

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Atorvastatina Teva Italia 10 mg compresse rivestite con film

Atorvastatina Teva Italia 20 mg compresse rivestite con film

Atorvastatina Teva Italia 40 mg compresse rivestite con film

Atorvastatina Teva Italia 80 mg compresse rivestite con film

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcio).

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcio).

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcio).

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcio).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

*10 mg:* Atorvastatina Teva Italia compresse rivestite con film sono compresse bianco-biancastre, di forma ellittica, biconvesse e rivestite con film liscio. Le dimensioni di ogni compressa sono approssimativamente 9,7 mm x 5,2 mm.

*20 mg:* Atorvastatina Teva Italia compresse rivestite con film sono compresse bianco-biancastre, di forma ellittica, biconvesse e rivestite con film liscio. Le dimensioni di ogni compressa sono approssimativamente 12,5 mm x 6,6 mm.

*40 mg:* Atorvastatina Teva Italia compresse rivestite con film sono compresse bianco-biancastre, di forma ellittica, biconvesse e rivestite con film liscio. Le dimensioni di ogni compressa sono approssimativamente 15,6 mm x 8,3 mm.

*80 mg:* A Atorvastatina Teva Italia compresse rivestite con film sono compresse bianco-biancastre, di forma ellittica, biconvesse e rivestite con film liscio. Le dimensioni di ogni compressa sono approssimativamente 18,8 mm x 10,3 mm.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

##### Ipercolesterolemia

Atorvastatina è indicata come integrazione alla dieta per la diminuzione di livelli elevati di colesterolo totale (C-totale), colesterolo LDL (C-LDL), apolipoproteina B e trigliceridi in soggetti adulti, adolescenti e bambini di età uguale o superiore ai 10 anni affetti da ipercolesterolemia primaria, comprese ipercolesterolemia familiare (variante eterozigote) o iperlipidemia combinata (mista) (corrispondenti ai tipi IIa e IIb secondo la classificazione di Fredrickson) quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche è inadeguata.

Atorvastatina è indicata anche per la diminuzione del colesterolo totale e del colesterolo LDL negli adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote, come integrazione ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad es. la LDL-afèresi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

##### Prevenzione della malattia cardiovascolare

Atorvastatina è indicata nella prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti adulti considerati a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare (vedere paragrafo 5.1), come integrazione alla correzione di altri fattori di rischio.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

### Posologia

Il paziente deve essere sottoposto a una dieta ipolipemizzante standard prima di ricevere Atorvastatina Teva Italia e deve proseguire questa dieta durante il trattamento con atorvastatina.

La dose deve essere personalizzata in accordo ai livelli basali di colesterolo LDL, allo scopo della terapia e alla risposta del paziente.

La dose iniziale abituale è di 10 mg una volta al giorno. L'adeguamento della dose deve essere effettuato a intervalli di 4 settimane o più. La dose massima è di 80 mg una volta al giorno.

### Ipercolesterolemia primaria e iperlipidemia combinata (mista)

La maggioranza dei pazienti sono controllati con Atorvastatina Teva Italia 10 mg una volta al giorno. La risposta terapeutica si evidenzia nell'arco di 2 settimane, mentre la massima risposta terapeutica si ottiene normalmente entro 4 settimane. La risposta viene mantenuta durante la terapia cronica.

### Ipercolesterolemia familiare eterozigote

I pazienti devono iniziare con Atorvastatina Teva Italia 10 mg una volta al giorno. Le dosi devono essere personalizzate e adeguate ogni 4 settimane fino a 40 mg al giorno. Successivamente, la dose può essere aumentata a un massimo di 80 mg al giorno oppure è possibile associare un sequestrante degli acidi biliari a 40 mg di atorvastatina in monosomministrazione giornaliera.

### Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sono disponibili solo dati limitati (vedere paragrafo 5.1).

La dose di atorvastatina nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote va da 10 a 80 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). Atorvastatina deve essere usata come integrazione ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad es. la LDL-afèresi) in questi pazienti o se tali trattamenti non sono disponibili.

### Prevenzione della malattia cardiovascolare

Nelle sperimentazioni sulla prevenzione primaria, la dose è stata di 10 mg al giorno. Possono essere necessari dosaggi più elevati per raggiungere i livelli di colesterolo (LDL) conformi alle linee guida correnti.

### Co-somministrazione con altri medicinali

Nei pazienti che assumono gli agenti antivirali antiepatite C elbasvir/grazoprevir in concomitanza con atorvastatina, la dose di atorvastatina non deve superare 20 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### Danno renale

Non è necessario alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 4.4).

### Compromissione epatica

Atorvastatina deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). L'atorvastatina è controindicata nei pazienti con epatopatia attiva (vedere paragrafo 4.3).

### Anziani

L'efficacia e la sicurezza in pazienti di età superiore ai 70 anni che utilizzano le dosi raccomandate sono simili a quelle osservate nella popolazione generale.

### Popolazione pediatrica

### Ipercolesterolemia:

L'uso pediatrico deve essere effettuato solo da medici esperti nel trattamento dell'iperlipidemia pediatrica, ed i pazienti devono essere sottoposti ad una rivalutazione su base regolare per valutare i progressi.

Per i pazienti con Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote di età uguale o superiore ai 10 anni, la dose iniziale raccomandata di atorvastatina è di 10 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1).

La dose può essere aumentata a 80 mg al giorno, in base alla risposta e alla tollerabilità. Le dosi devono essere individualizzate in base all'obiettivo raccomandato della terapia. Le regolazioni devono essere effettuate ad intervalli di 4 settimane o più. La titolazione della dose a 80 mg al giorno è supportata da dati di studio negli adulti e da limitati dati clinici da studi in bambini con Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Sono disponibili limitati dati di sicurezza ed efficacia nei bambini con Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote tra 6 e 10 anni di età, derivati da studi in aperto. L'atorvastatina non è indicata nel trattamento di pazienti di età inferiore a 10 anni. I dati attualmente disponibili sono descritti nelle sezioni 4.8, 5.1 e 5.2 ma non è possibile formulare alcuna raccomandazione sulla posologia.

Per questa popolazione di pazienti possono essere più appropriate altre forme farmaceutiche/dosaggi.

#### Modo di somministrazione

L'atorvastatina è somministrata per via orale. Ogni dose giornaliera di atorvastatina viene somministrata in un'unica dose e può essere assunta in qualsiasi momento del giorno, con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

Atorvastatina è controindicata nei pazienti:

- con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- con epatopatia attiva o persistenti aumenti inspiegati delle transaminasi nel siero che superano di 3 volte il limite superiore della norma;
- durante la gravidanza, l'allattamento al seno e nelle donne in età fertile che non adottano misure contraccettive appropriate (vedere paragrafo 4.6);
- trattati con antivirali antiepatite C glecaprevir/pibrentasvir.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Effetti sul fegato

Test di funzionalità epatica devono essere eseguiti prima dell'inizio del trattamento e periodicamente in seguito. I pazienti che sviluppano segni o sintomi di un danno epatico devono sottoporsi a test di funzionalità epatica. I pazienti che sviluppano aumenti nei livelli delle transaminasi devono essere monitorati fino alla risoluzione della(e) anomalia(e). Qualora persista un aumento delle transaminasi superiore al triplo del limite superiore della norma (ULN), si raccomanda la riduzione della dose o la sospensione dell'atorvastatina (vedere paragrafo 4.8).

Atorvastatina deve essere usata con cautela nei pazienti che consumano quantità considerevoli di alcool e/o con un'anamnesi di epatopatia.

#### Prevenzione dell'ictus mediante riduzione aggressiva dei livelli di colesterolo (studio SPARCL)

In un'analisi *post-hoc* dei sottotipi di ictus nei pazienti non affetti da coronaropatia (CHD) che avevano avuto un ictus recente o un attacco ischemico transitorio (TIA), è stata osservata un'incidenza superiore dell'ictus emorragico nei pazienti che avevano iniziato una terapia con atorvastatina 80 mg a confronto con il placebo. Il rischio aumentato è stato notato soprattutto nei pazienti con pregresso ictus emorragico o infarto lacunare al momento dell'inclusione nello studio. Per i pazienti con ictus emorragico o infarto lacunare pregresso, l'equilibrio tra rischi e benefici di atorvastatina 80 mg non è certo, e prima di iniziare la terapia deve essere preso attentamente in considerazione il potenziale rischio di ictus emorragico (vedere paragrafo 5.1).

### Effetti sull'apparato muscoloscheletrico

In rare occasioni atorvastatina, come altri inibitori dell'HMG-CoA reductasi, può influire sull'apparato muscoloscheletrico e causare mialgia, miosite e miopatia che possono evolvere in rabdomiolisi, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita caratterizzata da livelli di creatinichinasi (CK) notevolmente aumentati (> 10 volte l'ULN), mioglobinemia e mioglobinuria, che possono provocare insufficienza renale.

Vi sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (Immune-Mediated Necrotizing Myopathy, IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine. L'IMNM è caratterizzata clinicamente da debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatinichinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

### Prima del trattamento

Atorvastatina deve essere prescritta con cautela nei pazienti con fattori predisponenti per la rabdomiolisi. Prima di iniziare un trattamento con statine, il livello di CK nelle situazioni seguenti deve essere misurato:

- danno renale;
- ipotiroidismo;
- anamnesi personale o familiare di disturbi muscolari ereditari;
- anamnesi pregressa di tossicità muscolare con una statina o un fibrato;
- anamnesi pregressa di epatopatia e/o in caso di consumo di quantità consistenti di alcool;
- negli anziani (età > 70 anni), valutare la necessità di questa misurazione in base alla presenza di altri fattori predisponenti per la rabdomiolisi.
- Situazioni che possono comportare un aumento dei livelli plasmatici, come nel caso di interazioni (vedere paragrafo 4.5) e popolazioni speciali, incluse subpopolazioni genetiche (vedere paragrafo 5.2)

In queste situazioni, il rischio di trattamento deve essere preso in considerazione in relazione al possibile beneficio e si raccomanda il monitoraggio clinico.

Se i livelli della CK sono significativamente elevati (> 5 volte l'ULN) al basale, il trattamento non deve essere iniziato.

### Misurazione della creatinichinasi

La creatinichinasi (CK) non deve essere misurata dopo un'attività fisica estenuante o in presenza di qualsiasi causa alternativa plausibile di aumento della CK, in quanto questo rende più difficile l'interpretazione dei valori. Se sono significativamente elevati al basale (> 5 volte l'ULN), i livelli della CK devono essere rimisurati dopo 5-7 giorni per confermare i risultati.

### Durante il trattamento

- Ai pazienti deve essere chiesto di riferire prontamente dolori, crampi o debolezza a livello muscolare, soprattutto se accompagnati da malessere o febbre.
- Se questi sintomi compaiono nel periodo durante il quale un paziente sta ricevendo un trattamento con atorvastatina, devono essere misurati i rispettivi livelli della CK. Se questi livelli risultano significativamente elevati (> 5 volte l'ULN), il trattamento deve essere interrotto.
- Se i sintomi muscolari sono gravi e causano disagio con frequenza giornaliera, anche se i livelli della CK sono  $\leq 5 \times$  ULN, occorre prendere in considerazione la sospensione della terapia.
- Se i sintomi si risolvono e i livelli della CK tornano alla normalità, può essere presa in considerazione la reintroduzione di atorvastatina o l'introduzione di una statina alternativa alla dose minima e con un attento monitoraggio.
- Atorvastatina deve essere sospesa se si verifica un aumento clinicamente significativo dei livelli della CK (> 10 x ULN) o se viene diagnosticata o si sospetta una rabdomiolisi.

### Trattamento concomitante con altri medicinali

Il rischio di rabdomiolisi aumenta se atorvastatina viene somministrata in concomitanza con alcuni medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di atorvastatina come potenti inibitori del CYP3A4 o delle proteine da trasporto (per es. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo e inibitori della proteasi dell'HIV

comprendenti ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir etc). Il rischio di miopatia può aumentare anche con l'uso concomitante di gemfibrozil ed altri derivati dell'acido fibrico, antivirali per il trattamento dell'epatite C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicina, niacina o ezetimibe. Se possibile, al posto di questi medicinali devono essere prese in considerazione terapie alternative (che non interagiscano).

Nei casi in cui la co-somministrazione di questi medicinali con atorvastatina sia necessaria, valutare attentamente il beneficio e il rischio del trattamento concomitante. Qualora i pazienti siano in trattamento con medicinali che aumentano le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina, si raccomanda una dose massima inferiore di atorvastatina. Inoltre, nel caso di potenti inibitori del CYP3A4, si deve prendere in considerazione una dose iniziale inferiore di atorvastatina e si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico per questi pazienti (vedere paragrafo 4.5).

L'atorvastatina non deve essere co-somministrata con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso di acido fusidico sistemico è considerato indispensabile, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati riportati casi di rhabdmiolisi (inclusi alcuni fatali) nei pazienti trattati con acido fusidico e statine in associazione (vedere paragrafo 4.5). Il paziente deve essere avvisato di consultare immediatamente un medico se riscontri sintomi di debolezza muscolare, dolore o dolorabilità.

La terapia con statine può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico.

In circostanze eccezionali, qualora sia necessaria una terapia sistemica prolungata con acido fusidico, ad esempio, per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di Atorvastatina e acido fusidico deve essere presa in considerazione esclusivamente caso per caso e sotto stretto controllo medico.

#### Pneumopatia interstiziale

Con alcune statine sono stati segnalati casi eccezionali di pneumopatia interstiziale, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). I sintomi che si manifestano possono comprendere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (affaticamento, calo ponderale e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato una pneumopatia interstiziale, la terapia con statine deve essere interrotta.

#### Diabete Mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine come classe aumentano il glucosio nel sangue e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare il diabete in futuro, possono produrre un livello di iperglicemia tale da rendere necessaria l'assistenza formale del paziente diabetico. Il rischio, tuttavia, viene superato riducendo il rischio vascolare con le statine e pertanto non deve essere una ragione per interrompere il trattamento con le statine. I pazienti a rischio (glucosio a digiuno da 5,6 a 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, aumento dei trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia dal punto di vista clinico che biochimico in conformità alle linee guida nazionali.

#### Popolazione pediatrica

Nessun effetto clinicamente significativo sulla crescita e sulla maturazione sessuale è stato osservato in uno studio di 3 anni basato sulla valutazione della maturazione e dello sviluppo globali, sulla valutazione della Fase di Turner e sulla misurazione dell'altezza e del peso (vedere paragrafo 4.8).

Le compresse rivestite con film di atorvastatina contengono sodio. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente "senza sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Effetti della co-somministrazione di altri medicinali sull'atorvastatina

L'atorvastatina viene metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato dei trasportatori epatici, del polipeptide organico trasportatore di anioni 1B1 (OATP1B1) e del trasportatore 1B3 (OATP1B3). I metaboliti dell'atorvastatina sono substrati di OATP1B1. L'atorvastatina è anche identificata come substrato della proteina di resistenza multifarmaco 1 (MDR1) e della proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP), che può limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare dell'atorvastatina (vedere paragrafo 5.2).

La somministrazione concomitante di medicinali inibitori del CYP3A4 o delle proteine di trasporto può indurre un aumento delle concentrazioni plasmatiche dell'atorvastatina ed un aumento del rischio di miopatia. Il rischio può risultare aumentato anche dalla somministrazione contemporanea di atorvastatina ed altri medicinali che possono potenzialmente indurre miopatia, come derivati dell'acido fibrico ed ezetimibe (vedere paragrafo 4.4).

#### Inibitori del CYP3A4

Si è osservato che i potenti inibitori del CYP3A4 possono indurre un marcato aumento delle concentrazioni di atorvastatina (vedere Tabella 1 ed informazioni specifiche di seguito riportate). La co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (per es. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo, alcuni antivirali utilizzati nel trattamento dell'HCV (ad es. elbasvir/grazoprevir) e inibitori della proteasi dell'HIV, compresi ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, ecc.) deve essere evitata, se possibile. Nei casi in cui la co-somministrazione di questi medicinali ed atorvastatina non possa essere evitata, deve essere considerata l'adozione di dosi iniziali e massime di atorvastatina inferiori, e si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico dei pazienti (vedere Tabella 1).

Gli inibitori moderati del CYP3A4 (per es. eritromicina, diltiazem, verapamil e fluconazolo) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (vedere Tabella 1). È stato osservato che l'impiego di eritromicina in associazione con statine può condurre ad un aumentato rischio di miopatia. Non sono stati effettuati studi di interazione per valutare gli effetti di amiodarone o verapamil sull'atorvastatina. È noto che sia amiodarone che verapamil inibiscono l'attività del CYP3A4, e la somministrazione concomitante di atorvastatina può causare un aumento dell'esposizione all'atorvastatina. Pertanto, è opportuno considerare una riduzione della dose massima di atorvastatina, e si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico del paziente qualora vengano somministrati contemporaneamente inibitori moderati del CYP3A4. Un attento controllo clinico è raccomandato dopo l'introduzione o i successivi aggiustamenti posologici dell'inibitore.

#### Induttori del CYP3A4

La somministrazione concomitante di atorvastatina ed induttori del citocromo P450 3A (per es. efavirenz, rifampicina, Erba di San Giovanni) può indurre riduzioni variabili delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. In considerazione del duplice meccanismo di interazione della rifampicina, (induzione del citocromo P450 3A ed inibizione del trasportatore responsabile della captazione degli epatociti OATP1B1), si raccomanda la somministrazione simultanea di atorvastatina e rifampicina, poiché la somministrazione ritardata di atorvastatina, successiva alla somministrazione di rifampicina è stata associata ad una significativa riduzione delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. Tuttavia, l'effetto della rifampicina sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti non è noto, e nel caso in cui la somministrazione concomitante non possa essere evitata, i pazienti devono essere sottoposti ad un attento monitoraggio per valutare l'efficacia.

#### Inibitori del trasporto

Gli inibitori delle proteine di trasporto (per es. ciclosporina) possono aumentare l'esposizione sistemica all'atorvastatina (vedere Tabella 1). L'effetto dell'inibizione dei trasportatori responsabili della captazione epatica sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti non è noto. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, si raccomandano una riduzione della dose ed un attento monitoraggio clinico per l'efficacia (vedere Tabella 1).

#### Gemfibrozil / derivati dell'acido fibrico

L'uso dei fibrati in monoterapia è occasionalmente associato ad eventi avversi di natura muscolare, compresa rhabdomiolisi. Il rischio di tali eventi può aumentare nel caso di uso concomitante di derivati dell'acido fibrico ed atorvastatina. Qualora la somministrazione concomitante non possa essere evitata, si deve

utilizzare la dose minima di atorvastatina necessaria per raggiungere l'obiettivo terapeutico, ed i pazienti devono essere adeguatamente monitorati (vedere paragrafo 4.4).

#### Ezetimibe

L'uso di ezetimibe in monoterapia è associato ad eventi avversi di natura muscolare, compresa rhabdomiolisi. Il rischio di tali eventi può pertanto aumentare con l'uso concomitante di ezetimibe e atorvastatina. Si raccomanda un adeguato monitoraggio clinico per questi pazienti.

#### Colestipolo

Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono risultate inferiori (rapporto della concentrazione di atorvastatina: 0,74) con la somministrazione concomitante di colestipolo ed Atorvastatina Teva Italia. Tuttavia, gli effetti sul profilo lipidico sono risultati maggiori quando atorvastatina e colestipolo sono stati somministrati contemporaneamente piuttosto che in monoterapia.

#### Acido fusidico

Il rischio di miopatia inclusa la rhabdomiolisi può essere aumentato con la somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico con statine. Il meccanismo di questa interazione (farmacodinamico o farmacocinetico, o entrambi) è ancora sconosciuto. Sono stati riportati casi di rhabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) nei pazienti trattati con questa associazione.

Se è necessario il trattamento con acido fusidico sistemico, il trattamento con atorvastatina deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico (vedere anche paragrafo 4.4).

#### Colchicina

Sebbene non siano stati condotti studi di interazione con atorvastatina e colchicina, sono stati riportati casi di miopatia con atorvastatina co-somministrata con colchicina, e si deve prestare cautela quando si prescrive atorvastatina con colchicina.

#### Effetto dell'atorvastatina sui medicinali concomitanti

##### Digossina

Laddove sono state somministrate in concomitanza dosi multiple di digossina e atorvastatina 10 mg, le concentrazioni di digossina allo steady-state sono leggermente aumentate. I pazienti che assumono digossina devono essere monitorati adeguatamente.

##### Contraccettivi orali

La co-somministrazione di Atorvastatina Teva Italia con un contraccettivo orale ha prodotto aumenti delle concentrazioni plasmatiche di noretindrone ed etinilestradiolo.

##### Warfarin

In uno studio clinico in pazienti in terapia cronica con warfarin, la co-somministrazione di atorvastatina 80 mg al giorno e warfarin ha causato una leggera diminuzione di circa 1,7 secondi del tempo di protrombina durante i primi 4 giorni di somministrazione, che è poi rientrato nei valori normali nell'arco di 15 giorni dall'inizio del trattamento con atorvastatina. Sebbene siano stati riportati solo rari casi di interazioni anticoagulanti clinicamente significative, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con atorvastatina nei pazienti che assumono anticoagulanti cumarinici e con sufficiente frequenza nelle prime fasi della terapia, per accertarsi che non si verifichino alterazioni significative del tempo di protrombina. Non appena stabilizzati i valori del tempo di protrombina, i relativi controlli possono essere effettuati secondo gli intervalli comunemente raccomandati per i pazienti in terapia con anticoagulanti cumarinici. In caso di variazione o sospensione della dose di atorvastatina, deve essere ripetuta la stessa procedura. La terapia con atorvastatina non è stata associata a sanguinamenti o variazioni del tempo di protrombina in pazienti non in terapia con anticoagulanti.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione farmaco-farmaco solo negli adulti. L'entità delle interazioni nella popolazione pediatrica non è nota. Le interazioni precedentemente descritte per gli adulti e le avvertenze riportate nel paragrafo 4.4 devono essere tenute in considerazione per la popolazione pediatrica.

## Interazioni farmacologiche

Tabella 1: Effetto dei medicinali concomitanti sulla farmacocinetica della atorvastatina

Medicinale co-somministrato e regime di dosaggio	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Rapporto di AUC <sup>&amp;</sup>	Raccomandazione clinica <sup>#</sup>
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 giorni	10 mg OD per 7 giorni	8,3	La co-somministrazione con prodotti contenenti glecaprevir o pibrentasvir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 giorni (dal giorno 14 al giorno 21)	40 mg al giorno 1, 10 mg al giorno 20	9,4	Nei casi in cui la co-somministrazione di atorvastatina sia necessaria, non superare i 10 mg di atorvastatina al giorno. Si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 giorni	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/die, dose stabile	10 mg OD per 28 giorni	8,7	
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 giorni	10 mg SD	1,95	La dose di atorvastatina non deve superare una dose giornaliera di 20 mg durante la co-somministrazione con prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir.
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	20 mg OD per 4 giorni	5,9	Nei casi in cui la co-somministrazione di atorvastatina sia necessaria, si raccomandano dosi di mantenimento più basse di atorvastatina. Con dosi di atorvastatina superiori a 20 mg, si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Claritromicina 500 mg BID, 9 giorni	80 mg OD per 8 giorni	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID dai giorni 5-7, aumentato a 400 mg BID al giorno 8), giorni 4-18, 30 min dopo la dose di atorvastatina	40 mg OD per 4 giorni	3,9	
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 giorni	10 mg OD per 4 giorni	3,4	Nei casi in cui la co-somministrazione di atorvastatina sia necessaria, si raccomandano dosi di mantenimento più basse di atorvastatina. Con dosi di atorvastatina superiori a 40 mg, si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Itraconazolo 200 mg OD, 4 giorni	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 4 giorni	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 4 giorni	2,3	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 28 giorni	1,74	Nessuna raccomandazione specifica.
Succo di Pompelmo, 240 mL OD *	40 mg, SD	1,37	L'assunzione concomitante di grandi quantità di succo di pompelmo ed atorvastatina non è raccomandata.

Diltiazem 240 mg OD, 28 giorni	40 mg, SD	1,51	Dopo l'inizio o i successivi adeguamenti posologici del trattamento con diltiazem, si raccomanda un monitoraggio clinico appropriato di questi pazienti.
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	10 mg, SD	1,33	Si raccomandano una dose massima inferiore ed il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Amlodipina 10 mg, dose singola	80 mg, SD	1,18	Nessuna raccomandazione specifica.
Cimetidine 300 mg QID, 2 settimane	10 mg OD per 2 settimane	1,00	Nessuna raccomandazione specifica.
Colestipolo 10 g BID, 24 settimane	40 mg OD per 8 settimane	0,74**	Nessuna raccomandazione specifica.
Sospensione antiacida di idrossidi di magnesio ed alluminio, 30 mL QID 17 giorni	10 mg OD per 15 giorni	0,66	Nessuna raccomandazione specifica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 giorni	10 mg per 3 giorni	0,59	Nessuna raccomandazione specifica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 giorni (in co-somministrazione)	40 mg SD	1,12	Se la co-somministrazione non può essere evitata, si raccomanda la somministrazione concomitante di atorvastatina e rifampicina, con monitoraggio clinico.
Rifampicina 600 mg OD, 5 giorni (dosi separate)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	40 mg SD	1,35	Si raccomandano una dose iniziale inferiore ed il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 giorni	40 mg SD	1,03	Si raccomandano una dose iniziale inferiore ed il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Boceprevir 800 mg TID, 7 giorni	40 mg SD	2,3	Si raccomandano una dose iniziale inferiore ed il monitoraggio clinico di questi pazienti. La dose di atorvastatina non deve superare una dose giornaliera di 20 mg durante la co-somministrazione con boceprevir.

& Rappresenta il rapporto dei trattamenti (farmaco co-somministrato più atorvastatina versus atorvastatina da sola).

# Vedere paragrafi 4.4 e 4.5 per la significatività clinica.

\* Contiene uno o più componenti che inibiscono il CYP3A4 e possono aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati dal CYP3A4. L'assunzione di un bicchiere da 240 ml di succo di pompelmo ha indotto anche una diminuzione dell'AUC del 20,4% per il metabolita attivo orto-idrossilato. Elevate quantità di succo di pompelmo (superiori a 1,2 l al giorno per 5 giorni) hanno aumentato l'AUC dell'atorvastatina di 2,5 volte e l'AUC degli inibitori attivi della HMG-CoA ridotti (atorvastatina e metaboliti) di 1,3 volte.

\*\* Rapporto basato su un singolo campione preso 8-16 ore dopo la dose.

OD = una volta al giorno; SD = dose singola; BID = due volte al giorno; TID = tre volte al giorno; QID = quattro volte al giorno

Tabella 2: Effetto dell'atorvastatina sulla farmacocinetica dei medicinali concomitanti

Atorvastatina e regime posologico	Medicinale concomitante		
	Medicinale/Dose (mg)	Rapporto di AUC <sup>&amp;</sup>	Raccomandazione clinica
80 mg OD per 10 giorni	Digossina 0,25 mg OD, 20 giorni	1,15	I pazienti che assumono digossina devono essere adeguatamente monitorati.
40 mg OD per 22 giorni	Contraccettivo orale OD, 2 mesi - noretindrone 1 mg - etinilestradiolo 35 µg	1,28	Nessuna raccomandazione specifica.
		1,19	
80 mg OD per 15 giorni	* Fenazone, 600 mg SD	1,03	Nessuna raccomandazione specifica.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 giorni	1,08	Nessuna raccomandazione specifica.
10 mg, OD per 4 giorni	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 giorni	0,73	Nessuna raccomandazione specifica.
10 mg OD per 4 giorni	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	0,99	Nessuna raccomandazione specifica.

<sup>&</sup> Rappresenta il rapporto dei trattamenti (farmaco co-somministrato più atorvastatina versus atorvastatina da sola).

\* La co-somministrazione di dosi multiple di atorvastatina e fenazone ha mostrato un effetto minimo o nullo sulla clearance del fenazone.

OD = una volta al giorno; SD = dose singola; BID = due volte al giorno

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive adeguate durante il trattamento (vedere paragrafo 4.3).

##### Gravidanza

Atorvastatina è controindicata durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). La sicurezza nella donna in gravidanza non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.3). Non sono stati effettuati studi clinici controllati con atorvastatina nelle donne in gravidanza. Sono state ricevute rare segnalazioni di anomalie congenite in seguito ad esposizione intrauterina agli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Il trattamento materno con atorvastatina può ridurre i livelli fetali di mevalonato, che è un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico, e di norma l'interruzione della terapia con medicinali ipolipemizzanti durante la gravidanza dovrebbe avere un impatto minimo sul rischio a lungo termine associato all'ipercolesterolemia primaria.

Per queste ragioni, l'Atorvastatina Teva Italia non deve essere utilizzata nelle donne in gravidanza, nelle donne che cercano una gravidanza o che sospettino una gravidanza. Il trattamento con atorvastatina deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a quando non sia stato escluso lo stato di gravidanza (vedere paragrafo 4.3.)

##### Allattamento

Non è noto se l'atorvastatina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno umano. Nel ratto, le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti sono simili a quelle riscontrate nel latte

(vedere paragrafo 5.3). A causa delle potenziali reazioni avverse gravi, le donne che assumono Atorvastatina Teva Italia non devono allattare al seno i loro bambini (vedere paragrafo 4.3). L'atorvastatina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

### Fertilità

Negli studi sugli animali l'atorvastatina non ha indotto effetti sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Atorvastatina altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Nel database degli studi clinici con atorvastatina controllati verso placebo relativi a 16.066 pazienti (8755 Atorvastatina vs. 7311 placebo) trattati per un periodo medio di 53 settimane, il 5,2% dei pazienti in terapia con atorvastatina ha interrotto lo studio a causa di reazioni avverse, rispetto al 4,0% dei pazienti trattati con placebo.

La tabella seguente descrive il profilo delle reazioni avverse di atorvastatina sulla base dei dati provenienti da studi clinici e della vasta esperienza post-marketing.

Le frequenze delle reazioni stimate sono classificate in base alla convenzione seguente: comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto rari ( $< 1/10.000$ ); frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### Infezioni e infestazioni

Comuni: nasofaringite.

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: trombocitopenia

#### Disturbi del sistema immunitario

Comuni: reazioni allergiche

Molto rari: anafilassi

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comuni: iperglicemia

Non comuni: ipoglicemia, aumento di peso, anoressia

#### Disturbi psichiatrici

Non comuni: incubi, insonnia

#### Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalea

Non comuni: capogiri, parestesia, ipoestesia, disgeusia, amnesia

Rari: neuropatia periferica

#### Patologie dell'occhio

Non comuni: visione offuscata

Rari: disturbo visivo

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comuni: tinnito

Molto rari: perdita dell'udito

### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni: dolore faringolaringeo, epistassi

### Patologie gastrointestinali

Comuni: stipsi, flatulenza, dispepsia, nausea, diarrea

Non comuni: vomito, dolore addominale superiore ed inferiore, eruttazione, pancreatite

### Patologie epatobiliari

Non comuni: epatite

Rari: colestasi

Molto rari: insufficienza epatica

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: orticaria, eruzione cutanea, prurito, alopecia

Rari: edema angioneurotico, dermatite bollosa, compreso eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica

### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comuni: mialgia, artralgia, dolore alle estremità, spasmi muscolari, gonfiore articolare, dolore alla schiena

Non comuni: dolore al collo, affaticamento muscolare

Rari: miopatia, miosite, rabdomiolisi, rottura muscolare, tendinopatia, talvolta complicata da rotture

Molto rari: sindrome simil-lupoide

Frequenza non nota: miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4)

### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto rari: ginecomastia

### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comuni: malessere, astenia, dolore al petto, edema periferico, affaticamento, piressia

### Esami diagnostici

Comuni: anomalie degli esami di funzionalità epatica, aumento della creatinichinasi

Non comuni: urine positive per presenza di globuli bianchi

Come con altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, nei pazienti che ricevono Atorvastatina Teva Italia sono stati segnalati aumenti delle transaminasi nel siero. Queste alterazioni sono normalmente state lievi e transitorie e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento. Nello 0,8% dei pazienti trattati con Atorvastatina Teva Italia si sono verificati aumenti clinicamente importanti (più di 3 volte il limite superiore della norma) delle transaminasi nel siero. Questi aumenti sono stati correlati alla dose e sono stati reversibili in tutti i pazienti.

Nel 2,5% dei pazienti trattati con Atorvastatina Teva Italia si sono verificati livelli elevati di creatinichinasi (CK) nel siero pari a oltre 3 volte il limite superiore della norma, analogamente a quanto rilevato negli studi clinici con altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. Nello 0,4% dei pazienti trattati con Atorvastatina Teva Italia sono stati osservati livelli di oltre 10 volte il range superiore della norma (vedere paragrafo 4.4).

### Popolazione pediatrica

I pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e 17 anni trattati con atorvastatina avevano un profilo di eventi avversi generalmente simile a quello dei pazienti trattati con placebo. Gli eventi avversi più comuni osservati in entrambi i gruppi, indipendentemente dalla valutazione di causalità, erano infezioni. Nessun effetto clinicamente significativo sulla crescita e sulla maturazione sessuale è stato osservato in uno studio di 3 anni basato sulla valutazione della maturazione e dello sviluppo globali, sulla valutazione dello stadio di Tanner e

sulla misurazione dell'altezza e del peso. Il profilo di sicurezza e tollerabilità nei pazienti pediatrici era simile al profilo di sicurezza noto di atorvastatina nei pazienti adulti.

Il database di sicurezza clinica include dati di sicurezza per 520 pazienti pediatrici trattati con atorvastatina, tra cui 7 pazienti di età <6 anni, 121 pazienti di età compresa tra 6 e 9 anni e 392 pazienti di età compresa tra 10 e 17 anni. Sulla base dei dati disponibili, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini sono simili agli adulti.

I seguenti eventi avversi sono stati segnalati con alcune statine:

- Disfunzione sessuale,
- Depressione
- Casi eccezionali di pneumopatia interstiziale, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).
- Diabete mellito: La frequenza dipenderà dalla presenza o assenza dei fattori di rischio (glucosio nel sangue a digiuno  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI >30kg/m<sup>2</sup>, aumento dei trigliceridi, anamnesi di ipertensione).

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non è disponibile alcun trattamento specifico per il sovradosaggio di atorvastatina. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato in via sintomatica e con misure di supporto in base al bisogno. Si devono eseguire test di funzionalità epatica e monitorare i livelli di CK nel siero. Poiché atorvastatina si lega ampiamente alle proteine del siero, non è previsto che l'emodialisi aumenti significativamente la clearance di atorvastatina.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agenti ipolipemizzanti, inibitori dell'HMG-CoA-reduttasi  
Codice ATC: C10A A05

#### Meccanismo d'azione

Atorvastatina è un inibitore selettivo competitivo dell'HMG-CoA reduttasi, l'enzima limitante la velocità responsabile della conversione del 3-idrossi-3-metil-glutaril-coenzima A in mevalonato, un precursore degli steroli, incluso il colesterolo. I trigliceridi e il colesterolo nel fegato sono incorporati nelle lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e sono rilasciati nel plasma per essere distribuiti ai tessuti periferici. La lipoproteina a bassa densità (LDL) si forma dalle VLDL e viene catabolizzata principalmente attraverso il recettore con elevata affinità per le LDL (recettore per le LDL).

Atorvastatina abbassa il colesterolo nel plasma e le concentrazioni delle lipoproteine nel siero, inibendo l'HMG-CoA reduttasi e di conseguenza la biosintesi del colesterolo nel fegato, e aumenta il numero di recettori epatici per le LDL sulla superficie cellulare per massimizzare la captazione e il catabolismo delle LDL.

#### Effetti farmacodinamici

Atorvastatina diminuisce la produzione delle LDL e il numero di particelle di LDL. Atorvastatina produce un aumento profondo e sostenuto dell'attività dei recettori per le LDL insieme a un cambiamento benefico della qualità delle particelle di LDL in circolo. Atorvastatina è efficace nella diminuzione del colesterolo LDL nei

pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote, una popolazione che normalmente non risponde ai farmaci ipolipemizzanti.

#### Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio dose-risposta, è stato dimostrato che atorvastatina diminuisce le concentrazioni di colesterolo totale (30%-46%), colesterolo LDL (41%-61%), apolipoproteina B (34%-50%) e trigliceridi (14%-33%) producendo aumenti variabili di colesterolo HDL e apolipoproteina A1. Questi risultati sono coerenti nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote, forme non familiari di ipercolesterolemia e iperlipidemia mista, compresi i pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente.

È stato dimostrato che le diminuzioni di colesterolo totale, colesterolo LDL e apolipoproteina B diminuiscono il rischio di eventi cardiovascolari e la mortalità cardiovascolare.

#### Ipercolesterolemia familiare omozigote

In uno studio multicentrico, in aperto, per uso compassionevole della durata di 8 settimane con possibilità di una fase di estensione opzionale di lunghezza variabile, sono stati arruolati 335 pazienti, 89 dei quali sono stati identificati come pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote. In questi 89 pazienti, la riduzione media percentuale di colesterolo LDL è stata di circa il 20%. L'atorvastatina è stata somministrata in dosi fino a 80 mg/die.

#### Aterosclerosi

Nello studio "Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid- Lowering" (REVERSAL – Regressione dell'aterosclerosi con terapia ipolipemizzante aggressiva), l'effetto ipolipemizzante intensivo con atorvastatina 80 mg ed un'azione ipolipemizzante di grado standard con pravastatina 40 mg sull'aterosclerosi coronarica è stato valutato mediante ultrasonografia intravascolare (IVUS), durante angiografia, in pazienti con coronaropatia. In questo studio clinico randomizzato, in doppio cieco, multicentrico e controllato, l'IVUS è stata eseguita al basale e a 18 mesi in 502 pazienti. Nel gruppo trattato con atorvastatina (n=253), non è stata osservata progressione dell'aterosclerosi.

La variazione percentuale media, rispetto al basale, nel volume totale dell'ateroma (il criterio primario dello studio) è stata pari a -0,4% (p=0,98) nel gruppo trattato con atorvastatina e +2,7% (p=0,001) nel gruppo trattato con pravastatina (n=249). Nel confronto con la pravastatina, gli effetti dell'atorvastatina sono apparsi statisticamente significativi (p=0,02). L'effetto della terapia ipolipemizzante intensiva sugli endpoint cardiovascolari (per es. necessità di rivascolarizzazione, infarto miocardico non fatale, morte coronarica) non è stato indagato in questo studio.

Nel gruppo trattato con atorvastatina, il colesterolo LDL è stato ridotto ad un valore medio di 2,04 mmol/L  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$  30) rispetto al valore basale di 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  28), mentre nel gruppo trattato con pravastatina, il colesterolo LDL è stato ridotto ad un valore medio di 2,85 mmol/l  $\pm$  0,7 (110 mg/dl  $\pm$  26) rispetto al valore basale di 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  26) (p<0,0001). L'atorvastatina ha ridotto significativamente anche il colesterolo totale medio del 34,1% (pravastatina: -18,4%, p<0,0001), i livelli medi di trigliceridi del 20% (pravastatina: -6,8%, p<0,0009), e il valore medio di apolipoproteina B del 39,1% (pravastatina: -22,0%, p<0,0001). L'atorvastatina ha aumentato i valori medi di colesterolo HDL del 2,9% (pravastatina: +5,6%, p=NS). È stata osservata una riduzione media del 36,4% della proteina C-reattiva (CRP) nel gruppo trattato con atorvastatina rispetto alla riduzione del 5,2% nel gruppo trattato con pravastatina (p<0,0001).

I risultati dello studio sono stati ottenuti con una dose di atorvastatina di 80 mg. Pertanto, i dati non possono essere estrapolati per dosaggi inferiori.

I profili di sicurezza e tollerabilità dei due gruppi di trattamento sono risultati comparabili.

L'effetto della terapia ipolipemizzante intensiva sui maggiori endpoint cardiovascolari non è stato indagato in questo studio. Pertanto, la significatività clinica di questi risultati di imaging con riferimento alla prevenzione primaria e secondaria di eventi cardiovascolari non è nota.

## Sindrome coronarica acuta

Nello studio MIRACL, l'atorvastatina alla dose di 80 mg è stata valutata in 3.086 pazienti (atorvastatina n=1.538; placebo n=1.548) con sindrome coronarica acuta (infarto miocardico senza onda Q o angina instabile). Il trattamento è iniziato durante la fase acuta dopo il ricovero in ospedale ed è proseguito per un periodo di 16 settimane. Il trattamento con atorvastatina 80 mg/die ha aumentato il tempo alla comparsa dell'endpoint primario combinato, definito come morte per qualsiasi causa, infarto miocardico non fatale, arresto cardiaco rianimato, o angina pectoris con evidenza di ischemia miocardica con necessità di ospedalizzazione, indicando una riduzione del rischio del 16% (p=0,048). Questo è da attribuirsi principalmente ad una riduzione del 26% di nuove ospedalizzazioni per angina pectoris con evidenza di ischemia miocardica (p=0,018). Gli altri endpoint secondari non hanno raggiunto la significatività statistica (totale: Placebo: 22,2%, Atorvastatina: 22,4%).

Il profilo di sicurezza dell'atorvastatina nello studio MIRACL è risultato coerente con quello descritto nel paragrafo 4.8.

## Prevenzione della malattia cardiovascolare

L'effetto di atorvastatina sulla coronaropatia fatale e non fatale è stato valutato in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo chiamato Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA, Studio anglo-scandinavo sugli esiti cardiaci - braccio ipolipemizzante). I pazienti erano ipertesi, di età compresa tra 40 e 79 anni, con nessun pregresso infarto miocardico o trattamento per l'angina e con livelli di colesterolo totale  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Tutti i pazienti hanno avuto almeno 3 dei fattori di rischio cardiovascolare predefiniti: sesso maschile, età  $\geq 55$  anni, fumo, diabete, anamnesi di coronaropatia in un parente di primo grado, rapporto tra colesterolo totale e colesterolo HDL  $> 6$ , vasculopatia periferica, ipertrofia ventricolare sinistra, evento cerebrovascolare pregresso, anomalia specifica all'ECG, proteinuria/albuminuria. Non è stato stimato un rischio elevato di un primo evento cardiovascolare in tutti i pazienti inclusi.

I pazienti sono stati trattati con terapia antipertensiva (regime a base di amlodipina o atenololo) e atorvastatina 10 mg al giorno (n=5.168) o il placebo (n=5.137).

L'effetto di diminuzione del rischio assoluto e relativo di atorvastatina è stato il seguente:

<i>Evento</i>	<i>Diminuzione del rischio relativo (%)</i>	<i>N. di eventi (atorvastatina vs. placebo)</i>	<i>Diminuzione<sup>1</sup> del rischio assoluto (%)</i>	<i>Valore P</i>
CHD fatale più IM non fatale	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Eventi cardiovascolari totali e procedure di rivascularizzazione	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Eventi coronarici totali	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

<sup>1</sup>Sulla base della differenza dei tassi di eventi generici che si sono verificati nell'arco di un periodo di follow-up mediano di 3,3 anni.

CHD = cardiopatia coronarica, IM = infarto miocardico

La mortalità totale e la mortalità cardiovascolare non sono diminuite significativamente (185 vs. 212 eventi, p=0,17 e 74 vs. 82 eventi, p=0,51). Nelle analisi dei sottogruppi per sesso (81% maschi, 19% femmine), è stato osservato un effetto benefico di atorvastatina negli uomini, ma non è stato possibile stabilirlo nelle donne probabilmente a causa del basso tasso di eventi nel sottogruppo femminile. Le mortalità generale e cardiovascolare sono state numericamente superiori nelle pazienti di sesso femminile (38 vs. 30 e 17 vs. 12), tuttavia questo non è stato statisticamente significativo. È stata osservata un'interazione significativa con il trattamento dovuta alla terapia antipertensiva al basale. L'endpoint primario (coronaropatia fatale più IM non fatale) è stato significativamente diminuito da atorvastatina nei pazienti trattati con amlodipina (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), ma non in quelli trattati con atenololo (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

L'effetto di atorvastatina sulla malattia cardiovascolare fatale e non fatale è stato inoltre valutato in uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo chiamato Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS, Studio collaborativo di atorvastatina nel diabete), condotto su pazienti affetti da diabete di tipo 2, di età compresa tra 40 e 75 anni, senza pregressa anamnesi di malattia cardiovascolare e con colesterolo LDL  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) e trigliceridi  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Tutti i pazienti hanno avuto almeno 1 dei fattori di rischio cardiovascolare seguenti: ipertensione, attuale fumatore, retinopatia, microalbuminuria o macroalbuminuria.

I pazienti sono stati trattati con atorvastatina 10 mg al giorno (n=1.428) o con il placebo (n=1.410) per un periodo di follow-up mediano di 3,9 anni.

L'effetto di diminuzione del rischio assoluto e relativo di atorvastatina è stato il seguente:

<i>Evento</i>	<i>Diminuzione del rischio relativo (%)</i>	<i>N. di eventi (atorvastatina vs. placebo)</i>	<i>Diminuzione<sup>1</sup> del rischio assoluto (%)</i>	<i>Valore P</i>
Eventi cardiovascolari maggiori (IMA fatale e non fatale, IM silente, morte da CDH acuta, angina instabile, CABG, PTCA, rivascolarizzazione, ictus)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
IM (IMA fatale e non fatale, IM silente)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Ictus (fatali e non fatali)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup>Sulla base della differenza dei tassi di eventi generici che si sono verificati nell'arco di un periodo di follow-up mediano di 3,9 anni.

IMA = infarto miocardico acuto; CABG = innesto di bypass aortocoronarico; CDH = cardiopatia coronarica, IM = infarto miocardico; PTCA = angioplastica coronarica transluminale percutanea

Non vi è stata alcuna evidenza di una differenza dell'effetto terapeutico per sesso, età o livello del colesterolo LDL al basale dei pazienti. È stata osservata una tendenza favorevole in relazione al tasso di mortalità (82 decessi nel gruppo assegnato al placebo vs. 61 decessi nel gruppo randomizzato ad atorvastatina, p=0,0592).

#### Ictus ricorrente

Nello studio Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL, Prevenzione dell'ictus mediante riduzione aggressiva dei livelli di colesterolo), è stato valutato l'effetto di atorvastatina 80 mg al giorno o del placebo sull'ictus in 4.731 pazienti che avevano avuto un ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA) nei 6 mesi precedenti e che non avevano un'anamnesi di coronaropatia. I pazienti erano per il 60% uomini, tra i 21 e i 92 anni di età (età media di 63 anni) e avevano un livello di LDL al basale di 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Il colesterolo LDL medio è stato di 73 mg/dl (1,9 mmol/l) durante il trattamento con atorvastatina e 129 mg/dl (3,3 mmol/l) durante il trattamento con il placebo. Il follow-up mediano è stato di 4,9 anni.

Atorvastatina 80 mg ha diminuito il rischio dell'endpoint primario di ictus fatale o non fatale del 15% (HR 0,85; IC al 95%, 0,72-1,00; p=0,05 oppure 0,84; IC al 95%, 0,71-0,99; p=0,03 dopo l'adeguamento per i fattori al basale) a confronto con il placebo. La mortalità per tutte le cause è stata del 9,1% (216/2.365) per atorvastatina a confronto con l'8,9% (211/2.366) per il placebo.

In un'analisi *post-hoc*, atorvastatina 80 mg ha diminuito l'incidenza dell'ictus ischemico (218/2.365, 9,2% vs. 274/2.366, 11,6%, p=0,01) e ha aumentato l'incidenza dell'ictus emorragico (55/2.365, 2,3% vs. 33/2.366, 1,4%, p=0,02) a confronto con il placebo.

- Il rischio di ictus emorragico è aumentato nei pazienti che sono stati inclusi nello studio con un pregresso ictus emorragico (7/45 per atorvastatina contro 2/48 per il placebo; HR 4,06; IC al 95%, 0,84-19,57) e il rischio di ictus ischemico è stato simile tra i due gruppi (3/45 per atorvastatina contro 2/48 per il placebo; HR 1,64; IC al 95%, 0,27-9,82).

- Il rischio di ictus emorragico è aumentato nei pazienti che sono stati inclusi nello studio con un pregresso infarto lacunare (20/708 per atorvastatina contro 4/701 per il placebo; HR 4,99; IC al 95%, 1,71-14,61), ma il rischio di ictus ischemico è diminuito in questi pazienti (79/708 per atorvastatina contro 102/701 per il placebo; HR 0,76; IC al 95%, 0,57-1,02). È possibile che il rischio netto di ictus aumenti nei pazienti con pregresso infarto lacunare che ricevono atorvastatina 80 mg/die.

La mortalità per tutte le cause è stata del 15,6% (7/45) per atorvastatina contro il 10,4% (5/48) nel sottogruppo di pazienti con pregresso ictus emorragico. La mortalità per tutte le cause è stata del 10,9% (77/708) per atorvastatina contro il 9,1% (64/701) per il placebo nel sottogruppo di pazienti con pregresso infarto lacunare.

## Popolazione pediatrica

### *Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote in Pazienti Pediatriche di età compresa tra 6 e 17 anni*

È stato effettuato uno studio in aperto, della durata di 8 settimane, per valutare il profilo farmacocinetico, farmacodinamico e la sicurezza e tollerabilità di atorvastatina in bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote confermata geneticamente e con colesterolo LDL al basale  $\geq 4$  mmol/L. In totale sono stati inclusi nello studio 39 bambini e adolescenti, di età compresa tra 6 e 17 anni. La Coorte A comprendeva 15 bambini, di età compresa tra 6 e 12 anni allo Stadio 1 di Tanner. La Coorte B comprendeva 24 bambini, dai 10 ai 17 anni di età allo Stadio  $\geq 2$  di Tanner.

La dose iniziale di atorvastatina è stata di 5 mg al giorno in forma di compressa masticabile nella Coorte A e di 10 mg al giorno in una formulazione in compresse nella Coorte B. Era consentito raddoppiare la dose di atorvastatina se un soggetto non raggiungeva il valore bersaglio di colesterolo LDL pari a  $< 3,35$  mmol/L alla Settimana 4 e se l'atorvastatina era ben tollerata.

I valori medi di colesterolo LDL, trigliceridi, colesterolo VLDL e Apo B si sono ridotti alla Settimana 2 in tutti i soggetti. Nei soggetti la cui dose era stata raddoppiata, si sono osservate ulteriori diminuzioni già nella 2<sup>a</sup> settimana, alla prima valutazione dopo l'aumento della dose. Le riduzioni percentuali medie dei parametri lipidici sono apparse simili per entrambe le coorti, indipendentemente dal fatto che il soggetto mantenesse o raddoppiasse la dose iniziale. Alla Settimana 8, la variazione percentuale rispetto al basale del colesterolo LDL e del colesterolo totale è stata pari in media rispettivamente a circa il 40% e il 30%, per tutto l'intervallo di esposizione al farmaco.

In un secondo studio in aperto, a braccio singolo, 271 bambini maschi e femmine con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) di età compresa tra 6 e 15 anni sono stati arruolati e trattati con atorvastatina per un massimo di tre anni. L'inclusione nello studio richiedeva HeFH confermata e un livello basale di LDL-C  $\geq 4$  mmol/L (circa 152 mg/dL). Lo studio ha incluso 139 bambini nello stadio di sviluppo 1 di Tanner (in genere di età compresa tra 6 e 10 anni). Il dosaggio di atorvastatina (una volta al giorno) è stato iniziato a 5 mg (compressa masticabile) nei bambini di età inferiore ai 10 anni. I bambini di età pari o superiore a 10 anni hanno iniziato con atorvastatina 10 mg (una volta al giorno). Tutti i trattamenti somministrati ai bambini potevano essere titolati a dosi più elevate per raggiungere un obiettivo di  $< 3,35$  mmol/L di LDL-C. La dose media ponderata per i bambini di età compresa tra 6 e 9 anni è stata di 19,6 mg e la dose media ponderata per i bambini di età pari o superiore a 10 anni è stata di 23,9 mg.

Il valore medio del LDL-C basale (+/- DS) è stato 6,12 (1,26) mmol/L, che era approssimativamente 233 (48) mg/dL. Vedere tabella 3 di seguito per i risultati finali.

I dati sono stati coerenti nell'evidenziare nessun effetto del farmaco su nessuno dei parametri di crescita e sviluppo (cioè altezza, peso, indice di massa corporea, stadio di Tanner, valutazione della Maturazione e dello Sviluppo Globali da parte dello sperimentatore) in soggetti pediatriche e adolescenti con HeFH trattati con atorvastatina per il periodo di 3 anni dello studio. Non è stato osservato alcun effetto del farmaco valutato dallo sperimentatore su altezza, peso, indice di massa corporea per età o per genere.

TABELLA 3 Effetti ipolipidemizzanti di atorvastatina in ragazzi e ragazze adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (mmol/L)

Timepoint	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Baseline	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42 (0,28)**
Mese 30	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
Mese 36/ET	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***

TC= colesterolo totale; LDL-C = colesterolo associato a lipoproteine a bassa densità; HDL-C = colesterolo associato a lipoproteine ad alta densità; TG = trigliceridi; Apo B = apolipoproteina B; “Mese 36/ET” includeva i dati finali delle visite per i soggetti che hanno interrotto la partecipazione prima del timepoint previsto al mese 36 così come i dati completi al mese 36 per i soggetti che hanno completato il periodo di 36 mesi; “\*”= N a 30 mesi per questo parametro è stato 207; “\*\*”= N al baseline per questo parametro è stato 270; “\*\*\*” = N relativo a Mese 36/ET per questo parametro è stato 243; “#”=g/L per Apo B.

### Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote in Pazienti Pediatriche di età compresa tra 10 e 17 anni

In uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo seguito da una fase in aperto, 187 ragazzi e ragazze (in fase post-menarca) di età compresa tra 10 e 17 anni (età media 14,1 anni) affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote (FH) o grave ipercolesterolemia sono stati randomizzati per ricevere atorvastatina (n=140) o placebo (n=47) per 26 settimane, e successivamente sono stati tutti trattati con atorvastatina per 26 settimane. Il dosaggio dell’atorvastatina (una volta al giorno) è stato di 10 mg per le prime 4 settimane per poi essere aumentato a 20 mg se il livello di colesterolo LDL risultava > 3,36 mmol/l. L’atorvastatina ha diminuito in maniera significativa i livelli plasmatici di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi e apolipoproteina B durante le 26 settimane della fase in doppio cieco. Il valore medio raggiunto di colesterolo LDL è stato di 3,38 mmol/l (intervallo: 1,81-6,26 mmol/l) nel gruppo trattato con atorvastatina rispetto a 5,91 mmol/l (intervallo: 3,93-9,96 mmol/l) nel gruppo trattato con placebo durante la fase in doppio cieco della durata di 26 settimane.

Un ulteriore studio pediatrico che ha confrontato atorvastatina con colestipolo in pazienti con ipercolesterolemia di età compresa tra 10 e 18 anni, ha dimostrato che l’atorvastatina (N=25) ha indotto una significativa riduzione del colesterolo LDL alla settimana 26 (p<0,05) rispetto al colestipolo (N=31).

Uno studio per uso compassionevole in pazienti con grave ipercolesterolemia (compresa ipercolesterolemia omozigote) ha incluso 46 pazienti pediatriche trattate con atorvastatina titolata in funzione della risposta al trattamento (alcuni soggetti hanno ricevuto 80 mg di atorvastatina al giorno). Lo studio è durato 3 anni: il colesterolo LDL si è abbassato del 36%.

L’efficacia a lungo termine della terapia con atorvastatina in età pediatrica nel ridurre la morbilità e la mortalità nell’adulto non è stata stabilita.

L’Agenzia Europea dei Medicinali ha esonerato dall’obbligo di presentare i risultati degli studi con atorvastatina nei bambini di età compresa tra 0 e < 6 anni nel trattamento dell’ipercolesterolemia eterozigote e nei bambini di età compresa tra 0 e < 18 anni nel trattamento dell’ipercolesterolemia familiare omozigote, ipercolesterolemia combinata (mista), ipercolesterolemia primaria e nella prevenzione di eventi cardiovascolari (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull’uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Atorvastatina viene assorbita rapidamente dopo la somministrazione orale; le massime concentrazioni plasmatiche ( $C_{max}$ ) si riscontrano nell’arco di 1-2 ore. L’entità dell’assorbimento aumenta in proporzione alla dose di atorvastatina. Dopo la somministrazione orale, le compresse di atorvastatina rivestite con film sono biodisponibili dal 95% al 99% rispetto alla soluzione orale. La biodisponibilità assoluta di atorvastatina è

circa del 12% e la disponibilità sistemica dell'attività degli inibitori dell'HMG-CoA riduttasi è all'incirca del 30%. La bassa disponibilità sistemica è attribuita alla clearance presistemica nella mucosa gastrointestinale e/o al metabolismo epatico di primo passaggio.

### Distribuzione

Il volume medio di distribuzione di atorvastatina è di circa 381 l. Atorvastatina si lega alle proteine del plasma per  $\geq 98\%$ .

### Biotrasformazione

Atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 in derivati orto- e para-idrossilati e vari prodotti della beta-ossidazione. A parte altri percorsi, questi prodotti vengono ulteriormente metabolizzati per glucuronidazione. *In vitro*, l'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi mediante derivati orto- e para-idrossilati è equivalente a quella di atorvastatina. Circa il 70% dell'attività inibitoria in circolo per l'HMG-CoA reduttasi è attribuito a metaboliti attivi.

### Eliminazione

Atorvastatina viene eliminata principalmente nella bile dopo il metabolismo epatico e/o extraepatico. Tuttavia, l'atorvastatina non sembra essere oggetto di un significativo ricircolo enteroepatico. L'emivita di eliminazione media nel plasma di atorvastatina negli esseri umani è di circa 14 ore. L'emivita dell'attività inibitoria per l'HMG-CoA reduttasi va da circa 20 a 30 ore a causa del contributo dei metaboliti attivi.

L'atorvastatina è un substrato dei trasportatori epatici, del polipeptide organico trasportatore di anioni 1B1 (OATP1B1) e del trasportatore 1B3 (OATP1B3). I metaboliti dell'atorvastatina sono substrati di OATP1B1. L'atorvastatina è anche identificata come substrato dei trasportatori di efflusso proteina di resistenza multifarmaco 1 (MDR1) e proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP), che può limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare dell'atorvastatina.

### Altre popolazioni speciali

- Anziani: le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono superiori nei soggetti anziani sani rispetto agli adulti giovani, mentre gli effetti sul profilo lipidico sono stati paragonabili a quelli osservati in popolazioni di pazienti più giovani.
- Popolazione pediatrica: In uno studio in aperto della durata di 8 settimane, pazienti pediatriche in Stadio di Tanner 1 (N=15) e Stadio di Tanner  $\geq 2$  (N=24) (età compresa tra 6 e 17 anni) affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote e valori basali di colesterolo LDL  $\geq 4$  mmol/L, sono stati trattati in somministrazione singola giornaliera rispettivamente con 5 o 10 mg di atorvastatina in compresse masticabili oppure 10 o 20 mg di atorvastatina in compresse rivestite con film. Il peso corporeo rappresentava l'unica covariante significativa nel modello farmacocinetico di popolazione dell'atorvastatina. La clearance orale apparente dell'atorvastatina nei soggetti pediatriche è apparsa simile a quella degli adulti con l'utilizzo di equazioni allometriche in base al peso corporeo. Diminuzioni consistenti dei livelli di colesterolo LDL e del colesterolo totale sono state osservate nell'intervallo posologico di esposizione all'atorvastatina e alla o-idrossiatorvastatina.
- Sesso: le concentrazioni di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi nelle donne sono diverse da quelle degli uomini (donne: circa il 20% in più per la  $C_{max}$  e circa il 10% in meno per l'AUC). Queste differenze non sono state di alcuna significatività clinica, con conseguenti differenze clinicamente non significative negli effetti sul profilo lipidico tra uomini e donne.
- Danno renale: la malattia renale non ha alcuna influenza sulle concentrazioni plasmatiche o sugli effetti sul profilo lipidico di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi.
- Compromissione epatica: le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono notevolmente aumentate (di circa 16 volte per la  $C_{max}$  e di circa 11 volte per l'AUC) nei pazienti con epatopatia alcolica cronica (classe B di Child-Pugh).
- Polimorfismo SLOC1B1: La captazione epatica di tutti gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, inclusa atorvastatina, coinvolge il trasportatore OATP1B1. Nei pazienti con polimorfismo SLOC1B1 sussiste il rischio di un'aumentata esposizione all'atorvastatina, che può indurre un aumento del rischio di rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4). Il polimorfismo del gene che codifica OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) è associato ad un aumento dell'esposizione all'atorvastatina (AUC) pari a 2,4 volte rispetto agli individui senza questa variante genotipica (c.521TT). In questi pazienti è possibile anche una compromissione genetica della captazione epatica. Le possibili conseguenze per l'efficacia non sono note.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'atorvastatina ha mostrato un potenziale mutageno e clastogeno negativo in una serie di 4 test in vitro ed in 1 test in vivo. L'atorvastatina non è risultata cancerogena nel ratto, ma dosi elevate nel topo (corrispondenti a 6-11 volte il valore di AUC<sub>0-24h</sub> raggiunto nell'uomo alla massima dose raccomandata) hanno evidenziato adenomi epatocellulari nei maschi e carcinomi epatocellulari nelle femmine.

Vi sono evidenze dagli studi sperimentali sugli animali che gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi possano alterare lo sviluppo embrionale o fetale. Nel ratto, nel coniglio e nel cane l'atorvastatina non ha prodotto effetti sulla fertilità e non ha mostrato potenziale teratogeno, tuttavia, a dosaggi materni tossici è stata osservata tossicità fetale nel ratto e nel coniglio. Lo sviluppo della prole del ratto è risultato ritardato e la sopravvivenza postnatale è apparsa ridotta con l'esposizione delle madri a dosi elevate di atorvastatina. Nel ratto vi sono state evidenze di trasferimento placentare. Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina nel ratto sono simili a quelle riscontrate nel latte. Non è noto se l'atorvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno umano.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### *Nucleo della compressa*

Cellulosa microcristallina

Sodio carbonato

Maltosio

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

#### *Film di rivestimento*

Ipromellosa (E464)

Idrossipropilcellulosa

Trietilcitrate (E1505)

Polisorbato 80

Titanio diossido (E171)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio-alluminio.

Atorvastatina Teva Italia è disponibile in confezioni da 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 o 200 compresse.

Flacone di polietilene ad alta densità con tappo in polipropilene provvisto di un vano per essiccante.

Atorvastatina Teva Italia è disponibile in confezioni da 50, 100 compresse e come multipack contenente 100 compresse (2 flaconi da 50 compresse).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040234015 - "10mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister Al/Al  
040234027 - "10mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister Al/Al  
040234039 - "10mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister Al/Al  
040234041 - "10mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister Al/Al  
040234611 - "10mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister Al/Al  
040234054 - "10mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/Al  
040234066 - "10mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Al/Al  
040234078 - "10mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister Al/Al  
040234080 - "10mg compresse rivestite con film" 50x1 compresse in blister Al/Al  
040234092 - "10mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister Al/Al  
040234104 - "10mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister Al/Al  
040234116 - "10mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister Al/Al  
040234128 - "10mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister Al/Al  
040234130 - "10mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister Al/Al  
040234142 - "10mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Al/Al  
040234155 - "10mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister Al/Al  
040234167 - "20mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister Al/Al  
040234179 - "20mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister Al/Al  
040234181 - "20mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister Al/Al  
040234193 - "20mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister Al/Al  
040234623 - "20mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister Al/Al  
040234205 - "20mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/Al  
040234217 - "20mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Al/Al  
040234229 - "20mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister Al/Al  
040234231 - "20mg compresse rivestite con film" 50x1 compresse in blister Al/Al  
040234243 - "20mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister Al/Al  
040234256 - "20mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister Al/Al  
040234268 - "20mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister Al/Al  
040234270 - "20mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister Al/Al  
040234282 - "20mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister Al/Al  
040234294 - "20mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Al/Al  
040234306 - "20mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister Al/Al  
040234318 - "40mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister Al/Al  
040234320 - "40mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister Al/Al  
040234332 - "40mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister Al/Al  
040234344 - "40mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister Al/Al  
040234635 - "40mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister Al/Al  
040234357 - "40mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/Al  
040234369 - "40mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Al/Al

040234371 - "40mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister Al/Al  
040234383 - "40mg compresse rivestite con film" 50x1 compresse in blister Al/Al  
040234395 - "40mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister Al/Al  
040234407 - "40mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister Al/Al  
040234419 - "40mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister Al/Al  
040234421 - "40mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister Al/Al  
040234433 - "40mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister Al/Al  
040234445 - "40mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Al/Al  
040234458 - "40mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister Al/Al  
040234460 - "80mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister Al/Al  
040234472 - "80mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister Al/Al  
040234484 - "80mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister Al/Al  
040234496 - "80mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister Al/Al  
040234647 - "80mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister Al/Al  
040234508 - "80mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/Al  
040234510 - "80mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Al/Al  
040234522 - "80mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister Al/Al  
040234534 - "80mg compresse rivestite con film" 50x1 compresse in blister Al/Al  
040234546 - "80mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister Al/Al  
040234559 - "80mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister Al/Al  
040234561 - "80mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister Al/Al  
040234573 - "80mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister Al/Al  
040234585 - "80mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister Al/Al  
040234597 - "80mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Al/Al  
040234609 - "80mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister Al/Al  
040234650 - "10 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in flacone HDPE  
040234662 - "10 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE  
040234674 - "20 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in flacone HDPE  
040234686 - "20 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE  
040234698 - "40 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in flacone HDPE  
040234700 - "40 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE  
040234712 - "80 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in flacone HDPE  
040234724 - "80 mg compresse rivestite con film" 100 (2x50) compresse in flacone HDPE

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 Ottobre 2011

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**