do tratamento e posteriormente de forma periódica. Nos doentes que desenvolvam quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de lesão hepática deverão ser efetuados testes da função hepática. Os doentes que desenvolvam um aumento dos níveis de 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 Zarator (ver secção 4.8).

Zarator 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 subsequente, relativa aos subtipos de acidente vascular cerebral, em doentes sem doença cardíaca coronária (DCC) 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 na inclusão 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 redutase da HMG CoA, pode em raras situações, afetar 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 creatinaquinase (CK) (> 10 vezes o Limite Superior Normal), mioglobinemia e mioglobínúria, podendo originar insuficiência renal.

Foram notificados casos muito raros de miopatia necrosante imunomediada (IMNM) durante ou após o tratamento com algumas estatinas. A IMNM é caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal persistente e elevação da creatina quinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas, anticorpo anti-HMG-CoA redutase positivo e melhoria com agentes imunossupressores.

Antes de iniciar o tratamento

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

- Compromisso renal
- Hipotireoidismo
- Antecedentes pessoais ou familiares de alterações musculares hereditárias
- Antecedentes de toxicidade muscular devida a estatinas ou fibratos
- Antecedentes de doença hepática e/ou de consumo de quantidades substanciais de álcool
- Nos idosos (idade > 70 anos), deverá ser considerada a necessidade desta determinação, de acordo com a presença de outros fatores predisponentes para a rabdomiólise
- Situações onde possa ocorrer aumento dos níveis no plasma, como as interações (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, pelo que se recomenda 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 suspensão do tratamento deverá ser considerada.
- Se os sintomas desaparecerem e os valores de CK voltarem ao normal, poderá considerar-se a readministração da atorvastatina ou a introdução de uma estatina alternativa, na dosagem mais baixa e com estreita monitorização.
- A atorvastatina deve ser interrompida caso ocorra uma elevação clinicamente significativa dos níveis de CK (> 10 vezes o Limite Superior Normal), ou em caso de diagnóstico ou suspeita de rabdomiólise.

Tratamento concomitante com outros medicamentos

O risco de rabdomiólise está aumentado quando a atorvastatina é administrada concomitantemente com determinados medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática de atorvastatina, como os inibidores potentes do CYP3A4 ou proteínas de transporte (por exemplo, a ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inibidores das proteases do VIH incluindo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc). O risco de miopatia também poderá ser aumentado com o uso concomitante de gemfibrozil e outros derivados do

ácido fibríco, antivirais para o tratamento da hepatite C (HCV) (por exemplo, boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina ou ezetimiba. Se possível, deverão ser consideradas outras terapêuticas (que não interajam) em alternativa a estes medicamentos.

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

A atorvastatina não deve ser administrada concomitantemente com formulações sistémicas contendo ácido fusídico ou até 7 dias após a interrupção do tratamento com ácido fusídico. Em doentes em que a utilização de ácido fusídico sistémica é considerada essencial, o tratamento com estatinas deverá ser descontinuado durante toda a duração do tratamento com ácido fusídico. Têm sido notificados casos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes que receberam ácido fusídico em associação com estatinas (ver secção 4.5). Os doentes devem ser aconselhados a consultar imediatamente o médico se ocorrerem sintomas de fraqueza, dor ou sensibilidade musculares.

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

Em circunstâncias excepcionais, em que é necessário ácido fusídico sistémico prolongado, por exemplo, no tratamento de infeções graves, a necessidade de administração concomitante de Zarator e ácido fusídico só deve ser considerada caso a caso e sob rigorosa supervisão médica.

População pediátrica

Não foram observados efeitos clinicamente significativos no crescimento e na maturação sexual num estudo com duração de 3 anos e com base na avaliação do crescimento e maturação global, avaliação do estádio de Tanner e na avaliação do peso e altura (ver secção 4.8).

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 suspensa.

Diabetes Mellitus

Algumas evidências sugerem que as estatinas, como classe farmacológica podem elevar a glicemia e em alguns doentes, com elevado risco de ocorrência futura de diabetes, podem induzir um nível de hiperglicemia em que o tratamento formal de diabetes é adequado. Este risco é, no entanto, compensado pela redução do risco vascular das estatinas e, portanto, não deve ser condição para a suspensão do tratamento. Os doentes em risco (glicemia em jejum entre 5,6 e 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos aumentados, hipertensão) devem ser monitorizados, tanto clínica como bioquimicamente, de acordo com as normas de orientação nacionais.

Excipientes

Zarator comprimidos para mastigar contém aspartamo, uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial para pessoas com fenilcetonúria.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido para mastigar, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos da administração concomitante de outros medicamentos na atorvastatina

A atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e é um substrato dos transportadores hepáticos, do polipeptídeo de transporte do anião orgânico 1B1 (OATP1B1) e do transportador 1B3 (OATP1B3). Os metabolitos da atorvastatina são substratos do OATP1B1. A atorvastatina também é identificada como um substrato dos transportadores de efluxo P-glicoproteína (P-gp) e da proteína resistente ao cancro da mama (BCRP), o que pode limitar a absorção intestinal e a eliminação biliar da atorvastatina (ver secção 5.2). A administração concomitante de medicamentos que sejam inibidores do CYP3A4 ou de proteínas de transporte pode originar um aumento da concentração plasmática de atorvastatina e aumentar o risco de miopatia. O risco também poderá estar aumentado quando há administração concomitante de atorvastatina com outros medicamentos que têm um potencial elevado para induzir a miopatia, como os derivados do ácido fibríco e ezetimiba (ver secções 4.3 e 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, alguns antivirais utilizados no tratamento da hepatite C (por exemplo, elbasvir/grazoprevir) e inibidores das proteases do VIH incluindo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) se possível, devem ser evitadas. Nos casos em que a administração concomitante 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, verapamilo 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 efetuados estudos de interação para avaliar os efeitos da amiodarona ou do verapamilo na atorvastatina. Tanto a amiodarona como o verapamilo são conhecidos por inibirem a atividade do CYP3A4 e a administração concomitante com atorvastatina pode resultar num aumento da exposição à atorvastatina. Assim sendo, deve ser considerada uma dose máxima mais baixa de atorvastatina e recomenda-se a monitorização clínica do doente quando utilizada concomitantemente com inibidores moderados do CYP3A4. Recomenda-se uma adequada monitorização clínica após iniciar ou após o ajuste de dose do inibidor.

Indutores do CYP3A4

A administração concomitante de atorvastatina com indutores do citocromo P450 3A (por exemplo, efavirenz, rifampicina, hipericão) pode originar reduções variáveis nas concentrações plasmáticas de atorvastatina. Devido ao duplo mecanismo de interação da rifampicina (indução do citocromo P450 3A e inibição do transportador de captação hepático OATP1B1), é recomendada a administração concomitante de atorvastatina com rifampicina, na medida em que

a administração de atorvastatina com atraso após a administração da rifampicina tem sido associada a uma redução significativa nas concentrações plasmáticas de atorvastatina. O efeito da rifampicina nas concentrações de atorvastatina nos hepatócitos é, no entanto, desconhecida e caso a administração concomitante não possa ser evitada, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados, para controlo da eficácia.

Inibidores de transportadores

Os inibidores de proteínas de transporte podem aumentar a exposição sistémica da atorvastatina. A ciclosporina e o letermovir são ambos inibidores dos transportadores envolvidos na disposição da atorvastatina, ou seja, OATP1B1/1B3, P-gp e BCRP, levando a uma maior exposição sistémica da atorvastatina (ver Tabela 1). O efeito da inibição dos transportadores de captação hepáticos na exposição 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).

A utilização de atorvastatina não é recomendada em doentes a tomar letermovir administrado concomitantemente com ciclosporina (ver secção 4.4).

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 objetivo terapêutico e os doentes devem ser adequadamente monitorizados (ver secção 4.4).

Ezetimiba

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

Colestipol

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

Ácido Fusídico

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

Se for necessário tratamento com ácido fusídico sistémico, o tratamento com atorvastatina deverá ser descontinuado durante toda a duração do tratamento com ácido fusídico (ver secção 4.4).

Colquicina

Apesar de não terem sido efetuados estudos de interação com a atorvastatina e a colquicina, foram notificados casos de miopatia com a atorvastatina quando administrada concomitantemente com colquicina, sendo necessária precaução na prescrição de atorvastatina com colquicina.

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 Zarator 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 interação 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 protrombina 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.

População pediátrica

Estudos de interação fármaco-fármaco foram efetuados apenas em adultos. Desconhece-se a extensão das interações na população pediátrica. As interações acima mencionadas para os adultos e as precauções na secção 4.4 devem ser tidas em consideração para a população pediátrica.

Interações medicamentosas

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

Medicamentos administrados concomitantemente e regime posológico	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Razão da AUC ^{&}	Recomendações clínicas [#]
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 dias	10 mg OD durante 7 dias	8,3	A administração concomitante de medicamentos que contêm glecaprevir ou pibrentasvir é

			contraindicada (ver secção 4.3).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 dias (do 14º ao 21º dia)	40 mg no 1º dia, 10 mg no 20º dia	9,4	Nos casos em que a administração concomitante com a atorvastatina é necessária, não exceder os 10 mg por dia de atorvastatina. Recomenda-se a monitorização clínica destes doentes.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 dias	20 mg SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/dia, dose fixa	10 mg OD durante 28 dias	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dias	20 mg OD durante 4 dias	5,9	Nos casos onde é necessária a administração concomitante com atorvastatina, recomenda-se uma dose de manutenção de atorvastatina mais baixa. Nas doses de atorvastatina superiores a 20 mg, recomenda-se a monitorização clínica destes doentes.
Clarithromicina 500 mg BID, 9 dias	80 mg OD durante 8 dias	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID do dia 5-7, aumentando para 400 mg BID no dia 8), dias 4-18, 30 min depois da dose de atorvastatina	40 mg OD durante 4 dias	3,9	Nos casos onde é necessária a administração concomitante com atorvastatina, recomenda-se uma dose de manutenção de 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	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 dias	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dias	10 mg OD durante 4 dias	2,5	

Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dias	10 mg OD durante 4 dias	2,3	
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 dias	10 mg SD	1,95	A dose de atorvastatina não deve exceder uma dose diária de 20 mg durante a administração concomitante com medicamentos que contêm elbasvir ou grazoprevir.
Letemovir 480 mg OD, 10 dias	20 mg SD	3,29	A dose de atorvastatina não deve exceder uma dose diária de 20 mg durante a administração concomitante com medicamentos que contêm letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dias	10 mg OD durante 28 dias	1,74	Sem recomendações específicas.
Sumo de Toranja, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	Não se recomenda a toma concomitante de grande quantidade de sumo de toranja e atorvastatina.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dias	40 mg, SD	1,51	No início do tratamento ou após ajuste posológico de diltiazem, recomenda-se uma adequada monitorização clínica dos doentes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 dias	10 mg, SD	1,33	Recomenda-se uma dose máxima mais baixa e a monitorização clínica destes doentes.
Amlodipina 10 mg, dose única	80 mg, SD	1,18	Sem recomendações específicas.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg OD durante 2 semanas	1,00	Sem recomendações específicas.
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg OD durante 8 semanas	0,74**	Sem recomendações específicas.

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

& Representa a razão de tratamentos (medicamento administrado concomitantemente com atorvastatina versus atorvastatina isoladamente).

Ver secções 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 ativo orto-hidroxi. Grandes quantidades de sumo de toranja (mais de 1,2 l por dia durante 5 dias) aumentaram a AUC da atorvastatina em 2,5 vezes e a AUC dos ativos (atorvastatina e metabolitos) dos inibidores da HMG-CoA redutase em 1,3 vezes.

** Razão baseada numa amostra única obtida entre 8 a 16 horas após a administração da dose.

OD = uma vez ao dia; SD = dose única; BID = duas vezes ao dia; TID = três 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)	Razão da AUC ^{&}	Recomendações clínicas
80 mg OD durante 10 dias	Digoxina 0,25 mg OD, 20 dias	1,15	Doentes a tomar digoxina devem ser adequadamente monitorizados.
40 mg OD durante 22 dias	Contracetivo oral, OD, 2 meses - noretindrona 1 mg - etinilestradiol 35 µg	1,28 1,19	Sem recomendações específicas.
80 mg OD durante 15 dias	* Fenazona, 600 mg SD	1,03	Sem recomendações específicas.
10 mg SD	Tripanavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dias	1,08	Sem recomendações específicas.
10 mg OD durante 4 dias	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dias	0,73	Sem recomendações específicas.
10 mg OD durante 4 dias	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dias	0,99	Sem recomendações específicas.

[&] Representa a razão de tratamentos (medicamento administrado concomitantemente com atorvastatina versus atorvastatina isoladamente).

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

Gravidez

Zarator está contraindicado 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 intrauterina aos inibidores da redutase da HMG-CoA. 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 biossíntese do colesterol. A aterosclerose é um processo crónico e a suspensão temporária de fármacos hipolipemiantes durante a gravidez, deverá ter um baixo impacto no risco a longo prazo associado à hipercolesterolemia primária.

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

Amamentação

Desconhece-se se a atorvastatina ou os seus metabolitos são excretados no leite. No rato, as concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos ativos são similares às detetadas no leite (ver secção 5.3). Devido ao potencial de reações adversas graves, as mulheres a tomarem Zarator não devem amamentar os seus bebés (ver secção 4.3). A atorvastatina está contraindicada 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 Zarator sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Na base de dados dos ensaios clínicos com atorvastatina controlados por placebo, dos 16.066 doentes (8755 com Zarator vs. 7311 com placebo) tratados durante um período médio de 53 semanas, 5,2% dos doentes com atorvastatina suspendeu o tratamento devido a reações 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 Zarator.

As frequências estimadas das reações 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 ($< 1/10000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Infeções e infestações

Frequentes: nasofaringite.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Raros: trombocitopenia.

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: reações alérgicas.

Muito raros: anafilaxia.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: hiperglicemia.

Pouco frequentes: hipoglicemia, aumento de peso, anorexia.

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: pesadelos, insónias.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: cefaleias.

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

Raros: neuropatia periférica.

Afeções oculares

Pouco frequentes: visão turva.

Raros: distúrbios visuais.

Afeções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: acufenos.

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.

Afeções hepatobiliares

Pouco frequentes: hepatite.

Raros: colestase.

Muito raros: insuficiência hepática.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

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

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

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: mialgia, artralgia, dor nas extremidades, espasmos musculares, tumefação articular, dorsalgia.

Pouco frequentes: dor cervical, fadiga muscular.

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

Muito raros: Síndrome do tipo Lupus.

Desconhecido: miopatia necrosante imunomediada (ver secção 4.4).

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 redutase da HMG-CoA, registaram-se aumentos das transaminases séricas em doentes medicados com Zarator. Estas alterações foram geralmente, ligeiras, transitórias e não obrigaram à interrupção do tratamento. Em 0,8% dos doentes tratados com Zarator, 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 Zarator, similarmente a outros inibidores da redutase da HMG-CoA em ensaios clínicos. Observaram-se níveis superiores a 10 vezes o limite máximo normal em 0,4% dos doentes tratados com Zarator (ver secção 4.4).

População pediátrica

Os doentes pediátricos com idade entre os 10 e 17 anos de idade tratados com atorvastatina apresentaram um perfil de acontecimentos adversos de um modo geral semelhante ao dos doentes tratados com placebo. Os acontecimentos adversos observados mais frequentemente em ambos os grupos, independentemente da avaliação de causalidade, foram infeções. Não foram observados efeitos clinicamente significativos no crescimento e na maturação sexual num estudo com duração de 3 anos e com base na avaliação do crescimento e maturação global, avaliação do estadió de Tanner e na avaliação do peso e altura. Os perfis de segurança e tolerabilidade em doentes pediátricos foram semelhantes ao perfil de segurança conhecido da atorvastatina em doentes adultos.

A base de dados de segurança clínica inclui dados de segurança de 520 doentes pediátricos que receberam atorvastatina, entre os quais 7 doentes com idade inferior a 6 anos, 121 doentes no intervalo dos 6 aos 9 anos de idade, e 392 doentes com idades compreendidas entre os 10 e os 17 anos. Com base nos dados disponíveis, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças são semelhantes aos dos adultos.

Foram notificados os seguintes acontecimentos adversos com algumas estatinas:

- Disfunção sexual
- Depressão
- Casos esporádicos de doença pulmonar intersticial, especialmente com terapêutica de longa duração (ver secção 4.4)
- Diabetes mellitus: a frequência dependerá da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia em jejum $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos aumentados, história de hipertensão).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.7 – Aparelho cardiovascular. Antidislipidémicos. Estatinas.

Código ATC: C10AA05

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

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

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

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 ultrassonografia intravascular (IVUS) durante a angiografia, em doentes com doença coronária. Neste ensaio clínico controlado, aleatorizado, em dupla ocultação e multicêntrico, a técnica IVUS foi realizada para determinar os valores basais e aos 18 meses, em 502 doentes. No grupo da atorvastatina (n=253), não ocorreu progressão da aterosclerose.

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

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

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

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

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

Síndrome coronária aguda

No estudo MIRACL, o efeito de 80 mg de atorvastatina foi avaliado em 3086 doentes (atorvastatina n=1538; placebo n=1548) com síndrome coronária aguda (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 isquemia do miocárdio requerendo hospitalização, o que indica uma redução do risco de 16% (p=0,048). Este resultado foi devido principalmente a uma redução de 26% (p=0,018) na re-hospitalização por angina de peito com evidência de isquemia 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 fatores de risco cardiovascular pré-definidos: sexo masculino, idade ≥ 55 anos, hábitos tabágicos, diabetes, história de doença cardíaca coronária (DCC) num familiar em 1º grau, CT:C-HDL > 6 , doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, acontecimento 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-hipertensora (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 (%)	Valor de p
DCC 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.

DCC= doença cardíaca 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 foram numericamente superiores 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-hipertensora 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 $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) e de TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Adicionalmente, todos os doentes apresentavam pelo menos 1 dos seguintes fatores de risco: hipertensão, hábitos tabágicos, retinopatia, microalbuminúria ou macroalbuminúria.

Os doentes foram tratados com 10 mg de atorvastatina por dia ($n=1428$) 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 (%)	Valor de p
Eventos cardiovasculares major [EAM fatal e não fatal, EM silencioso, morte por DCC 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; DCC = doença cardíaca coronária; EM = enfarte do miocárdio; PTCA = angioplastia coronária transluminal percutânea.

Não foi evidenciada a ocorrência de uma diferença no efeito do tratamento derivada do gênero 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 isquêmico 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 fatores basais) em comparação com o placebo. A mortalidade total (por todas as causas) foi de 9,1% (216/2365) para a atorvastatina e 8,9% (211/2366) para o placebo.

Numa análise subsequente, a atorvastatina 80 mg reduziu a incidência de acidente vascular cerebral isquêmico (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 isquêmico foi similar (3/45 para a atorvastatina vs. 2/48 para o placebo; HR 1,64; 95% IC, 0,27-9,82).
- Para os doentes que participaram no estudo, com antecedentes de enfarte lacunar (20/708 para a atorvastatina vs. 4/701 para o placebo; HR 4,99; 95% IC, 1,71-14,61), o risco de acidente vascular cerebral hemorrágico foi aumentado. No entanto, para estes doentes, o risco de acidente vascular cerebral isquêmico foi reduzido (79/708 para a atorvastatina vs. 102/701 para o placebo; HR 0,76; 95% IC, 0,57-1,02). É possível que nos doentes a tomar atorvastatina 80 mg/dia com antecedentes de enfarte lacunar, o risco total de ocorrência de acidente vascular cerebral esteja aumentado.

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

População pediátrica

Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica em Doentes Pediátricos dos 6-17 anos de idade

Um estudo aberto, de 8 semanas, para avaliar a farmacocinética, a farmacodinâmica, a segurança e tolerabilidade da atorvastatina, foi realizado em crianças e adolescentes com confirmação genética de hipercolesterolemia familiar heterozigótica e um nível basal de C-LDL ≥ 4 mmol/l. Estiveram envolvidas um total de 39 crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os

6 e os 17 anos. A coorte A incluiu 15 crianças, com idades entre os 6 e os 12 anos e no estadió de Tanner 1. A coorte B incluiu 24 crianças, entre os 10 e os 17 anos de idade e no estadió de Tanner ≥ 2 .

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

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

Num segundo estudo aberto de braço único, foram incluídas 271 crianças do sexo masculino e feminino com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH), com idades entre os 6 e 15 anos de idade e tratadas com atorvastatina durante até 3 anos. A inclusão no estudo requereu a confirmação da existência de HeFH e de um nível basal de C-LDL ≥ 4 mmol/l (aproximadamente 152 mg/dl). O estudo incluiu 139 crianças no estadió de desenvolvimento Tanner 1 (de um modo geral variando entre os 6 e 10 anos de idade). Nas crianças com idade inferior a 10 anos, a dose de atorvastatina (uma vez por dia) foi iniciada com 5 mg (comprimido para mastigar). Nas crianças com idade igual ou superior a 10 anos, a dose foi iniciada com 10 mg de atorvastatina (uma vez por dia). Todas as crianças poderiam ver a dose aumentada de modo a alcançar um nível de C-LDL $< 3,35$ mmol/l. A dose média ponderada para crianças com idade entre 6 e 9 anos foi 19,6 mg e dose média ponderada para crianças com idade igual ou superior a 10 anos foi 23,9 mg.

O nível basal médio (+/- DP) de C-LDL foi 6,12 (1,26) mmol/l, ou seja, aproximadamente 233 (48) mg/dl. Ver os resultados finais abaixo na tabela 3.

Os dados foram consistentes com a ausência de efeitos do medicamento em todos os parâmetros de crescimento e desenvolvimento (i.e., altura, peso, IMC, estadió de Tanner, avaliação do investigador relativamente ao desenvolvimento e maturação global) em indivíduos em idade pediátrica e adolescentes com HeFH tratados com atorvastatina durante os 3 anos do estudo. Não foi identificado qualquer efeito do medicamento avaliado pelo investigador relativamente à altura, peso, IMC por idade ou sexo em cada consulta.

Tabela 3: Efeitos da atorvastatina na redução dos lípidos em adolescentes do sexo masculino e feminino com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (mmol/l)						
Ponto temporal	N	CT (D.P.)	C-LDL (D.P.)	C-HDL (D.P.)	TG (D.P.)	Apo B (D.P.)#
Basal	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Mês 30	206	4,95 (0,77)*	3,25(0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Mês 36/FdT	240	5,12(0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

CT = colesterol total; C-LDL = colesterol lipoproteico de baixa densidade; C-HDL = colesterol lipoproteico de alta densidade; TG = triglicerídeos; Apo B = apolipoproteína B; “Mês 36/FdT” incluiu os dados da consulta final de todos os indivíduos que concluíram a participação antes dos 36 meses

agendados assim como todos os dados de 36 meses dos indivíduos que concluíram a participação de 36 meses; “*” = N do Mês 30 para este parâmetro foi 207; “***” = N basal para este parâmetro foi 270; “***” = N do Mês 36/FdT para este parâmetro foi 243; “#” =g/l para a Apo B.

Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica em Doentes Pediátricos dos 10-17 anos de idade

Num estudo em dupla ocultação, controlado por placebo seguido de uma fase aberta, 187 rapazes e raparigas pós menarca com idades compreendidas entre os 10 e os 17 anos de idade (idade média 14,1 anos) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HF) ou hipercolesterolemia grave, foram aleatorizados para atorvastatina (n=140) ou placebo (n=47) durante 26 semanas e posteriormente todos receberam atorvastatina durante 26 semanas. A dosagem de atorvastatina (uma vez por dia) foi de 10 mg durante as primeiras quatro semanas e foi titulada até 20 mg se o nível de C-LDL > 3,36 mmol/l. A atorvastatina diminuiu significativamente os valores plasmáticos do colesterol total, C-LDL, triglicéridos e apolipoproteína B durante as 26 semanas da fase em dupla ocultação. O valor médio de C-LDL alcançado foi de 3,38 mmol/l (intervalo: 1,81-6,26 mmol/l) no grupo da atorvastatina comparado com 5,91 mmol/l (intervalo: 3,93-9,96 mmol/l) no grupo placebo, durante as 26 semanas da fase em dupla ocultação.

Um estudo pediátrico adicional de atorvastatina versus colestipol em doentes com hipercolesterolemia e idades compreendidas entre os 10 e os 18 anos demonstraram que a atorvastatina (n=25) causou uma diminuição significativa no C-LDL à semana 26 (p <0,05) comparado com o colestipol (n=31).

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

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

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigatoriedade de submissão dos resultados dos estudos com atorvastatina em crianças entre os 0 e menos de 6 anos de idade, no tratamento da hipercolesterolemia heterozigótica e em crianças entre os 0 e menos de 18 anos de idade no tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica, hipercolesterolemia combinada (mista), hipercolesterolemia primária e na prevenção de acontecimentos cardiovasculares (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

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 atividade de inibição da redutase da HMG-CoA 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 $\geq 98\%$.

Biotransformação

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

Eliminação

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

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

Populações especiais

Idosos

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

População pediátrica

Num estudo aberto, de 8 semanas, estadió de Tanner 1 (n=15) e estadió de Tanner ≥ 2 (n=24), doentes pediátricos (entre os 6-17 anos de idade) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica e nível basal de C-LDL $\geq 4\text{mmol/l}$ foram tratados com 5 ou 10 mg de comprimidos para mastigar ou 10 ou 20 mg de comprimidos revestidos por película de atorvastatina uma vez ao dia, respetivamente. O peso corporal foi a única covariável significativa no modelo farmacocinético da população de atorvastatina. A depuração oral aparente da atorvastatina em indivíduos pediátricos parece ser similar à dos adultos quando comparada numa escala alométrica de peso corporal. Foram observadas diminuições consistentes de C-LDL e Colesterol Total durante o intervalo de exposição à atorvastatina e o-hidroxiatorvastatina.

Género

As concentrações de atorvastatina e dos seus metabolitos ativos nas mulheres são diferentes das registadas nos homens (mulheres: cerca de 20% mais elevadas para C_{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.

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

As concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos ativos aumentam acentuadamente (cerca de 16 vezes na C_{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 redutase da HMG-CoA, incluindo a atorvastatina, envolve o transportador OATP1B1. Em doentes com polimorfismo do SLCO1B1, existe um risco acrescido de exposição à atorvastatina, que pode levar a um aumento do risco de rabdomiólise (ver secção 4.4). Polimorfismo no gene que codifica o OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) está associado a um aumento de exposição (AUC) à atorvastatina 2,4 vezes superior ao dos indivíduos sem esta variante do genótipo (c.521TT). Nestes doentes geneticamente comprometidos também é possível uma insuficiente captação hepática da atorvastatina. São desconhecidas as possíveis consequências sobre a eficácia.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O potencial mutagénico ou clastogénico da atorvastatina foi negativo em 4 testes in vitro e em 1 ensaio in vivo. A atorvastatina não demonstrou ser carcinogénica em ratos, mas doses mais elevadas em ratinhos (resultando em 6 a 11 vezes a AUC_{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 redutase da HMG-CoA podem afetar o desenvolvimento de embriões e fetos. Em ratos, coelhos e cães, a atorvastatina não teve efeito na fertilidade e não demonstrou ser teratogénica, no entanto, quando administrada em doses tóxicas à figura materna, foi observada toxicidade fetal em ratos e coelhos. Durante a exposição da figura materna a altas doses de atorvastatina, o desenvolvimento das crias dos ratos foi atrasado e a sobrevivência pós-natal diminuída. Nos ratos, existe evidência de transferência placentária. Nos ratos, as concentrações plasmáticas de atorvastatina são similares às do leite. Não se conhece se a atorvastatina ou os seus metabolitos são excretados no leite materno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Carbonato de cálcio

Celulose microcristalina

Croscarmelose sódica

Polissorbato 80

Estearato de magnésio

Hidroxipropilcelulose

Amido pré-gelificado (milho)

Manitol (E 421)

Aspartamo (E 951)

Sucralose (E 955)

Aroma de uva (maltodextrina, concentrado de sumo de uva, goma de acácia, concentrado de sumo de ananás, ácido cítrico, aromatizante natural)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos (comprimidos para mastigar de 5 mg e 40 mg)

3 anos (comprimidos para mastigar de 10 mg e 20 mg)

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de blister contendo 30 comprimidos para mastigar.

Os blisters consistem em fitas contendedoras de poliamida/folha de alumínio/ cloreto de polivinilo e uma proteção termo selada de folha de alumínio/vinilo/acrílico.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Países Baixos

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

N.º de registo: 5319504 – 30 comprimidos para mastigar, 5 mg, blister

N.º de registo: 5319512 – 30 comprimidos para mastigar, 10 mg, blister

N.º de registo: 5319520 – 30 comprimidos para mastigar, 20 mg, blister

N.º de registo: 5319538 – 30 comprimidos para mastigar, 40 mg, blister

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

Data da primeira autorização: 2 de agosto de 2010

Data da última renovação: 11 de setembro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1 de julho de 2021