IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Lipistat

atorvastatina cálcica

Forma farmacêutica e apresentações:
Lipistat 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg em embalagens contendo 20, 30, 40, 60, 90* ou 100** comprimidos revestidos.
*Embalagem Hospitalar
**Embalagem Fracionável

USO ADULTO E PEDIÁTRICO* ACIMA DE 10 ANOS
USO ORAL
*** Para as concentrações de 10 e 20 mg.**

Composição:
Cada comprimido revestido de **Lipistat** 10 mg contém:
atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica) ..... 10 mg
excipiente* q.s.p. ..... 1 com. rev.

Cada comprimido revestido de **Lipistat** 20 mg contém:
atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica) ..... 20 mg
excipiente* q.s.p. ..... 1 com. rev.

Cada comprimido revestido de **Lipistat** 40 mg contém:
atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica) ..... 40 mg
excipiente* q.s.p. ..... 1 com. rev.

Cada comprimido revestido de **Lipistat** 80 mg contém:
atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica) ..... 80 mg
excipiente* q.s.p. ..... 1 com. rev.

* celulose microcristalina, lactose monoidratada, crospovidona, dióxido de silício, butilidroxitolueno, estearil fumarato de sódio, hipromelose, macrogol, álcool polivinílico, dióxido de titânio, talco, lecitina de soja, goma xantana, álcool etílico e água purificada.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Ação esperada do medicamento: Lipistat é indicado como adjunto à dieta para o tratamento de pacientes com níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B e triglicérides, para aumentar os níveis de HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária ou hiperlipidemia combinada (mista), níveis elevados de triglicérides séricos e para pacientes com disbetalipoproteinemia, que não respondem de forma adequada à dieta. **Lipistat** também é indicado para a redução do colesterol total e do LDL-colesterol em pacientes com **hipercolesterolemia familiar homozigótica**, quando a resposta à dieta e outras medidas não-farmacológicas forem inadequadas.
Lipistat é indicado na prevenção secundária (prevenção de recorrência de eventos cardiovasculares) após síndrome coronária aguda. **Lipistat** também é indicado na prevenção de complicações cardiovasculares em pacientes sem evidência clínica de doença cardiovascular e com ou sem dislipidemia, mas que possuem múltiplos fatores de risco associados, como tabagismo, hipertensão, diabetes, HDL-colesterol baixo ou história familiar de doença cardíaca precoce.
Lipistat também é indicado como um adjuvante à dieta de redução dos níveis de colesterol total, LDL-colesterol e apolipoproteína B em meninas pós-menarca e meninos entre 10 e 17 anos, com hipercolesterolemia familiar heterozigótica.

Cuidados de armazenamento: manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.
Prazo de validade: O número de lote e as datas de fabricação e validade estão impressos no cartucho de medicamento. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Gravidez e lactação: Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez durante ou após o tratamento com **Lipistat.** Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Cuidados de Administração: Lipistat pode ser administrado a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos.
Siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
É muito importante informar ao seu médico caso esteja utilizando outros medicamentos antes do início ou durante o tratamento com **Lipistat.**

Reações adversas: Informe ao seu médico o aparecimento de qualquer reação desagradável durante o tratamento com **Lipistat**, tais como: constipação, gases (flatulência), indigestão gástrica (dispepsia), dor abdominal, dor de cabeça, náuseas, dor muscular (mialgia), fraqueza (astenia), tontura e insônia (vide "Reações Adversas"). Informe imediatamente ao seu médico a ocorrência inexplicável de dor muscular, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular de origem indeterminada, principalmente se acompanhadas de mal-estar ou febre.
Pacientes com derrame hemorrágico prévio parecem apresentar um risco maior para ter este evento novamente. Informe imediatamente seu médico se você já apresentou derrame hemorrágico antes ou durante o tratamento com **Lipistat** (vide "Advertências e Precauções").

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Lipistat deve ser utilizado com precaução, seguindo as determinações do médico, em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou apresentam histórico de doença hepática.

Contraindicações e precauções: Lipistat é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula; doença hepática ativa ou elevações persistentes inexplicadas de determinadas enzimas hepáticas (transaminases), excedendo em 3 vezes o limite superior da normalidade. Também é contraindicado durante a gravidez ou lactação, a adolescentes e a mulheres em idade fértil que não estejam utilizando medidas contraceptivas eficazes.
Não deve ser usado durante a gravidez e lactação.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS
Propriedades Farmacodinâmicas
Mecanismo de Ação
A atorvastatina, um agente hipolipemiante, é um inibidor seletivo e competitivo da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, a enzima limitante responsável pela conversão da HMG-CoA a mevalonato, um precursor dos esteróis, inclusive do colesterol.
Em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica e heterozigótica, formas não familiares de hipercolesterolemia e dislipidemia mista, a atorvastatina reduz o CT (colesterol total), LDL-colesterol (lipoproteína de baixa densidade) e apolipoproteína-B (apolipoproteína B). A atorvastatina também reduz o VLDL- colesterol (lipoproteínas de densidade muito baixa) e os triglicérides e produz aumentos variáveis no HDL- colesterol (lipoproteínas de alta densidade).
A atorvastatina diminui os níveis plasmáticos de colesterol e lipoproteínas através da inibição da HMG-CoA redutase e da síntese de colesterol no fígado, e aumenta o número de receptores de LDL hepáticos na superfície da célula, aumentando a absorção e o catabolismo do LDL.
A atorvastatina reduz a produção e o número de partículas de LDL. Produz um aumento marcante e prolongado na atividade do receptor de LDL, além da promover uma alteração benéfica na qualidade das partículas de LDL circulantes. O fármaco é eficaz na redução de LDL em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, uma população que não responde normalmente à medicação de redução lipídica.
A atorvastatina e alguns de seus metabólitos são farmacologicamente ativos em humanos.
O principal sítio de ação da atorvastatina é o fígado, que é o principal local de síntese de colesterol e clearance de LDL. A redução no LDL- colesterol está mais relacionada à dose do medicamento do que à concentração sistêmica do fármaco. A individualização da dose de medicamento deve ser baseada na resposta terapêutica (vide "Posologia").
Em um estudo dose-resposta, a atorvastatina (10 – 80 mg) demonstrou reduzir as concentrações de CT (30% – 46%), LDL- colesterol (41% – 61%), apolipoproteína-B (34% – 50%) e triglicérides (14% – 33%). Estes resultados são compatíveis em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, formas não-familiares de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mista, incluindo pacientes com diabetes mellito não insulino-dependentes.
Em pacientes com hipertrigliceridemia isolada, a atorvastatina reduz o colesterol total, o LDL-colesterol, o VLDL-colesterol, a apolipoproteína-B, triglicérides e não-HDL-colesterol, e aumenta o HDL-colesterol. Em pacientes com disbetalipoproteinemia, reduz a IDL-colesterol (lipoproteína de densidade intermediária-colesterol).
Em pacientes com hiperlipoproteinemia de Fredrickson tipos IIa e IIb, reunidos em 24 estudos controlados, o aumento percentual médio a partir do valor basal no HDL- colesterol para atorvastatina (10 – 80 mg) foi de 5,1 – 8,7% de maneira não relacionada à dose. Além disso, a análise destes dados demonstrou uma redução significativa relacionada à dose nas proporções de CT/HDL-colesterol e LDL-colesterol/HDL-colesterol, variando de -26 para -44% e -37 para -55%, respectivamente.
Aterosclerose
No estudo de Reversão da Aterosclerose com Terapia Hipolipemiante Intensiva (REVERSAL), o efeito da atorvastatina 80 mg e da pravastatina 40 mg na aterosclerose coronária foi avaliado pelo ultra-som intravascular (USIV), durante a angiografia, em pacientes com doença arterial coronariana. Neste estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado, o USIV foi realizado em 502 pacientes no período basal e após 18 meses. No grupo tratado com a atorvastatina (n=253), a mudança média percentual observada no volume total do ateroma (critério principal do estudo), quando comparado ao período basal, foi -0,4% (p=0,99) e, +2,7% (p=0,001) no grupo da pravastatina (n = 249).
Quando comparados aos da pravastatina, os efeitos da atorvastatina foram estatisticamente significantes (p=0,02).
No grupo da atorvastatina, o LDL-colesterol foi reduzido para uma média de 78,9 mg/dL ± 30 quando comparado ao período basal (cujo valor foi de 150 mg/dL ± 28), e no grupo da pravastatina o LDL-colesterol foi reduzido para uma média de 110 mg/dL ± 28 quando comparado ao período basal (cujo valor foi de 150 mg/dL ± 26, p < 0,0001).
O perfil de segurança e tolerabilidade dos 2 grupos de tratamento foram comparáveis.
AVC recorrente
No estudo de Prevenção do AVC pela Redução Agressiva nos Níveis de Colesterol (SPARCL – *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), os efeitos da atorvastatina 80 mg diários ou placebo sobre o AVC fatal e não-fatal foram avaliados em 4731 pacientes que apresentavam AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) dentro do período de 6 meses e sem histórico de doença arterial coronária (DAC). O LDL-colesterol médio foi de 73 mg/dL (1,9 mmol/L) durante o tratamento com atorvastatina e 129 mg/dL (3,3 mmol/L) durante o tratamento com placebo. O acompanhamento médio foi de 4,9 anos.
A atorvastatina 80 mg reduziu o risco de *endpoint* primário de AVC fatal e não-fatal em 15% (HR 0,85; IC 95%, 0,72-1,00; p=0,05 ou 0,84; IC 95%; 0,71-0,99; p=0,03 após ajuste para fatores basais) comparado com o placebo. A atorvastatina 80 mg reduziu significativamente o risco de eventos coronarianos principais (HR 0,67; IC 95% 0,51-0,88; p=0,009), qualquer evento de DAC (HR 0,60; IC 95%, 0,48-0,74; p<0,001), e procedimentos de revascularização (HR 0,57; IC 95%, 0,44-0,74; p<0,001).
Em uma análise post-hoc, a atorvastatina 80 mg reduziu a incidência de AVC isquêmico (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, p=0,01) e aumentou a incidência de AVC hemorrágico (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, p=0,02) comparado ao placebo. A incidência de AVC hemorrágico fatal foi similar entre os grupos (17 de atorvastatina vs. 18 de placebo). A redução do risco de eventos cardiovasculares com atorvastatina 80 mg foi demonstrada em todos os grupos de pacientes exceto nos pacientes que entraram no estudo com AVC hemorrágico e apresentavam AVC hemorrágico recorrente (7 de atorvastatina vs. 2 de placebo), onde o número de eventos foi muito pequeno para discernir risco e benefício.
Em pacientes tratados com atorvastatina 80 mg houve poucos casos de AVC de qualquer tipo (265 de atorvastatina vs. 311 de placebo) e poucos eventos de DAC (123 de atorvastatina vs. 204 de placebo). A mortalidade total foi similar nos grupos de tratamento (216 de atorvastatina vs. 211 de placebo). A incidência total de eventos adversos e eventos adversos sérios foi similar entre os grupos de tratamento.
Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica em Pacientes Pediátricos
Em um estudo clínico duplo-cego, placebo-controlado, seguido de uma fase aberta, com 187 meninas pós-menarca e meninos, com idades variando entre 10 e 17 anos (média de idade de 14,1 anos), com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou hipercolesterolemia grave, foram randomizados para atorvastatina 10 mg (podendo ser aumentada até 20 mg) (n=140) ou placebo (n=47) durante 26 semanas. Após esse período todos receberam atorvastatina durante 26 semanas. Os critérios para inclusão no estudo foram: um valor basal de LDL-colesterol ≥ 190 mg/dL ou; um valor basal de LDL-colesterol ≥ 160 mg/dL e histórico familiar positivo de hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou doença cardiovascular prematura documentada em parentes de primeiro ou segundo grau. A atorvastatina diminuiu significantemente os níveis plasmáticos de colesterol total, LDL-colesterol, triglicérides e apolipoproteína-B durante as 26 semanas da fase duplo-cega.
Mudança percentual média desde o valor basal ao endpoint na população com intenção de tratamento - meninos e meninas adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou hipercolesterolemia grave (placebo n=47 vs atorvastatina n=140): CT = - 1,5% vs -31,4%, LDL-colesterol = -0,4% vs -39,8%, HDL-C = -1,8% vs 2,6%, Triglicérides = 1,0% vs -12,0%, Apolipoproteína-B 0,7%vs -34,0%.
O valor médio de LDL-colesterol alcançado foi de 130,7 mg/dL (variando entre 70,0 e 242,0 mg/dL) no grupo da atorvastatina em comparação a 228,5 mg/dL (variando entre 152,0 e 385,0 mg/dL no grupo placebo durante as 26 semanas da fase duplo-cega).
Nesse estudo controlado limitado não foi observado qualquer efeito no crescimento ou maturação sexual em meninos ou alteração na duração no ciclo menstrual em meninas. A atorvastatina não foi avaliada em estudos clínicos controlados envolvendo pacientes pré-púberes ou pacientes menores de 10 anos de idade. A segurança e eficácia das doses superiores a 20 mg não foram avaliadas em estudos controlados realizados com crianças. A eficácia de longo prazo da terapia com atorvastatina durante a infância para a redução da morbidade e mortalidade na idade adulta não foi estabelecida.
Hipercolesterolemia (familiar heterozigótica e não-familiar) e Dislipidemia Mista
(Fredrickson tipos IIa e IIb)
A atorvastatina reduz o colesterol total, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, apolipoproteína-B, triglicérides e aumenta o HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia e dislipidemia mista. A resposta terapêutica é observada dentro de duas semanas, e a resposta máxima ocorre normalmente em quatro semanas, mantendo-se durante a terapia.
A atorvastatina é eficaz em uma grande variedade de pacientes com hipercolesterolemia, em pacientes com ou sem hipertrigliceridemia, em pessoas de ambos os sexos e idosos. Os estudos em pacientes pediátricos foram limitados a pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.
Em dois estudos multicêntricos, placebo-controlados, dose-resposta, em pacientes com hipercolesterolemia, a atorvastatina foi administrada uma vez ao dia por 6 semanas, reduzindo significativamente o colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B e triglicérides. (vide tabela 2)

Tabela 2 – Dose-resposta em pacientes com hipercolesterolemia primária (alteração percentual média a partir do valor basal)*

Dose	N	Colesterol-Total	L D L - colesterol	Apolipopro-teína B	Triglicérides	H D L - colesterol	Não HDL-colesterol/ HDL-colesterol
Placebo	21	4	4	3	10	-3	7
10	22	-29	-38	-32	-19	6	-34
20	20	-33	-43	-35	-26	9	-41
40	21	-37	-50	-42	-29	6	-45
80	23	-45	-60	-50	-37	5	-53

*** Os resultados foram agrupados a partir de 2 estudos dose-resposta.**
Em pacientes com hiperlipoproteinemia de Fredrickson tipos IIa e IIb, agrupados a partir de 24 estudos clínicos controlados, as mudanças percentuais médias (25º e 75º percentil) do valor basal de HDL-colesterol para atorvastatina 10, 20, 40 e 80 mg foram 5,4 (variando entre -1,4 e 14,0); 8,7 (variando entre 0 e 17); 7,8 (variando entre 0 e 16) e 5,1 (variando entre -2,7 e 15), respectivamente. Adicionalmente, as análises dos dados demonstraram um decréscimo consistente e significante no CT, LDL-colesterol, triglicérides, razão colesterol total/HDL-colesterol e LDL-colesterol/HDL-colesterol.
Em três estudos multicêntricos, duplo-cegos, em pacientes com hipercolesterolemia, a atorvastatina foi comparada com outros inibidores da HMG-CoA redutase. Após a randomização, os pacientes receberam doses diárias de 10 mg de atorvastatina, durante 16 semanas ou doses fixas do agente comparativo (vide tabela3).

Tabela 3 – Mudança percantual média do valor basal até o endpoint (estudo duplo-cego, randomizado comparativo)

Tratamento (dose diária)	N	Colesterol-Total	LDL-colesterol	Apolipo-proteína B	Triglicérides	HDL-colesterol	Razão entre Não HDL-colesterol/ HDL-colesterol
Estudo I							
atorvastatina 10 mg	707	-27[a]	-38[a]	-28[a]	-17[a]	7	-37[a]
lovastatina 20 mg	191	-19	-27	-20	-6	7	-28
95% IC para Dif.[1]		-9,2; -6,5	-10,7; -7,1	-10,0; -6,5	-15,2; -7,1	-1,7; 2,0	-11,1; -7,1
Estudo II							
atorvastatina 10 mg	888	-35[b]	-35[b]	-37	-17[b]	6	-39[b]
pravastatina 20 mg	77	-17	-23	-17	-9	8	-28
95% IC para Dif.[1]		-10,6; -6,1	-14,6; -8,2	-13,4; -7,4	-14,1; -0,7	-4,9; 1,6	-11,5; -4,1
Estudo III							
atorvastatina 10 mg	132	-29[c]	-37[c]	-34[c]	-23[c]	7	-39[c]
sinvastatina 10 mg	45	-24	-30	-30	-16	7	-33
95% IC para Dif.[1]		-8,7; -2,7	-10,1; -2,6	-8,0; -1,1	-15,1; -0,7	-4,3; 3,9	-9,6; -1,9

[1] O valor negativo para o intervalo de confiança (IC) de 95% pela diferença entre os tratamentos favorece a atorvastatina em todos os itens, com exceção do valor de HDL-colesterol, para qual o valor positivo favorece a atorvastatina. Se o intervalo não incluir zero, isto significa uma diferença estatisticamente significativa.
a Significativamente diferente da lovastatina, ANCOVA p ≤ 0,05
b Significativamente diferente da pravastatina, ANCOVA p ≤ 0,05
c Significativamente diferente da sinvastatina, ANCOVA p ≤ 0,05

Hipertrigliceridemia (Fredrickson tipo IV)
A resposta à utilização de atorvastatina em 64 pacientes com hipertrigliceridemia isolada tratados em vários estudos clínicos está na tabela 4. Para os pacientes tratados com atorvastatina, o valor basal médio (min; máx) de triglicérides foi de 565 (variando entre 267 e 1502).

Tabela 4 – Pacientes com níveis elevados de triglicérides; alterações percentuais médias (mín., máx.) a partir do valor basal

	Placebo	atorvastatina 10 mg	atorvastatina 20 mg	atorvastatina 80 mg
	(N=12)	(N=37)	(N=13)	(N=14)
Triglicérides	-12,4 (-36,8; 82,7)	-41,0 (-76,2; 49,4)	-38,7 (-62,7; 29,5)	-51,8 (-62,8; 41,3)
Colesterol Total	-2,3 (-15,9; 24,4)	-28,2 (-44,9; -6,8)	-34,8 (-49,6; -16,2)	-44,4 (-63,5; -3,8)
LDL-Colesterol	3,6 (-31,3; 31,6)	-26,5 (-57,7; 9,8)	-30,4 (-53,9; 0,3)	-40,5 (-60,6; -13,8)
HDL-Colesterol	3,8 (-18,6; 13,4)	13,8 (-9,7; 61,5)	11,0 (-3,2; 25,2)	7,5 (-10,6; 37,2)
VLDL-Colesterol	+1,0 (-31,9; 53,2)	-48,8 (-86,8; 57,3)	-44,8 (-62,2; -10,8)	-62,0 (-88,2; 37,6)
Não HDL-Colesterol	-2,8 (-17,6; 30,0)	-33,0 (-52,1; -13,3)	-42,7 (-53,7; -17,4)	-51,5 (-72,9; -4,3)

Disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III)
Resultados de um estudo cruzado, aberto em 16 pacientes (genótipos 14 apolipoprcteína-E2/E2 e 2 apolipoproteína-E3/E2) com disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III) são mostrados na tabela 5:

Tabela 5 - Estudo aberto, cruzado, em 16 pacientes com disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III)

		Alteração Média em % (mín., máx.)	
	Média (mín., máx.) Basal (mg/dL)	atorvastatina10 mg	atorvastatina 80 mg
Colesterol total	442 (226; 1320)	-37 (-86; 17)	-58 (-80; -31)
Triglicérides	678 (273; 5990)	-38 (-92; -8)	-63 (-86; -30)
LDL-colesterol + VLDL -colesterol	215 (111; 513)	-32 (-76; 9)	-53 (-80; -9)
Não HDL - colesterol	411 (218; 1272)	-43 (-87; -19)	-64 (-92; -36)

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica
Em um estudo sem grupo controle, 29 pacientes com idades variando entre 6 a 37 anos com hipercolesterolemia familiar homozigótica receberam doses diárias de 20 a 80 mg de atorvastatina. A média de redução do LDL-colesterol no estudo foi de 18%. Vinte e cinco pacientes apresentaram uma redução média de LDL-colesterol de 20% (variando entre 7 e 53%, média de 24%); os 4 pacientes restantes tiveram aumentos de 7% a 24% no LDL-colesterol.
Uso em Síndrome Isquêmica Aguda
No estudo clínico "Redução da Isquemia Miocárdica através da Redução Intensiva dos Níveis de Colesterol", mais conhecido como estudo MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*), foram estudados os efeitos da terapia com atorvastatina em eventos isquêmicos e sobre a mortalidade total. Nesse estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, foram avaliados 3086 pacientes com síndromes coronárias agudas, angina instável ou infarto do miocárdio não-transmural (infarto sem onda Q). Os pacientes foram tratados com procedimentos convencionais, incluindo dieta alimentar mais atorvastatina 80 mg ou placebo, administrado diariamente, por um período médio de tratamento de 16 semanas. Os níveis finais de LDL-colesterol, CT, HDL-colesterol e triglicérides foram 72; 147; 48 e 139 mg/dL, respectivamente, no grupo tratado com atorvastatina, e 135; 217; 46 e 187 mg/dL, respectivamente, no grupo utilizando placebo. A atorvastatina reduziu significantemente o risco de morte e eventos isquêmicos (figura 1) em 16%. O risco de re-hospitalização para angina do peito com evidências documentadas de isquemia miocárdica foi reduzido significantemente em 26%. A atorvastatina reduziu o risco de morte e eventos isquêmicos de forma igual e consistente em todos os valores de LDL-colesterol basais. Além disso, reduziu o risco de morte e eventos isquêmicos tanto em pacientes com infarto do miocárdio não-transmural (infarto sem onda Q) como em pacientes com angina instável, em homens e em mulheres e em pacientes com idade ≤ 65 anos e > 65 anos.

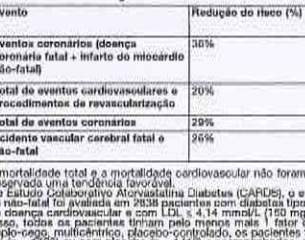

Figura 1. Tempo até o primeiro evento isquêmico ou morte.

Prevenção de Complicações Cardiovasculares
No estudo *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)*, o efeito de atorvastatina na doença coronária fatal e não-fatal foi avaliada em 10305 pacientes hipertensos de 40 a 80 anos de idade (média de 63 anos), sem histórico de infarto do miocárdio e com níveis de triglicérides ≤ 6,5 mmol/L (251 mg/dL). Além disso, apresentavam pelo menos 3 outros fatores de risco cardiovasculares. Neste estudo duplo-cego, placebo-controlado, os pacientes foram tratados com medicação anti-hipertensiva (meta de PA <140/90 mmHg para não diabéticos e <130/80 mmHg para diabéticos) e alocados para receber atorvastatina 10mg/dia (n = 5168) ou placebo (n = 5137). Considerando que o resultado do tratamento com a atorvastatina em comparação ao placebo excedeu o limiar de significância, em uma análise interina dos dados, o braço de redução lipídica foi encerrado precocemente (ASCOT-LA) com 3,3 anos de seguimento ao invés de 5 anos, como originalmente planejado. Além disso, a pressão arterial foi bem controlada e foi semelhante em pacientes tratados com atorvastatina e com placebo. Estas alterações persistiram durante todo o período de tratamento.
A atorvastatina reduziu significativamente os índices relacionados aos seguintes eventos:

Evento	Redução do risco (%)	N° de eventos (atorvastatina vs. Placebo)	Valor-p
Eventos coronários (doença coronária fatal + infarto do miocárdio não-fatal)	36%	100 vs. 154	0,0005
Total de eventos cardiovasculares e procedimentos de revascularização	20%	389 vs. 483	0,0008
Total de eventos coronários	29%	178 vs. 247	0,0006
Acidente vascular cerebral fatal e não-fatal	26%	89 vs. 119	0,0332

A mortalidade total e a mortalidade cardiovascular não foram reduzidas de forma significativa, apesar de ter sido observada uma tendência favorável.
No estudo Colaborativo Atorvastatina Diabetes (CARDS), o efeito da atorvastatina na doença cardiovascular fatal ou não-fatal foi avaliada em 2838 pacientes com diabetes tipo 2, com idade entre 40 e 75 anos, sem história prévia de doença cardiovascular e com LDL ≤ 4,14 mmol/L (160 mg/dL) e triglicérides ≤ 6,78 mmol/L (600 mg/dL). Além disso, todos os pacientes tinham pelo menos mais 1 fator de risco cardiovascular. Neste estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, placebo-controlado, os pacientes foram tratados com atorvastatina 10 mg uma vez ao dia (n = 1428) ou com placebo (n = 1410) e acompanhados, em média, por 3,9 anos.
Uma vez que o efeito do tratamento com atorvastatina sobre o endpoint primário preenchou as regras pré-definidas

082826

de eficácia para a interrupção do estudo, o CARDS foi terminado 2 anos antes do esperado. O efeito da atorvastatina na redução dos riscos absoluto e relativo foi o seguinte:

Eventos	Risco relativo de redução (%)	Nº de eventos (atorvastatina vs. Placebo)	Valor-p
Principais eventos cardiovasculares (IAM fatal e não-fatal, IM silencioso, morte por doença coronária cardíaca aguda, angina instável, CRM, ACTP, revascularização, AVC)	37%	83 vs. 127	0,0010
IM (fatal e não-fatal, IM silencioso)	42%	38 vs. 64	0,0070
AVC (fatal e não-fatal)	48%	21 vs. 39	0,0163

IAM= infarto agudo do miocárdio; CRM= cirurgia de revascularização do miocárdio; DCC= doença cardíaca coronária; IM= infarto do miocárdio; ACTP= angioplastia coronária transluminal percutânea.
Não houve evidência de diferenças efetivas no tratamento dos pacientes em relação ao sexo, idade ou nível de LDL-colesterol no período basal. Uma redução no risco de morte de 27% (82 mortes no grupo placebo comparado a 61 mortes no braço tratado) foi observada com uma significância estatística limítrofe (p= 0,0592). A incidência geral dos eventos adversos ou eventos adversos sérios foi similar entre os grupos sob tratamento.

Propriedades Farmacocinéticas

Farmacocinética e Metabolismo
Absorção: a atorvastatina é rapidamente absorvida após administração oral e concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 1 a 2 horas. A extensão da absorção e as concentrações plasmáticas aumentam em proporção à sua dose. A atorvastatina em comprimidos apresenta biodisponibilidade entre 95% e 99% em comparação à solução. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 14% e a disponibilidade sistêmica da atividade inibitória sobre a HMG-CoA redutase é de aproximadamente 30%. A baixa disponibilidade sistêmica é atribuída ao clearance pré-sistêmico na mucosa gastrintestinal e/ou ao metabolismo hepático de primeira passagem. Embora o alimento diminua a taxa e a extensão da absorção do fármaco em aproximadamente 25% e 9%, respectivamente, como observado através da Cmáx e da AUC, a redução no LDL-colesterol é semelhante se a atorvastatina for administrada com ou sem alimentos. As concentrações plasmáticas de atorvastatina são mais baixas (aproximadamente 30% para Cmáx e AUC) após a administração do medicamento à noite, quando comparada à administração pela manhã. Entretanto, a redução no LDL-colesterol é a mesma independente da hora em que o fármaco é administrado (vide "Posologia").
Distribuição: o volume médio de distribuição da atorvastatina é de aproximadamente 381 litros. A atorvastatina apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas igual ou superior a 98%. Uma proporção glóbulo vermelho do sangue/plasma de aproximadamente 0,25 indica baixa penetração do fármaco nos glóbulos vermelhos do sangue (eritrócitos).
Metabolismo: a atorvastatina é amplamente metabolizada a derivados orto e parahidroxilados e a vários produtos de beta-oxidação. A inibição da HMG-CoA redutase pelos metabólitos orto e para-hidroxilados *in vitro* é equivalente àquela observada com a atorvastatina. Aproximadamente 70% da atividade inibitória circulante sobre a HMG-CoA redutase é atribuída aos metabólitos ativos. Estudos *in vitro* sugerem a importância do metabolismo da atorvastatina pelo citocromo hepático P450 3A4, de acordo com a ocorrência de elevadas concentrações plasmáticas de atorvastatina em humanos após coadministração com eritromicina, um inibidor conhecido desta isoenzima. Estudos *in vitro* também indicaram que a atorvastatina é um inibidor fraco do citocromo P450 3A4. A coadministração de atorvastatina e terfenadina não produziu um efeito clinicamente significante nas concentrações plasmáticas da terfenadina, um composto predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 3A4. Portanto, é improvável que a atorvastatina altere significantemente a farmacocinética de outros substratos do citocromo P450 3A4 (vide "Interações Medicamentosas"). Em animais, o metabólito orto-hidroxilado sofre posteriormente glicuronidação.
Excreção: a atorvastatina e seus metabólitos são eliminados principalmente na bile após metabolismo hepático e/ou extra-hepático; entretanto, o fármaco parece não sofrer recirculação entero-hepática. A meia-vida de eliminação plasmática média em humanos é de aproximadamente 14 horas, mas a meia-vida da atividade inibitória para a HMG-CoA redutase é de 20 a 30 horas, devido à contribuição dos metabólitos ativos. Menos de 2% de uma dose de atorvastatina é recuperada na urina após administração oral.
Populações Especiais
Idosos: as concentrações plasmáticas da atorvastatina se apresentam mais elevadas (aproximadamente 40% para Cmáx e 30% para AUC) em indivíduos idosos sadios (65 anos de idade ou mais) do que em adultos jovens. O estudo ACCESS avaliou especificamente pacientes idosos com relação ao alcance da meta de tratamento segundo o Programa Nacional de Colesterol dos EUA (NCEP – *National Cholesterol Education Program*). O estudo incluiu 1087 pacientes com menos de 65 anos, 815 pacientes com mais de 65 anos e 185 pacientes com mais de 75 anos de idade.
Não foram observadas diferenças entre pacientes idosos e a população em geral com relação à segurança, eficácia ou alcance do objetivo do tratamento de lípides.
Crianças: estudos de farmacocinética em crianças não estão disponíveis.
Sexo: as concentrações plasmáticas de atorvastatina em mulheres são diferentes das observadas nos homens (aproximadamente 20% mais altas para Cmáx e 10% mais baixas para AUC). Entretanto, não houve diferenças clinicamente significativas do efeito nos lípides entre homens e mulheres.
Insuficiência renal: disfunção renal não apresenta influência nas concentrações plasmáticas ou no efeito da atorvastatina como hipolipemiante. Portanto, não é necessário o ajuste de dose em pacientes com disfunção renal (vide "Posologia").
Hemodiálise: apesar de não terem sido realizados estudos em pacientes com insuficiência renal em estágio terminal, não se espera que a hemodiálise aumente significativamente o clearance da atorvastatina, uma vez que este fármaco se liga amplamente às proteínas.
Insuficiência hepática: as concentrações plasmáticas de atorvastatina aumentam acentuadamente (aproximadamente 16 vezes na Cmáx e 11 vezes na AUC) em pacientes com hepatopatia alcoólica crônica (classe B de Child-Pugh) (vide "Contraindicações").
Dados de Segurança Pré-Clínicos
Carcinogênese, Mutagênese e Distúrbios da Fertilidade
A atorvastatina não se mostrou carcinogênica em ratos. A dose máxima utilizada foi 63 vezes maior, em mg/kg de peso corpóreo, do que a dose máxima recomendada para humanos (80 mg/dia) e de 8 a 16 vezes maior baseada nos valores de AUC(0-24). Em um estudo de 2 anos realizado com camundongos, as incidências de adenomas hepatocelulares em machos e de carcinomas hepatocelulares em fêmeas se mostraram aumentadas na dose máxima utilizada, que foi 250 vezes superior, em mg/kg de peso corpóreo, do que a dose máxima recomendada para humanos. A exposição sistêmica foi de 6 a 11 vezes superior, baseada na AUC(0-24). Todos os outros fármacos quimicamente semelhantes desta classe induziram tumores em ratos e camundongos com doses de 12 a 125 vezes superiores à dose clínica máxima recomendada, baseada em mg/kg de peso corpóreo.
A atorvastatina não demonstrou potencial mutagênico ou clastogênico em 4 testes in vitro, com ou sem ativação metabólica, nem em 1 estudo in vivo. Apresentou-se negativa para o teste de Ames com *Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli* e no ensaio *in vitro* de HGPRT *forward mutation* em células pulmonares de hamster chinês. Não produziu aumentos significantes em aberrações cromossômicas no ensaio *in vitro* com células pulmonares de hamster chinês e se apresentou negativa no teste *in vivo* de mouse micronucleus.
Não foi observado efeito adverso na fertilidade ou reprodução em ratos machos que receberam doses de atorvastatina de até 175 mg/kg/dia ou em fêmeas que receberam doses de até 225 mg/kg/dia. Estas doses são de 100 a 140 vezes superiores, em mg/kg de peso corpóreo, à dose máxima recomendada para humanos. A atorvastatina não causou efeito adverso nos parâmetros de esperma ou sêmem, ou na histopatologia do órgão reprodutivo em cães que receberam doses de 10, 40 ou 120 mg/kg por 2 anos.

INDICAÇÕES

Lipistat (atorvastatina cálcica) é indicado como um adjunto à dieta para o tratamento de pacientes com níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína-B e triglicérides, para aumentar os níveis de HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária (hipercolesterolemia heterozigótica familiar e não-familiar), hiperlipidemia combinada (mista) (Fredrickson tipos IIa e IIb), níveis elevados de triglicérides séricos (Fredrickson tipo IV) e para pacientes com disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III) que não respondem de forma adequada à dieta.
Lipistat também é indicado para a redução do colesterol total e do LDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, quando a resposta à dieta e outras medidas nãofarmacológicas forem inadequadas.
Em pacientes com doença cardiovascular e/ou dislipidemia, **Lipistat** está indicado na síndrome coronária aguda (angina instável e infarto do miocárdio não-transmural – sem onda Q) para a prevenção secundária do risco combinado de morte, infarto do miocárdio não-fatal, parada cardíaca e re-hospitalização de pacientes com angina do peito.
Prevenção de Complicações Cardiovasculares
Em pacientes sem evidência clínica de doença cardiovascular e com ou sem dislipidemia, porém com múltiplos fatores de risco para doença coronariana como tabagismo, hipertensão, diabetes, baixo nível de HDL-colesterol ou história familiar de doença coronariana precoce, **Lipistat** está indicado para redução do risco de doença coronariana fatal e infarto do miocárdio não-fatal, acidente vascular cerebral, procedimentos de revascularização e angina do peito.
Pacientes Pediátricos (10 a 17 anos)
Lipistat também é indicado como um adjuvante à dieta de redução dos níveis de colesterol total, LDL-colesterol e Apolipoproteína-B em meninas pós-menarca e meninos, entre 10 e 17 anos, com hipercolesterolemia familiar heterozigótica se, após a realização de um teste adequado de terapia dietética, os níveis de LDL-colesterol continuarem ≥ 190 mg/dL ou ≥ 160 mg/dL e houver um histórico familiar positivo para doença cardiovascular prematura, ou presença de 2 ou mais fatores de risco cardiovascular no paciente pediátrico.

CONTRAINDICAÇÕES

Lipistat (atorvastatina cálcica) é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula; doença hepática ativa ou elevações persistentes inesperadas das transaminases séricas, excedendo em 3 vezes o limite superior da normalidade; durante a gravidez ou lactação ou a mulheres em idade fértil que não estejam utilizando medidas contraceptivas eficazes. Lipistat deve ser administrado a adolescentes e mulheres em idade fértil somente quando a gravidez se verificar altamente improvável e desde que estas pacientes tenham sido informadas dos potenciais riscos ao feto.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em indivíduos em fase de crescimento ou pré-púberes, a terapêutica de escolha inicial para a hipercolesterolemia familiar heterozigótica é constituída por fármacos não absorvidos, como a colestiramina ou o colestipol. A associação desses agentes com atorvastatina cálcica pode ser utilizada para que doses mais elevadas de atorvastatina não sejam necessárias para atingir as metas de tratamento. Foram conduzidos estudos de eficácia e segurança em pacientes pediátricos com hipercolesterolemia familiar por um período máximo de 52 semanas. Portanto, recomenda-se adequada monitoração desses pacientes quando o período de administração de atorvastatina cálcica for superior a 1 ano.
Efeitos Hepáticos
Assim como ocorre com outros agentes redutores de lípides da mesma classe, elevações moderadas (> 3 vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas foram relatadas após tratamento com atorvastatina. A função hepática foi monitorada tanto durante estudos clínicos de atorvastatina pré-comercialização quanto em estudos pós-comercialização, administrando-se as doses de 10, 20, 40 e 80 mg.
Aumentos persistentes nas transaminases séricas (> 3 vezes o limite superior da normalidade em duas ou mais ocasiões) ocorreram em 0,7% dos pacientes que receberam atorvastatina nestes estudos clínicos. As incidências dessas anormalidades foram de 0,2%, 0,2%, 0,6% e 2,3% para doses de 10, 20, 40 e 80 mg, respectivamente. Em geral, os aumentos não estavam associados à icterícia ou a outros sinais e sintomas clínicos. Quando a dose de atorvastatina foi reduzida ou o tratamento foi interrompido ou descontinuado, os níveis de transaminases retornaram aos níveis anteriores ao tratamento. A maioria dos pacientes continuou o tratamento com uma dose reduzida de atorvastatina sem seqüelas.
Testes de função hepática devem ser realizados antes do início e periodicamente durante o tratamento. Pacientes que desenvolverem qualquer sinal ou sintoma sugestivo de danos hepáticos devem realizar testes de função hepática. Os que desenvolverem níveis de transaminases elevados devem ser monitorados até que a(s) anormalidade(s) se resolva(m). Se um aumento de AST e ALT (TGO e TGP) maior que 3 vezes o limite superior da normalidade persistir, recomenda-se a redução da dose ou a descontinuação do tratamento com **Lipistat**.
A atorvastatina pode causar elevação dos níveis de transaminases (vide "Reações Adversas"). A atorvastatina deve ser utilizada com precaução em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou apresentam histórico de doença hepática. Doença hepática ativa ou elevações persistentes e inesperadas das transaminases são contra-indicações ao uso de atorvastatina (vide "Contraindicações").
Efeitos na Musculatura Esquelética
Mialgia foi relatada em pacientes tratados com atorvastatina (vide "Reações Adversas"). Miopatia, definida como dor ou fraqueza muscular em conjunto com aumentos nos valores de creatina fosfoquinase (CPK) maiores que 10 vezes o limite superior da normalidade, deve ser considerada em qualquer paciente com mialgias difusas, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular e/ou elevações consideráveis de CPK. Os pacientes devem ser informados a relatar imediatamente a ocorrência inesperada de dor muscular, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular, particularmente se for acompanhada de mal-estar ou febre. O tratamento com **Lipistat** deve ser descontinuado no caso de ocorrência de níveis consideravelmente elevados de CPK ou de diagnose ou suspeita de miopatia. O risco de miopatia durante o tratamento com fármacos desta classe é aumentado com a administração concomitante de ciclosporina, fibratos, eritromicina, niacina ou antifúngicos azólicos. Muitos destes fármacos inibem o metabolismo do citocromo P450 3A4 e/ou o transporte do fármaco. A CYP3A4 é a principal isoenzima hepática conhecida por estar envolvida na biotransformação da atorvastatina. Os médicos que considerarem o tratamento concomitante de atorvastatina e fibratos, eritromicina, medicamentos imunossupressores, antifúngicos azólicos ou niacina em doses que alteram o perfil lipídico, devem avaliar cuidadosamente os potenciais benefícios e riscos e devem monitorar cuidadosamente os pacientes para qualquer sinal e sintoma de dor muscular, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular, particularmente durante os meses iniciais de tratamento e durante qualquer período de aumento de dose de um dos medicamentos. Por isso, doses de atorvastatina menores (inicial e de manutenção) também devem ser consideradas quando a atorvastatina é co-administrada com os medicamentos citados (vide "Interações Medicamentosas"). Determinações periódicas de creatina fosfoquinase (CPK) podem ser consideradas em tais situações, mas não há qualquer garantia de que tal monitoração irá prevenir a ocorrência de miopatia grave. A atorvastatina pode causar elevação dos níveis de creatina fosfoquinase (vide "Reações Adversas"). Assim como ocorre com outros fármacos dessa classe, foram relatados raros casos de rabdomiólise acompanhada de insuficiência renal aguda decorrente de mioglobinúria. O tratamento com **Lipistat** deve ser interrompido temporariamente ou descontinuado em qualquer paciente com uma condição grave e aguda sugestiva de miopatia ou que apresente um fator de risco que o predisponha ao desenvolvimento de insuficiência renal decorrente de rabdomiólise (por exemplo, infecção aguda grave, hipotensão, cirurgia de grande porte, politraumatismos, distúrbios metabólicos, endócrinos e eletrolíticos graves e convulsões não controladas).
AVC Hemorrágico
Uma análise *post-hoc* de um estudo clínico com 4731 pacientes sem DAC que tiveram AVC ou AIT no período de 6 meses e foram iniciados com atorvastatina 80 mg, apresentaram uma incidência maior de AVC hemorrágico no grupo com atorvastatina 80 mg comparado ao grupo com placebo (55 da atorvastatina vs. 33 do placebo). Pacientes com AVC hemorrágico prévio parecem apresentar um risco maior para AVC hemorrágico recorrente (7 de atorvastatina vs. 2 de placebo). Entretanto, em pacientes tratados com atorvastina 80 mg ocorreram poucos eventos de AVC de qualquer tipo (265 vs. 311) e poucos eventos de DAC (123 vs. 204) (vide "Propriedades Farmacodinâmicas – AVC recorrente").
Uso durante a Gravidez e a Lactação
Lipistat é contraindicado durante a gravidez. Mulheres em idade fértil devem utilizar medidas contraceptivas eficazes. O **Lipistat** deve ser administrado a mulheres em idade fértil somente quando a gravidez se verificar altamente improvável e desde que estas pacientes tenham sido informadas dos potenciais riscos ao feto. **Lipistat** é contraindicado durante a lactação. Não se sabe se a atorvastatina é excretada no leite materno. Devido ao potencial de ocorrência de reações adversas em lactentes, mulheres utilizando **Lipistat** não devem amamentar.
A atorvastatina cálcica é um medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez.
Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.
Uso em Crianças
A segurança e eficácia em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foram avaliadas em um estudo clínico controlado de 6 meses de duração em meninas pós-menarca e meninos, com idade variando entre 10 e 17 anos. Os pacientes tratados com atorvastatina cálcica apresentaram um perfil de eventos adversos similar àqueles observados em indivíduos do grupo placebo. Os eventos adversos mais comumente observados nos 2 grupos, independente da avaliação de causalidade, foram as infecções.
Não foram estudadas doses superiores a 20 mg nesta população de pacientes. Neste estudo controlado limitado não houve efeito detectável no crescimento ou maturação sexual em rapazes ou no prolongamento do ciclo menstrual das adolescentes. As adolescentes devem ser aconselhadas sobre os métodos contraceptivos apropriados enquanto estiverem submetidas à terapia com atorvastatina cálcica (vide "Contraindicações" e "Advertências e Precauções").
A atorvastatina cálcica não foi avaliada em estudos clínicos controlados envolvendo pacientes pré-adolescentes ou pacientes com idade inferior a 10 anos de idade.
A eficácia clínica foi avaliada com doses de até 80 mg/dia durante 1 ano em um estudo não-controlado em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, incluindo 8 pacientes pediátricos.
Efeitos na Habilidade de Dirigir ou Operar Máquinas
Não há evidências de que atorvastatina cálcica possa afetar a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O risco de miopatia durante o tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase se apresenta aumentado com a administração concomitante de ciclosporina, fibratos, niacina em doses que alteram o perfil lipídico ou inibidores do citocromo P450 3A4, por exemplo, eritromicina e antifúngicos azólicos (vide a seguir e "Posologia – Uso combinado com outros medicamentos" e "Advertências e Precauções – Efeitos na Musculatura Esquelética").
Inibidores do citocromo P450 3A4: a atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4. Administração concomitante de atorvastatina com inibidores do citocromo P450 3A4 pode levar a aumentos na concentração plasmática de atorvastatina. A extensão da interação e potencialização dos efeitos dependem da variabilidade dos efeitos sobre o citocromo P450 3A4.
eritromicina/claritromicina: a co-administração de atorvastatina e eritromicina (500 mg, a cada 6 horas) ou claritromicina (500 mg, a cada 12 horas), inibidores conhecidos do citocromo P450 3A4, foi associada a concentrações plasmáticas mais elevadas da atorvastatina (vide "Advertências e Precauções – Efeitos na Musculatura Esquelética"); inibidores do transportador OATP1B1: a atorvastatina e os metabólitos de atorvastatina são substratos do transportador OATP1B1. Os inibidores de OATP1B1 (por exemplo, ciclosporina) podem aumentar a biodisponibilidade da atorvastatina. A coadministração de atorvastatina 10 mg e ciclosporina 5,2 mg/kg/dia resultou em aumento de 7,7 vezes na exposição de atorvastatina (vide "Posologia – Uso combinado com outros medicamentos"); eritromicina/claritromicina: a co-administração de atorvastatina e eritromicina (500 mg, a cada 6 horas) ou claritromicina (500 mg, a cada 12 horas), inibidores conhecidos do citocromo P450 3A4, foi associada a concentrações plasmáticas mais elevadas da atorvastatina (vide "Advertências e Precauções – Efeitos na Musculatura Esquelética"); inibidores da protease: a co-administração de atorvastatina e inibidores da protease, inibidores conhecidos do citocromo P450 3A4, foi associada ao aumento nas concentrações plasmáticas de atorvastatina; cloridrato de diltiazem: a co-administração de atorvastatina (40 mg) com diltiazem (240 mg) foi associado com concentrações plasmáticas maiores de atorvastatina; cimetidina: um estudo de interação de atorvastatina com cimetidina foi realizado e não foi observada interação clinicamente significativa; itraconazol: a co-administração de atorvastatina (20 a 40 mg) e itraconazol (200 mg) foi associada ao aumento na AUC de atorvastatina; suco de grapefruit: contém 1 ou mais componentes que inibem a CYP 3A4 e pode aumentar as concentrações plasmáticas de atorvastatina, especialmente com consumo excessivo de suco de grapefruit (> 1,2 litros por dia).
Indutores do citocromo P450 3A: a administração concomitante de atorvastatina com indutores do citocromo P450 3A4 (por ex., efavirenz, rifampicina) pode levar a reduções variáveis nas concentrações plasmáticas de atorvastatina. Devido ao mecanismo de interação dupla da rifampicina, (indução e inibição do citocromo P450 3A4 de hepatócito transportador de captação OATP1B1), é recomendada a co-administração de atorvastatina com rifampicina, porque a administração de atorvastatina após administração de rifampicina foi associada com uma redução significativa das concentrações plasmáticas de atorvastatina.
antiácidos: a co-administração de atorvastatina com um antiácido na forma de suspensão oral contendo hidróxido de magnésio e de alumínio provocou uma diminuição nas concentrações plasmáticas de atorvastatina de aproximadamente 35%; entretanto, a redução no LDL-colesterol não apresentou alterações.
antipirina: uma vez que a atorvastatina não afeta a farmacocinética da antipirina, não são esperadas interações com outros fármacos metabolizados através das mesmas isoenzimas.
colestipol: as concentrações plasmáticas de atorvastatina foram menores (aproximadamente 25%) quando o colestipol foi administrado com atorvastatina. Entretanto, os efeitos nos lípides foram maiores quando a atorvastatina e colestipol foram co-administrados em comparação à administração isolada de qualquer um dos fármacos.
digoxina: quando foram co-administradas doses múltiplas de digoxina e atorvastatina 10 mg, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio não foram afetadas. Entretanto, as concentrações de digoxina aumentaram em aproximadamente 20% após a administração diária de digoxina com atorvastatina 80 mg. Pacientes utilizando digoxina devem ser monitorados adequadamente.
azitromicina: a co-administração de atorvastatina (10 mg, 1 vez ao dia) e azitromicina (500 mg, 1 vez ao dia) não alterou as concentrações plasmáticas da atorvastatina.
contraceptivos orais: a co-administração com um contraceptivo oral contendo noretindrona e etinilestradiol aumentou os valores de AUC da noretindrona e do etinilestradiol em aproximadamente 30% e 20%. Estas elevações devem ser consideradas na escolha do contraceptivo oral em mulheres utilizando atorvastatina.
varfarina: foi realizado um estudo de interação de atorvastatina com varfarina e não foi observada qualquer interação clinicamente significante.
anlodipino: num estudo de interação medicamentosa em pacientes saudáveis, a coadministração de atorvastatina 80 mg e anlodipino 10 mg resultou em um aumento de 18% na exposição de atorvastina que não foi clinicamente significativa.
outros tratamentos concomitantes: em estudos clínicos, a atorvastatina foi utilizada concomitantemente com agentes anti-hipertensivos e terapia de reposição de estrógenos sem evidências de interações adversas clinicamente significantes. Estudos de interação com agentes específicos não foram realizados.

REAÇÕES ADVERSAS

Lipistat (atorvastatina cálcica) é geralmente bem tolerado. As reações adversas foram geralmente de natureza leve e transitória. Menos de 2% dos pacientes foram descontinuados dos estudos clínicos devido a efeitos colaterais atribuídos à atorvastatina. Os efeitos adversos mais frequentes (1% ou mais) associados ao tratamento com atorvastatina, em pacientes participando de estudos clínicos controlados, foram:
Distúrbios psiquiátricos: insônia.
Sistema nervoso: cefaleia.
Sistema gastrintestinal: náusea, diarreia, dor abdominal, dispepsia, constipação e flatulência.
Sistema músculo-esquelético e tecido conjuntivo: mialgia.
Geral: astenia.
Os seguintes efeitos adversos adicionais foram relatados em estudos clínicos com atorvastatina:
Metabolismo e nutrição: hipoglicemia, hiperglicemia e anorexia.
Sistema nervoso: neuropatia periférica e parestesia.
Sistema gastrintestinal: pancreatite e vômito.
Distúrbios hepatobiliares: hepatite e icterícia colestática.
Pele e tecidos subcutâneos: alopecia, prurido e rash.
Sistema músculo-esquelético e tecido conjuntivo: miosite, miopatia e câimbra muscular.
Sistema reprodutor: impotência.
Nem todos os efeitos listados acima tiveram, necessariamente, uma relação de causalidade associada ao tratamento com atorvastatina.
Pacientes Pediátricos (idade entre 10 e 17 anos)
Em um estudo clínico controlado de 26 semanas, com meninas pós-menarca e meninos (n=140), o perfil de segurança e tolerabilidade de atorvastatina de 10 a 20 mg/dia foi, de modo geral, semelhante ao do placebo (vide "Advertências e Precauções – Uso em Crianças"). Os eventos adversos mais comuns observados nos 2 grupos, independente da avaliação de causalidade, foram as infecções.
Experiência Pós-Comercialização
No período pós-comercialização de atorvastatina os seguintes efeitos indesejáveis adicionais foram relatados:
Sistema hematológico e linfático: trombocitopenia.
Sistema imunológico: reações alérgicas (incluindo anafilaxia).
Lesão, envenenamento e complicações do procedimento: ruptura do tendão.
Metabolismo e nutrição: aumento de peso.
Sistema nervoso: hipoestesia, amnésia, tontura e disgeusia.
Distúrbios no ouvido e labirinto: zumbido.
Pele e tecidos subcutâneos: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, erupção cutânea bolhosa e urticária.
Sistema músculo-esquelético e tecido conjuntivo: rabdomiólise, artralgia e dor nas costas.
Geral: dor no peito, edema periférico, mal-estar e fadiga.

POSOLOGIA

Antes de ser instituída a terapia com **Lipistat (atorvastatina cálcica)**, deve ser realizada uma tentativa de controlar a hipercolesterolemia com dieta apropriada, exercícios e redução de peso em pacientes obesos, e tratar outros problemas médicos subjacentes. O paciente deve continuar com a dieta padrão para redução do colesterol durante o tratamento com **Lipistat**.
A dose pode variar de 10 a 80 mg, em dose única diária. As doses podem ser administradas a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos. As doses inicial e de manutenção devem ser individualizadas de acordo com os níveis basais de LDL-colesterol, a meta do tratamento e a resposta do paciente. Após o início do tratamento e/ou durante o ajuste de dose de atorvastatina, os níveis lipídicos devem ser analisados dentro de 2 a 4 semanas, e a dose deve ser ajustada adequadamente.

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

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

Uso em Crianças (idade entre 10 e 17 anos) com Hipercolesterolemia Familiar
Heterozigótica: a dose inicial recomendada de **Lipistat** é de 10 mg/dia; a dose máxima recomendada é de 20 mg/dia (não foram estudadas doses superiores a 20 mg nesta população de pacientes). As doses devem ser individualizadas de acordo com a meta recomendada para a terapia (vide "Indicações" e "Propriedades Farmacodinâmicas"). Os ajustes devem ser feitos em intervalos de 4 semanas ou mais.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática: vide "Contraindicações" e "Advertências e Precauções".

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal: a insuficiência renal não apresenta influência nas concentrações plasmáticas da atorvastatina ou na redução de LDL-colesterol com atorvastatina. Portanto, o ajuste de dose não é necessário.

Uso em Idosos: não foram observadas diferenças entre pacientes idosos e a população em geral com relação à segurança, eficácia ou alcance do objetivo do tratamento de lípides (vide "Propriedades Farmacocinéticas – Populações Especiais").

Uso combinado com outros medicamentos: quando a co-administração de atorvastatina e ciclosporina é necessária, a dose de atorvastatina não deve exceder 10 mg (vide "Advertências e Precauções – Efeitos na Musculatura Esquelética" e "Interações Medicamentosas").

SUPERDOSAGEM

Não há tratamento específico para superdosagem com atorvastatina. No caso de superdosagem, o paciente deve receber tratamento sintomático e devem ser instituídas medidas de suporte, conforme a necessidade. Devido à alta ligação às proteínas plasmáticas, a hemodiálise não deve aumentar o clearance da atorvastatina significativamente.

PACIENTES IDOSOS

Não constam na literatura relatos sobre advertências ou recomendações especiais do uso adequado por pacientes idosos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS nº 1.3569.0574
Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho
CRF - SP nº 22.883

Registrado por: **EMS Sigma Pharma Ltda.**
Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08
Bairro Chácara Assay - Hortolândia/SP
CEP: 13186-901
C.N.P.J.: 00.923.140/0001-31
INDÚSTRIA BRASILEIRA

"Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho"

SAC 0800-191222
www.ems.com.br

sigma pharma

Fabricado por: **EMS S/A.**
Hortolândia/SP

LAETUS 173 / BU-1974