

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MYKITA 80 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

80 mg: compresse rivestite con film 10x19 mm, biconvesse, ovali, di colore bianco con "80" impresso su di un lato e "A" sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Ipercolesterolemia

Atorvastatina è indicata, in aggiunta alla dieta, per la riduzione di alti livelli di colesterolo totale (C-totale), del colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (LDL-C), dell'apolipoproteina B e dei trigliceridi in pazienti adulti, adolescenti e bambini a partire dai 10 anni di età affetti da ipercolesterolemia primaria inclusa ipercolesterolemia familiare (variante eterozigote) o iperlipidemia combinata (mista) (corrispondente ai Tipi IIa e IIb della classificazione di Fredrickson) quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche è inadeguata.

Atorvastatina è anche indicata per ridurre il colesterolo totale ed il colesterolo LDL in pazienti adulti con ipercolesterolemia familiare omozigote in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio, LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

##### Prevenzione della malattia cardiovascolare

Prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti adulti ritenuti ad alto rischio per un primo evento cardiovascolare (vedere paragrafo 5.1), in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Il paziente deve essere posto in regime di dieta standard ipocolesterolemica prima di iniziare il trattamento con atorvastatina e deve continuare questa dieta durante il trattamento con atorvastatina.

Il dosaggio deve essere personalizzato tenendo conto dei livelli basali di colesterolo LDL, dell'obiettivo della terapia e della risposta del paziente.

La dose iniziale abituale è 10 mg una volta al giorno. Aggiustamenti del dosaggio devono essere fatti ad intervalli di 4 settimane o più. La dose massima è 80 mg una volta al giorno.

Ogni dose giornaliera viene somministrata in dose unica e la somministrazione può essere effettuata in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti.

#### Ipercolesterolemia primaria e iperlipidemia combinata (mista)

La maggior parte dei pazienti viene controllata con atorvastatina alla dose di 10 mg una volta al giorno. La risposta terapeutica si evidenzia entro due settimane e la massima risposta terapeutica viene solitamente raggiunta entro 4 settimane. L'effetto terapeutico si mantiene durante il trattamento cronico.

#### Ipercolesterolemia familiare eterozigote

I pazienti devono avviare il trattamento con una dose di atorvastatina di 10 mg al giorno. Il dosaggio deve essere personalizzato e aggiustato ogni 4 settimane fino a 40 mg al giorno. Successivamente, il dosaggio può essere aumentato fino a un massimo di 80 mg al giorno oppure può essere somministrato un sequestrante di acidi biliari insieme a 40 mg di atorvastatina una volta al giorno.

#### Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sono disponibili solo dati limitati (vedere paragrafo 5.1).

Il dosaggio di atorvastatina in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote è compreso tra 10 e 80 mg/die (vedere paragrafo 5.1). In questi pazienti l'atorvastatina deve essere impiegata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

#### Prevenzione della malattia cardiovascolare

Negli studi di prevenzione primaria è stato impiegato il dosaggio da 10 mg/die. Per ottenere i livelli di colesterolo (LDL) previsti dalle attuali linee guida, possono essere necessari dosaggi più elevati.

#### Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.4).

#### Compromissione epatica

Atorvastatina deve essere impiegata con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Atorvastatina è controindicata nei pazienti con malattia epatica attiva (vedere paragrafo 4.3).

#### Anziani

L'efficacia e la tollerabilità nei pazienti di oltre 70 anni trattati con le dosi raccomandate sono simili a quelle osservate nella popolazione in generale.

#### Popolazione pediatrica

#### Ipercolesterolemia:

L'uso pediatrico deve essere riservato a medici specializzati nel trattamento dell'iperlipidemia pediatrica ed i pazienti devono essere rivalutati su base regolare per valutare i progressi della cura.

La dose iniziale raccomandata nei pazienti a partire dai 10 anni di età è di 10 mg di atorvastatina al giorno con incremento fino a 20 mg/die. Nei pazienti pediatrici la dose deve essere incrementata a seconda della risposta e della tollerabilità individuale. Le informazioni sulla sicurezza per i pazienti pediatrici trattati con dosi superiori a 20 mg, pari a circa 0.5 mg/kg, sono limitate.

L'esperienza nei bambini di età compresa tra 6-10 anni è limitata (vedere paragrafo 5.1). L'atorvastatina non è indicata per il trattamento di pazienti con meno di 10 anni di età.

Per questa popolazione di pazienti possono essere maggiormente indicate altre formulazioni farmaceutiche.

#### Modo di somministrazione

Mykita è un medicinale per somministrazione orale.

### 4.3 **Controindicazioni**

Atorvastatina è controindicata nei pazienti:

- con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1
- con epatopatia in fase attiva o innalzamenti inspiegabili e persistenti delle transaminasi sieriche, oltre 3 volte il limite normale superiore.
- in gravidanza, durante l'allattamento e in donne in età fertile che non usano appropriate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6).

### 4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Effetti epatici

Prove di funzionalità epatica devono essere effettuate prima dell'inizio del trattamento e periodicamente in tempi successivi. I pazienti che presentano segni o sintomi indicativi di danno epatico devono essere sottoposti a controllo della funzionalità epatica. I pazienti che presentano aumento delle transaminasi devono essere controllati fino alla normalizzazione dei valori. Qualora persista un aumento delle transaminasi oltre 3 volte il limite normale superiore, si raccomanda la riduzione della dose o la sospensione di atorvastatina (vedere paragrafo 4.8).

Atorvastatina deve essere impiegata con prudenza in pazienti che consumano abbondanti quantità di alcool e/o che hanno una storia di malattia epatica.

#### Prevenzione dell'Ictus mediante Riduzione Aggressiva dei Livelli di Colesterolo (studio SPARCL)

Un'analisi post-hoc dei sottotipi di ictus nei pazienti senza cardiomiopatia ischemica (CHD) che avevano avuto un ictus o un attacco ischemico transitorio recente (TIA), ha evidenziato un'incidenza più elevata di ictus emorragico nei pazienti che avevano iniziato il trattamento con atorvastatina 80 mg rispetto al gruppo placebo. L'aumento del rischio è stato osservato in particolare nei pazienti con precedente ictus emorragico o infarto lacunare al momento dell'arruolamento nello studio. Per i pazienti con precedente ictus emorragico o

infarto lacunare, il rapporto rischio/beneficio derivante dall'impiego di atorvastatina 80 mg non è chiaro e prima di iniziare il trattamento deve essere considerato attentamente il rischio potenziale di ictus emorragico (vedere paragrafo 5.1).

#### Effetti sulla muscolatura scheletrica

L'atorvastatina, come altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, in rare occasioni può avere effetti sulla muscolatura scheletrica e può causare mialgia, miosite e miopatia che possono progredire fino a rabdomiolisi, una condizione potenzialmente fatale caratterizzata da marcati aumenti di creatinichinasi (CK) (> 10 volte il limite normale superiore), mioglobinemia e mioglobinuria che possono portare a insufficienza renale.

#### Prima del trattamento

L'atorvastatina deve essere prescritta con cautela a pazienti con fattori predisponenti per la rabdomiolisi. Il livello di creatinichinasi deve essere misurato prima dell'inizio della terapia con la statina nelle seguenti situazioni:

- Compromissione renale
- Ipotiroidismo
- Storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie
- Antecedenti di tossicità muscolare con statine o fibrati
- Precedenti di malattia epatica e/o quando vengono assunte considerevoli quantità di bevande alcoliche.
- Nelle persone anziane (età superiore ai 70 anni), la necessità di tale misurazione deve essere considerata in accordo con la presenza di altri fattori predisponenti alla rabdomiolisi.
- Situazioni in cui può verificarsi un aumento dei livelli plasmatici del farmaco, come nel caso di interazioni (vedere paragrafo 4.5) e di popolazioni speciali, comprese le sottopopolazioni genetiche (vedere paragrafo 5.2)

In tali situazioni, è opportuno valutare il rischio del trattamento in relazione ai possibili benefici, e si raccomanda il monitoraggio clinico del paziente.

Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati (> 5 volte i limiti superiori della norma), il trattamento non deve essere iniziato.

#### Misurazione della creatinichinasi

Il livello di creatinichinasi (CK) non deve essere misurato dopo un intenso esercizio fisico o in presenza di eventuali possibili cause alternative di incremento della CK in quanto ciò rende difficile l'interpretazione del valore ottenuto. Se i livelli di CK sono significativamente aumentati rispetto ai valori basali (> 5 volte il limite normale superiore), i livelli di CK devono essere nuovamente misurati entro i 5-7 giorni successivi per confermare i risultati.

#### Durante il trattamento

- I pazienti devono essere avvertiti di comunicare prontamente episodi di dolore muscolare, crampi o debolezza, in particolare se associati a malessere o febbre.
- Se questi sintomi si verificano quando un paziente è in trattamento con atorvastatina, devono essere misurati i livelli di CK. Se questi livelli risultano significativamente aumentati rispetto ai valori basali (> 5 volte il limite normale superiore), il trattamento deve essere interrotto.

- Se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani, anche se i livelli di CK sono  $\leq 5$  volte il limite normale superiore, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.
- Se i sintomi si risolvono e i livelli di CK si normalizzano, può essere presa in considerazione la possibilità di riavviare il trattamento con atorvastatina o con un'altra statina al dosaggio più basso ed effettuare un accurato monitoraggio.
- Il trattamento con atorvastatina deve essere interrotto se compaiono aumenti di CK clinicamente significativi ( $> 10$  volte il limite normale superiore) o se è diagnosticata o sospettata una rhabdomiolisi.

### Trattamento concomitante con altri farmaci

Il rischio di rhabdomiolisi aumenta quando l'atorvastatina viene somministrata insieme ad alcuni medicinali che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina come nel caso di potenti inibitori del CYP3A4 o di proteine di trasporto (ad es. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo e inibitori della HIV proteasi, inclusi ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, ecc). Il rischio di miopatia può aumentare anche con l'uso concomitante di gemfibrozil ed altri derivati dell'acido fibrico, eritromicina, niacina ed ezetimibe. Se possibile, in alternativa a questi medicinali, devono essere prese in considerazione terapie alternative (prive di interazioni).

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 creatininchinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

Nei casi in cui la somministrazione concomitante di questi medicinali e atorvastatina è necessaria, devono essere attentamente valutati i rischi e i benefici del trattamento. Se i pazienti stanno assumendo medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di atorvastatina, si raccomanda l'impiego di una dose massima più bassa di atorvastatina. In caso di trattamento concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 deve essere presa in considerazione una dose iniziale più bassa di atorvastatina e si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Atorvastatina non deve essere co-somministrata in formulazioni sistemiche contenenti acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti dove l'uso di acido fusidico per via sistemica è considerato essenziale, il trattamento con statina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (incluse alcune letali) in pazienti che ricevono in combinazione acido fusidico e statine (vedere paragrafo 4.5). Il paziente deve essere avvertito di consultare immediatamente un medico se si avvertono sintomi di debolezza muscolare, dolore o sensibilità.

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

In circostanze eccezionali, dove è necessario acido fusidico per via sistemica prolungata, ad esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità della co-somministrazione di atorvastatina e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretto controllo medico.

### Malattia polmonare interstiziale

Sono stati riportati casi eccezionali di patologie polmonari interstiziali in seguito all'utilizzo di alcune statine, in special modo nel contesto di terapie a lungo termine (vedere paragrafo 4.8).

I sintomi iniziali possono includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato generale di salute (affaticamento, perdita di peso e febbre). Qualora ci fosse il sospetto di sviluppo da parte del paziente di patologie polmonari interstiziali, la terapia con le statine deve essere interrotta.

### Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che la classe delle statine aumenta il glucosio nel sangue e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, può produrre un livello di iperglicemia tale per cui si rende necessaria una cura formale per il diabete. Questo rischio, tuttavia, è compensato dalla riduzione del rischio vascolare con le statine e quindi non deve essere un motivo di interruzione del trattamento con le statine. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6-6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, aumento dei trigliceridi, ipertensione) devono essere controllati sia clinicamente che biochimicamente in accordo alle linee guida nazionali.

### Popolazione pediatrica

Non è stata stabilita la sicurezza sulla fase evolutiva nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.8).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Effetto dei medicinali somministrati in concomitanza con atorvastatina

L'atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato delle proteine di trasporto, come ad esempio il trasportatore OATP1B1 coinvolto nella captazione epatica. La somministrazione concomitante di farmaci inibitori del CYP3A4 o di proteine di trasporto può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina ed aumentare il rischio di miopatia. Tale rischio potrebbe aumentare anche in seguito alla concomitante somministrazione di atorvastatina con altri medicinali che possono potenzialmente indurre miopatia, come i derivati dell'acido fibrico ed ezetimibe (vedere paragrafo 4.4).

### Inibitori del CYP3A4

Potenti inibitori del CYP3A4 hanno dimostrato di determinare un marcato aumento delle concentrazioni di atorvastatina (vedere Tabella 1 e specifiche informazioni riportate di seguito). La somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (per esempio ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo e gli inibitori della proteasi dell'HIV, inclusi ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, ecc) deve essere evitata, se possibile. Nel caso in cui il trattamento concomitante di questi farmaci ed atorvastatina non possa essere evitato, devono essere prese in considerazione dosi iniziali e massime più basse di atorvastatina e si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti (vedere tabella 1).

Moderati inibitori del CYP3A4 (per esempio eritromicina, diltiazem, verapamil e fluconazolo) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (vedere tabella 1). È stato osservato un aumento del rischio di miopatia in

seguito all'uso concomitante di eritromicina e statine. Non sono stati condotti studi di interazione a valutare gli effetti di amiodarone o verapamil sull'atorvastatina. Sia amiodarone che verapamil sono noti inibitori dell'attività del CYP3A4 e la co-somministrazione con atorvastatina può comportare un aumento dell'esposizione ad atorvastatina. Si prenda pertanto in considerazione una dose massima più bassa di atorvastatina e si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti quando trattati contemporaneamente con moderati inibitori del CYP3A4. All'inizio del trattamento con l'inibitore o in seguito ad aggiustamenti posologici del dosaggio dell'inibitore, si consiglia un appropriato monitoraggio clinico.

#### Induttori del CYP3A4

La somministrazione concomitante di atorvastatina e induttori del citocromo P450 3A4 (ad es. efavirenz, rifampicina, erba di San Giovanni) può determinare riduzioni variabili delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. A causa del duplice meccanismo di interazione della rifampicina (induzione del citocromo P450 3A e inibizione del trasportatore OATP1B1 a livello dell'epatocita), si raccomanda la somministrazione contemporanea di atorvastatina e rifampicina, in quanto una somministrazione ritardata di atorvastatina dopo somministrazione di rifampicina, è stata associata a una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. Non si conosce tuttavia l'effetto di rifampicina sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti; se la somministrazione concomitante non può essere evitata, i pazienti devono essere attentamente monitorati per verificare l'efficacia del trattamento.

#### Inibitori di trasporto

Gli inibitori di trasporto (per esempio ciclosporina) possono aumentare l'esposizione sistemica di atorvastatina (vedere tabella 1). Non si conosce l'effetto di inibizione dei trasportatori coinvolti nella captazione epatica sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti. Nel caso in cui il trattamento concomitante non possa essere evitato, si consigliano una riduzione del dosaggio ed un monitoraggio clinico per una valutazione di efficacia (vedere tabella 1).

#### Gemfibrozil/derivati dell'acido fibrnico

L'uso di fibrati in monoterapia è occasionalmente associato ad eventi a carico dei muscoli, inclusa la rhabdomiolisi. Tale rischio può aumentare in caso di somministrazione contemporanea di derivati dell'acido fibrnico ed atorvastatina. Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante, si utilizzi la dose più bassa di atorvastatina necessaria per raggiungere l'obiettivo terapeutico; il paziente deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.4).

#### Ezetimibe

L'uso di ezetimibe in monoterapia è stato associato ad eventi a carico dei muscoli, inclusa la rhabdomiolisi. Tale rischio può quindi aumentare in caso di somministrazione contemporanea di ezetimibe ed atorvastatina. Si consiglia un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti.

#### Colestipolo

Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono risultate ridotte (circa 25%) quando è stato somministrato colestipolo insieme ad atorvastatina. Tuttavia, gli effetti sui lipidi sono risultati maggiori quando atorvastatina e colestipolo sono stati somministrati contemporaneamente rispetto a quando sono stati somministrati da soli.

### Acido fusidico

Il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica con statine. Il meccanismo di questa interazione (sia essa di farmacodinamica o di farmacocinetica, o di entrambe) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti che ricevevano questa combinazione. Se è necessario il trattamento con acido fusidico, il trattamento con atorvastatina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico (**vedere anche paragrafo 4.4**).

### Effetto di atorvastatina sui medicinali somministrati in concomitanza

#### Digossina

La somministrazione contemporanea di dosi ripetute di digossina e atorvastatina 10 mg ha determinato un lieve incremento delle concentrazioni plasmatiche della digossina allo stato stazionario. I pazienti che assumono digossina devono essere controllati in maniera appropriata.

#### Contraccettivi orali

La somministrazione contemporanea di atorvastatina e un contraccettivo orale ha determinato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di noretindrone e di etinilestradiolo.

#### Warfarin

Nell'ambito di uno studio clinico su pazienti in trattamento cronico con warfarin, la somministrazione contemporanea di atorvastatina 80 mg/die e warfarin ha dato luogo a una piccola diminuzione, pari a circa 1.7 secondi, del tempo di protrombina durante i primi 4 giorni di terapia che si è normalizzata entro 15 giorni di trattamento con atorvastatina. Benché si siano verificate solo molto raramente interazioni con anticoagulanti clinicamente significative, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con atorvastatina in pazienti che assumono anticoagulanti cumarinici e con frequenza sufficiente nel corso della terapia precoce, in modo da assicurare che non si verifichi alcuna alterazione significativa del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati agli intervalli raccomandati abitualmente per i pazienti in terapia con anticoagulanti cumarinici. Se la dose di atorvastatina viene modificata o sospesa, si deve ripetere la medesima procedura. La terapia con atorvastatina non è stata associata a sanguinamento o ad alterazioni del tempo di protrombina in pazienti non in terapia con anticoagulanti.

Tabella 1: Effetto dei medicinali somministrati in concomitanza sulla farmacocinetica di atorvastatina

Medicinale somministrato in concomitanza e regime posologico	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Variazione di AUC <sup>&amp;</sup>	Raccomandazioni cliniche <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 giorni (da 14 a 21)	40 mg il giorno 1, 10 mg il giorno 20	↑ 9.4 volte	Nei casi in cui la somministrazione concomitante di atorvastatina è necessaria, non eccedere
Ciclosporina 5.2	10 mg OD	↑ 8.7	

mg/kg/die, dose stabile	per 28 giorni	volte	10 mg di atorvastatina al giorno. Si consiglia il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	20 mg OD per 4 giorni	↑ 5.9 volte	Nei casi in cui la somministrazione concomitante di atorvastatina non possa essere evitata, si raccomanda la somministrazione di dosi di mantenimento inferiori di atorvastatina. I pazienti che ricevono dosi di atorvastatina superiori a 20 mg devono essere clinicamente monitorati.
Claritromicina 500 mg BID, 9 giorni	80 mg OD per 8 giorni	↑ 4.4 volte	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir 300 mg BID dai giorni 5-7, aumentato a 400 mg BID il giorno 8), giorni 5-18, 30 min la somministrazione di atorvastatina	40 mg OD per 4 giorni	↑ 3.9 volte	Nei casi in cui la somministrazione concomitante di atorvastatina non possa essere evitata, si raccomanda la somministrazione di dosi di mantenimento inferiori di atorvastatina. I pazienti che ricevono dosi di atorvastatina superiori a 40 mg devono essere clinicamente monitorati.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 giorni	10 mg OD per 4 giorni	↑ 3.3 volte	
Itraconazolo 200 mg OD, 4 giorni	40 mg SD	↑ 3.3 volte	
Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 4 giorni	↑ 2.5 volte	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 4 giorni	↑ 2.3 volte	Nessuna raccomandazione specifica
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 28 giorni	↑ 1.7 volte <sup>^</sup>	
Succo di pompelmo, 240 mL OD*	40 mg, SD	↑ 37%	Si sconsiglia l'assunzione concomitante di grandi quantità di succo di pompelmo e atorvastatina.
Diltiazem 240 mg OD per 28 giorni	40 mg, SD	↑ 51%	All'inizio del trattamento con diltiazem od in seguito ad adattamenti posologici si consiglia il monitoraggio clinico dei pazienti
Eritromicina 500 mg QID per 7 giorni	10 mg, SD	↑ 33% <sup>^</sup>	Si consiglia la somministrazione di dosaggi massimi più bassi ed il monitoraggio

			clinico di questi pazienti
Amlodipina 10 mg, dose singola	80 mg, SD	↑ 18%	Nessuna raccomandazione specifica
Cimetidina 300 mg QID, 2 settimane	10 mg OD per 4 settimane	↓ meno dell'1% <sup>^</sup>	Nessuna raccomandazione specifica
Sospensione di antiacidi contenente idrossidi di alluminio e magnesio, 30 ml QID, per 2 settimane	10 mg OD per 4 settimane	↓ 35% <sup>^</sup>	Nessuna raccomandazione specifica
Efavirenz 600 mg OD, 14 giorni	10 mg per 3 giorni	↓ 41%	Nessuna raccomandazione specifica
Rifampicina 600 mg OD 7 giorni (co-somministrato)	40 mg SD	↑ 30%	Se non è possibile evitare la co-somministrazione di atorvastatina e rifampicina, con monitoraggio clinico.
Rifampicina 600 mg OD per 5 giorni (in dosi separate)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	40 mg SD	↑ 35%	Si consiglia la somministrazione di una dose iniziale più bassa ed il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 giorni	40 mg SD	↑ 3%	Si consiglia la somministrazione di una dose iniziale più bassa ed il monitoraggio clinico di questi pazienti.

& I dati mostrati come alterazione per x-volte rappresentano un semplice rapporto tra la somministrazione combinata e la somministrazione di atorvastatina da sola (ad esempio: 1-volta = nessun cambiamento). I dati mostrati come alterazione percentuale rappresentano la differenza percentuale relativa ad atorvastatina quando somministrata da sola (ad esempio: 0% = nessun cambiamento).

# Vedere paragrafi 4.4 e 4.5 per il significato clinico.

\* Contiene uno o più componenti che inibiscono il CYP3A4 e può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci metabolizzati da CYP3A4. L'assunzione di una quantità di succo di pompelmo pari a 240 ml ha determinato inoltre una riduzione dell' AUC del metabolita attivo orto-idrossilato del 20,4%. Grosse quantità di succo di pompelmo (oltre 1,2 l/die per 5 giorni) hanno comportato un incremento dell' AUC dell'atorvastatina pari a 2,5 volte e un incremento della AUC di (atorvastatina e metaboliti) attivi.

<sup>^</sup> Attività equivalente totale di atorvastatina

L'aumento è indicato con il simbolo "↑", la diminuzione con il simbolo "↓"

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

**Tabella 2 : Effetto di atorvastatina sulla farmacocinetica di medicinali somministrati in concomitanza**

Atorvastatina e regime	Medicinale somministrato in concomitanza
------------------------	------------------------------------------

posologico	Prodotto medicinale/Do se (mg)	Variazion e di AUC <sup>&amp;</sup>	Raccomandazioni cliniche
80 mg OD per 10 giorni	Digossina 0,25 mg OD, 20 giorni	↑ 15%	I pazienti che assumono digossina devono essere controllati in maniera appropriata.
40 mg OD per 22 giorni	Contraccettivo orale OD, 2 mesi - noretindrone 1 mg - etinilestradiolo 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Nessuna raccomandazione specifica
80 mg OD per 15 giorni	* Fenazone , 600 mg SD	↑ 3%	Nessuna raccomandazione specifica

& i dati mostrati come alterazione percentuale rappresentano la differenza percentuale relativa ad atorvastatina quando somministrata da sola (ad esempio: 0% = nessun cambiamento).

\* La co-somministrazione di dosi multiple di atorvastatina e fenazone ha determinato piccoli o non rilevabili effetti sulla clearance del fenazone.

L'aumento è indicato con il simbolo "↑", la diminuzione con il simbolo "↓"  
OD = una volta al giorno; SD = dose singola

#### *Popolazione pediatrica*

Sono stati condotti studi di interazione solo con gli adulti. Non è noto quale sia l'entità delle interazioni nella popolazione pediatrica. Le interazioni indicate sopra ed osservate per gli adulti e le avvertenze nel paragrafo 4.4 devono essere tenute in considerazione per la popolazione pediatrica.

## 4.5 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare efficaci metodi contraccettivi durante il trattamento (vedere paragrafo 4.3).

### Gravidanza

Atorvastatina è controindicata durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Non è stata stabilita la sicurezza dell'uso in donne in gravidanza. Non sono stati eseguiti studi clinici controllati con atorvastatina in donne gravide. Sono state ricevute rare segnalazioni di anomalie congenite a seguito di esposizione intrauterina a inibitori della 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, un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico, e l'interruzione consueta dell'assunzione di farmaci ipocolesterolemici durante la gravidanza dovrebbe avere un basso impatto sul rischio a lungo termine associato all'ipercolesterolemia primaria.

Per queste ragioni, atorvastatina non deve essere usata in donne gravide o che cercano o sospettano una gravidanza. Il trattamento con atorvastatina deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a quando non sia stato determinato che la donna non è incinta (vedere paragrafo 4.3).

#### Allattamento

Non è noto se l'atorvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Nel ratto, le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono simili a quelle riscontrate nel latte materno. (vedere paragrafo 5.3). A causa della possibile insorgenza di gravi reazioni avverse nell'infante, le donne in trattamento con atorvastatina non devono allattare il proprio figlio al seno (vedere paragrafo 4.3). L'atorvastatina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

#### Fertilità

Studi nell'animale hanno dimostrato che atorvastatina non ha effetto sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

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

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

### **4.7 Effetti indesiderati**

Dall'analisi dei dati relativi allo studio clinico su atorvastatina controllato con placebo che ha coinvolto 16.066 pazienti (8.755 trattati con atorvastatina vs 7.311 trattati con placebo) trattati per un periodo medio di 53 settimane si è osservato che il 5.2% dei pazienti trattati con atorvastatina ha dovuto interrompere la terapia a causa della comparsa di reazioni avverse rispetto al 4.0% dei pazienti trattati con placebo.

Le informazioni relative al profilo di reazioni avverse per atorvastatina illustrate nella tabella seguente sono riconducibili a studi clinici effettuati e ad una vasta esperienza di post-marketing.

I raggruppamenti di frequenza sono definiti in base alla seguente convenzione: comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### Infezioni ed infestazioni:

Comune: rinofaringite

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: trombocitopenia.

#### Disturbi del sistema immunitario

Comune: reazioni allergiche.

Molto raro: anafilassi.

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: iperglicemia.

Non comune: ipoglicemia, aumento ponderale, anoressia

### Disturbi psichiatrici

Non comune: incubi, insonnia

### Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

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

Raro: neuropatia periferica.

### Patologie dell'occhio

Non comune: visione offuscata

Raro: alterazioni della visione

### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: tinnito

Molto raro: perdita di udito.

### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: dolore faringo-laringeo, epistassi

### Patologie gastrointestinali

Comune: stipsi, flatulenza, dispepsia, nausea, diarrea

Non comune: vomito, dolore al basso ed alto addome, eruttazioni, pancreatite.

### Patologie epatobiliari

Non comune: epatite

Raro: colestasi

Molto raro: insufficienza epatica

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: orticaria, eruzioni cutanee, prurito, alopecia

Raro: edema angioneurotico, dermatite bollosa, inclusi eritema multiforme, Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica

### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia, artralgia, dolore alle estremità, spasmi muscolari, gonfiore alle articolazioni, mal di schiena.

Non comune: dolore al collo, affaticamento muscolare

Raro: miopatia, miosite, rabdomiolisi, tendinopatia, a volte complicata da rottura

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

### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro: ginecomastia

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

Non comune: malessere, astenia, dolore al torace, edema periferico, affaticamento, piressia.

### Esami diagnostici

Comune: test anomali di funzionalità epatica, aumento dei livelli di creatinichinasi nel sangue

Non comune: urine positive per i globuli bianchi

Come con altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, in pazienti trattati con atorvastatina sono stati segnalati aumenti delle transaminasi sieriche. Questi aumenti sono stati di solito lievi e transitori e non hanno richiesto la sospensione del trattamento. Aumenti clinicamente importanti (> 3 volte il limite normale superiore) delle transaminasi sieriche sono stati osservati nello 0.8% dei pazienti trattati con atorvastatina. Questi aumenti sono risultati dose-dipendenti e reversibili in tutti i pazienti.

Negli studi clinici sono stati osservati livelli elevati di creatin chinasi (CK) oltre 3 volte il limite normale superiore nel 2.5% dei pazienti trattati con atorvastatina, in modo simile ad altri inibitori della HMG-CoA riduttasi. Nello 0.4% dei pazienti trattati con atorvastatina, sono stati osservati livelli oltre 10 volte il limite superiore della norma (vedere paragrafo 4.4).

Con alcune statine sono stati segnalati i seguenti eventi avversi:

- Disfunzione sessuale.
- Depressione.
- Sono stati riportati casi eccezionali di patologie polmonari interstiziali, in special modo nel contesto di terapie a lungo termine (vedere il paragrafo 4.4).
- Diabete mellito: la frequenza dipenderà dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, aumento di trigliceridi, storia di ipertensione).

#### Popolazione pediatrica

Il database di sicurezza clinica comprende dati di sicurezza relativi a 249 pazienti pediatrici che hanno ricevuto atorvastatina, dei quali 7 avevano un'età inferiore a 6 anni, 14 avevano un'età compresa tra 6 e 9 anni, e 228 avevano un'età compresa tra 10 e 17 anni.

#### Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

#### Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale

#### Esami diagnostici

Comune: aumento dei livelli di alanina amminotransferasi, aumento dei livelli ematici di creatina fosfochinasi.

Sulla base dei dati disponibili si ritiene che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano comparabili a quelli osservati negli adulti. Al momento l'esperienza in materia di sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica è limitata.

#### 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## 4.8 Sovradosaggio

Non è disponibile un trattamento specifico per il sovradosaggio di atorvastatina. In questo caso, il paziente deve essere trattato dal punto di vista sintomatico e con appropriate misure di supporto. Si devono eseguire i test della funzionalità epatica e devono essere monitorati i livelli sierici di CK. A causa dell'elevato legame dell'atorvastatina con le proteine plasmatiche, non è previsto che l'emodialisi aumenti significativamente la clearance dell'atorvastatina.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificatrici dei lipidi, inibitori della HMG-CoA riduttasi, codice ATC: C10AA05

L'atorvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA riduttasi, l'enzima limitante la velocità di conversione del 3-idrossi-3-metil-glutaril Coenzima A ad acido mevalonico, un precursore degli steroli, incluso il colesterolo. I trigliceridi e il colesterolo sintetizzati nel fegato sono incorporati in lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e immessi nel plasma per essere distribuiti ai tessuti periferici. Le lipoproteine a bassa densità (LDL) sono formate a partire dalle VLDL e sono catabolizzate principalmente dal recettore ad alta affinità per le LDL (recettore LDL).

L'atorvastatina abbassa il colesterolo plasmatico e le concentrazioni sieriche delle lipoproteine, inibendo la HMG-CoA riduttasi, e di conseguenza la biosintesi del colesterolo epatico, ed aumenta il numero di recettori LDL epatici presenti sulla superficie cellulare, con conseguente aumentata captazione e catabolismo delle LDL.

L'atorvastatina riduce la produzione di LDL e il numero di particelle di LDL. L'atorvastatina determina un cospicuo e prolungato aumento di attività recettoriale di LDL, unitamente a un'utile modificazione della qualità delle particelle di LDL circolanti. L'atorvastatina è efficace nel ridurre il colesterolo LDL in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote, una popolazione che solitamente non risponde a farmaci ipolipemizzanti.

In uno studio dose-risposta, l'atorvastatina ha dimostrato di ridurre le concentrazioni di colesterolo totale (30% - 46%), colesterolo LDL (41% - 61%), apolipoproteina B (34% - 50%) e trigliceridi (14% - 33%) provocando contemporaneamente variabili aumenti di colesterolo HDL e apolipoproteina A1. Questi risultati sono stati evidenziati in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, forme di ipercolesterolemia non familiare e iperlipidemia mista, inclusi pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente.

È stato dimostrato che la riduzione del colesterolo totale, del colesterolo LDL e dell'apolipoproteina B riduce i rischi di eventi cardiovascolari e di mortalità cardiovascolare.

#### Ipercolesterolemia familiare omozigote

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

### Arteriosclerosi

Nello studio Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study (REVERSAL) è stato valutato l'effetto di un trattamento ipolipemizzante aggressivo con atorvastatina 80 mg e di un trattamento standard con pravastatina 40 mg sull'aterosclerosi coronarica mediante metodica ecografica intravascolare (IVUS), in corso di angiografia, in pazienti con coronaropatia. In questo studio clinico randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato, la IVUS è stata eseguita in 502 pazienti al basale e a 18 mesi. Nel gruppo in trattamento con atorvastatina (n=253) non è stata osservata alcuna progressione dell'aterosclerosi.

Le variazioni percentuali mediane del volume totale dell'ateroma (obiettivo principale dello studio) rispetto al basale sono state -0.4% (p=0.98) per il gruppo atorvastatina e +2.7% (p=0.001) per il gruppo pravastatina (n=249). Il confronto degli effetti dell'atorvastatina rispetto alla pravastatina è risultato statisticamente significativo (p=0.02). L'effetto del trattamento ipolipemizzante aggressivo sugli endpoint cardiovascolari (per es. necessità di rivascolarizzazione, infarto del miocardio non fatale, morte coronarica) non è stato valutato in questo studio.

Nel gruppo atorvastatina, il colesterolo LDL si è ridotto a un valore medio di 2,04 mmol ± 0,8 (78,9 mg/dL ± 30) rispetto a un valore basale pari a 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dL ± 28) e nel gruppo pravastatina il colesterolo LDL si è ridotto a un valore medio di 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dL ± 26) rispetto a un valore basale di 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dL ± 26) (p<0,0001). L'atorvastatina ha anche ridotto significativamente il CT medio del 34,1% (pravastatina: -18,4% p<0,0001), i livelli medi di TG del 20% (pravastatina: -6,8%, p<0,0009), e i livelli medi di apolipoproteina B del 39,1% (pravastatina: -22,0%, p<0,0001). L'atorvastatina ha determinato un incremento medio del colesterolo HDL del 2.9% (pravastatina: +5.6%, p=NS). È stata osservata una riduzione media della PCR pari al 36.4% nel gruppo atorvastatina rispetto alla riduzione del 5.2% osservata nel gruppo pravastatina (p<0.0001).

I risultati dello studio sono stati ottenuti con la dose di 80 mg e non possono quindi essere estrapolati ai dosaggi più bassi.

I profili di sicurezza e tollerabilità sono risultati sovrapponibili tra i due gruppi di trattamento.

L'effetto del trattamento ipolipemizzante aggressivo sugli endpoint cardiovascolari maggiori non è stato valutato in questo studio. Non è pertanto noto il significato clinico di questi risultati di imaging per quanto riguarda la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari.

### Sindrome coronarica acuta

Nello studio MIRACL, l'atorvastatina 80 mg è stata valutata in 3.086 pazienti (atorvastatina n=1.538; placebo n=1.548) con sindrome coronarica acuta (infarto del miocardio non-Q o angina instabile). Il trattamento è stato avviato durante la fase acuta dopo il ricovero ospedaliero ed è durato per un periodo di 16 settimane. Il trattamento con atorvastatina 80 mg/die ha aumentato il tempo di comparsa dell'endpoint primario combinato, definito come decesso per qualsiasi causa, infarto del miocardio non fatale, arresto cardiaco con rianimazione o angina pectoris con evidenze di ischemia miocardica richiedente ospedalizzazione, indicando una riduzione del rischio del 16% (p=0.048). Ciò è stato dovuto principalmente a una riduzione del 26% del rischio di un nuovo ricovero per angina pectoris con evidenze di ischemia miocardica (p=0.018). Gli altri endpoint secondari non hanno raggiunto singolarmente una significatività statistica (complessivamente: Placebo: 22.2%; Atorvastatina: 22.4%).

Il profilo di sicurezza dell'atorvastatina nello studio MIRACL è risultato in linea con quanto descritto nel paragrafo 4.8.

### Prevenzione della malattia cardiovascolare

L'effetto di atorvastatina sulla coronaropatia fatale e non fatale è stato valutato nel braccio ipolipemizzante dello studio ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm), studio randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo. I pazienti erano ipertesi, di età compresa tra 40 e 79 anni, senza pregresso infarto del miocardio o trattamento per angina e con livelli di colesterolo totale (CT) = 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Tutti i pazienti presentavano almeno 3 dei predefiniti fattori di rischio cardiovascolare: sesso maschile, età = 55 anni, tabagismo, diabete, storia di coronaropatia in parente di primo grado, CT:HDL > 6, vasculopatia periferica, ipertrofia ventricolare sinistra, precedenti eventi cerebrovascolari, alterazioni specifiche all'ECG, proteinuria/albuminuria. Non tutti i pazienti inclusi presentavano un rischio elevato per un primo evento cardiovascolare.

I pazienti sono stati trattati con terapia antiipertensiva (regime a base di amlodipina o atenololo) ed atorvastatina 10 mg/die (n=5.168) o placebo (n=5.137).

L'effetto di atorvastatina sulla riduzione del rischio assoluto e relativo è il seguente:

Evento	Riduzione del rischio relativo (%)	Nr. di eventi (Atorvastatina vs Placebo)	Riduzione rischio assoluto <sup>1</sup> (%)	Valore p
(CHD fatale e IM non fatale)	36%	100 vs. 154	1.1%	0.0005
Eventi cardiovascolari totali e procedure di rivascolarizzazione	20%	389 vs. 483	1.9%	0.0008
Eventi coronarici totali	29%	178 vs 247	1.4%	0.00

<sup>1</sup>Basata sulla differenza nelle frequenze degli eventi che si sono verificati nel periodo di follow-up mediano di 3.3 anni.

CHD = coronaropatia, IM = infarto del miocardio.

La mortalità totale e la mortalità cardiovascolare non si sono ridotte significativamente (185 vs. 212 eventi,  $p=0.17$  e 74 vs. 82 eventi,  $p=0.51$ ). Nelle analisi di sottogruppo effettuate in base al sesso di appartenenza (81% uomini, 19% donne), è stato riscontrato un effetto positivo di atorvastatina negli uomini, ma non è stato possibile stabilirlo nelle donne, forse a causa delle basse percentuali di eventi nel sottogruppo delle donne. La mortalità totale e cardiovascolare sono state numericamente più elevate nelle donne (38 vs. 30 e 17 vs. 12), ma questo dato non era statisticamente significativo. Vi è stata una significativa interazione del trattamento a causa della terapia antiipertensiva al basale. L'endpoint primario (CHD fatale e MI non fatale) è stato ridotto significativamente dall'atorvastatina in 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 dell'atorvastatina sulla cardiopatia fatale e non fatale è stato valutato anche in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, lo studio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) condotto in pazienti con diabete di tipo 2 di età 40 - 75 anni, senza storia pregressa di patologia cardiovascolare e con LDL-C = 4,14 mmol/l (160 mg/dl) e TG = 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Tutti i pazienti presentavano almeno 1 dei seguenti fattori di rischio: ipertensione, tabagismo in atto, retinopatia, microalbuminuria o macroalbuminuria.

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

L'effetto di atorvastatina sulla riduzione del rischio assoluto e relativo è il seguente:

Evento	Riduzione del rischio relativo (%)	Nr. di eventi (Atorvastatina vs Placebo)	Riduzione rischio assoluto <sup>1</sup> (%)	Valor e p
Eventi cardiovascolari maggiori (AMI fatale e non-fatale, IM silente decesso da CHD acuta, angina instabile, CABG, PCTA, rivascolarizzazione, ictus	37%	83 vs. 127	3.2%	0.0010
IM (AMI fatale e non-fatale, IM silente	42%	38 vs 64	1.9%	0.0070
Ictus (fatale e non fatale)	48%	21 vs. 39	1.3%	0.0163

<sup>1</sup>Basata sulla differenza nelle frequenze degli eventi che si sono verificati nel periodo di follow-up mediano di 3.9 anni.

AMI = infarto acuto del miocardio, CABG = intervento di by-pass aortocoronarico, CHD = coronaropatia, IM = infarto del miocardio; PTCA = angioplastica coronarica transluminale percutanea.

Non sono state osservate differenze nell'effetto del trattamento in relazione al sesso di appartenenza, all'età o al livello basale di LDL-C. È stata osservata una tendenza positiva del tasso di mortalità (82 decessi nel gruppo placebo vs. 61 decessi nel gruppo atorvastatina,  $p=0.0592$ ).

### Ictus ricorrente

Nel corso dello studio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), sono stati valutati gli effetti di atorvastatina 80 mg una volta al giorno o placebo sull'ictus in 4731 pazienti che avevano avuto ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA) nei 6 mesi precedenti e che non presentavano una storia di cardiopatia (CHD). Il 60% dei pazienti erano di sesso maschile di età compresa tra i 21 e 92 anni (età media 63) con un valore medio di LDL al basale pari a 133 mg/dL (3.4 mmol/l). Il valore medio di LDL-C era di 73 mg/dL (1.9 mmol/l) durante il trattamento con atorvastatina e di 129 mg/dL (3.3 mmol/l) durante il trattamento con placebo. Il follow-up mediano era di 4.9 anni.

Atorvastatina 80 mg ha ridotto il rischio dell'endpoint primario di ictus fatale o non fatale del 15% (HR 0,85; 95% IC, 0,72-1,00;  $p=0,05$  o 0,84; 95% IC, 0,71-0,99;  $p=0,03$  dopo aggiustamento dei fattori basali) rispetto a placebo. La mortalità da tutte le cause è stata del 9,1% (216/2365) per atorvastatina rispetto all'8.9% (211/2366) del placebo.

Un'analisi post-hoc ha messo in evidenza che atorvastatina 80 mg ha ridotto l'incidenza di ictus ischemico (218/2365, 9.2% versus 274/2366, 11.6%,  $p=0.01$ ) e ha aumentato l'incidenza di ictus emorragico (55/2365, 2.3% versus 33/2366, 1.4%,  $p=0.02$ ) rispetto a placebo.

1

- Il rischio di ictus emorragico è aumentato nei pazienti arruolati nello studio con precedente ictus emorragico (7/45 atorvastatina versus 2/48 placebo; HR 4.06; 95% IC, 0.84 - 19.57) e il rischio di ictus ischemico è simile per i due gruppi (3/45 atorvastatina versus 2/48 placebo; HR 1.64; 95% IC, 0.27 - 9.82).
- Il rischio di ictus emorragico è aumentato nei pazienti arruolati nello studio e con precedente infarto lacunare (20/708 atorvastatina versus 4/701 placebo; HR 4.99; 95% IC, 1.71-14.61), ma in questi pazienti si è anche ridotto il rischio di ictus ischemico (79/708 atorvastatina versus 102/701 placebo; HR 0.76; 95% IC, 0.57-1.02). È possibile che il rischio netto di ictus sia maggiore nei pazienti con precedente infarto lacunare che assumono atorvastatina 80 mg/die.

La mortalità da tutte le cause è stata del 15.6% (7/45) nel gruppo atorvastatina rispetto al 10.4% (5/48) nel sottogruppo di pazienti con precedente ictus emorragico. La mortalità da tutte le cause è stata del 10.9% (77/708) per

atorvastatina rispetto al 9.1% (64/701) per il placebo nel sottogruppo di pazienti con precedente infarto lacunare.

### Popolazione pediatrica

#### Ipercolesterolemia familiare eterozigote in pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e 17 anni

È stato condotto uno studio in aperto della durata di 8 settimane per valutare la farmacocinetica, la farmacodinamica, la sicurezza e la tollerabilità di atorvastatina in bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote geneticamente confermata ed un colesterolo LDL al basale pari a = 4 mmol/l. In totale sono stati arruolati 39 bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni. Il gruppo A ha incluso 15 bambini di età 6-12 anni e Stadio di Tanner 1. Il gruppo B ha incluso 24 bambini di età 10-17 anni e Stadio di Tanner = 2.

La dose iniziale di atorvastatina è stata di una compressa masticabile da 5 mg al giorno nel gruppo A e di una compressa da 10 mg al giorno nel gruppo B. Se un soggetto non raggiungeva il livello target di colesterolo LDL <3.35 mmol/l alla 4a settimana e se l'atorvastatina era ben tollerata è stato possibile raddoppiare il dosaggio.

I valori medi di colesterolo LDL, colesterolo totale, colesterolo VLDL e apolipoproteina B si sono ridotti alla 2a settimana in tutti i soggetti. Nei soggetti nei quali la dose è stata raddoppiata sono state osservate ulteriori riduzioni già all'inizio della 2a settimana, prima valutazione dopo l'aumento della dose. La riduzione percentuale media dei parametri lipidici è stata simile per entrambi i gruppi, indipendentemente dal fatto che i soggetti siano rimasti in trattamento con la dose iniziale oppure abbiano raddoppiato la dose iniziale. Alla 8a settimana, la variazione percentuale rispetto al basale per il colesterolo LDL e per il colesterolo totale è stata in media rispettivamente del 40% e del 30% per tutto l'intervallo di esposizione al farmaco.

#### 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 (fase post-menarca), di età 10-17 anni (età media 14,1 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (FH) o grave ipercolesterolemia sono stati randomizzati al trattamento con atorvastatina (n=140) o placebo (n=47) per 26 settimane e successivamente sono stati tutti trattati con atorvastatina per 26 settimane. Il dosaggio di atorvastatina (una volta al giorno) è stato di 10 mg per le prime 4 settimane e poi aumentato gradualmente fino a 20 mg se il livello di colesterolo LDL era >3.36 mmol/l. L'atorvastatina ha ridotto significativamente i livelli plasmatici di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi ed apolipoproteina B nella fase di 26 settimane in doppio cieco. Il valore medio raggiunto di colesterolo LDL è stato di 3.38 mmol/l (range: 1.81-6.26 mmol/l) nel gruppo in trattamento con atorvastatina rispetto al valore di 5.91 mmol/l (range: 3.93-9,96 mmol/l) ottenuto nel gruppo placebo nelle 26 settimane della fase in doppio cieco.

Un altro studio pediatrico con atorvastatina verso colestipolo in pazienti con ipercolesterolemia di età 10-18 anni ha dimostrato che l'atorvastatina (N=25) ha causato una riduzione significativa del colesterolo LDL alla 26a settimana ( $p < 0.05$ ) rispetto al colestipolo (N=31).

Uno studio per uso compassionevole in pazienti con ipercolesterolemia grave (compresa l'ipercolesterolemia omozigote) ha incluso 46 pazienti trattati con atorvastatina titolata in base alla risposta al trattamento (alcuni soggetti sono stati trattati con 80 mg di atorvastatina al giorno). Lo studio è durato 3 anni: il colesterolo LDL si è ridotto del 36%.

L'efficacia a lungo termine del trattamento con atorvastatina in età pediatrica nel ridurre la morbilità e 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 degli eventi cardiovascolari (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'atorvastatina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale; le massime concentrazioni plasmatiche ( $C_{max}$ ) si raggiungono entro 1 - 2 ore. L'entità dell'assorbimento aumenta in proporzione alla dose di atorvastatina. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità delle compresse rivestite con film è pari al 95% - 99% rispetto alla soluzione orale di atorvastatina. La biodisponibilità assoluta dell'atorvastatina è circa il 12% e la disponibilità sistemica dell'attività inibente la HMG-CoA riduttasi è circa il 30%. La bassa disponibilità sistemica è attribuita alla clearance presistemica a livello della mucosa gastrointestinale e/o al metabolismo epatico di primo passaggio.

### Distribuzione

Il volume medio di distribuzione dell'atorvastatina è approssimativamente 381 l. L'atorvastatina è legata alle proteine plasmatiche in misura  $\geq 98\%$ .

### Biotrasformazione

L'atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 a derivati orto- e para-idrossilati e a vari prodotti di beta-ossidazione. Oltre ad altre vie metaboliche, questi prodotti sono anche metabolizzati attraverso la glucuronidazione. In vitro l'inibizione della HMG-CoA riduttasi da parte dei metaboliti orto- e para-idrossilati è equivalente a quella dell'atorvastatina. Circa il 70% dell'attività inibente circolante a carico della HMG-CoA riduttasi è attribuita ai metaboliti attivi.

### Eliminazione

L'atorvastatina è eliminata principalmente nella bile dopo metabolismo epatico e/o extraepatico. Tuttavia, non sembra che il medicinale sia sottoposto a un significativo ricircolo enteroepatico. Nell'uomo, l'emivita media di eliminazione plasmatica di atorvastatina è di circa 14 ore. L'emivita dell'attività inibente la

HMG-CoA riduttasi è approssimativamente di 20 - 30 ore per contributo dei metaboliti attivi.

### Popolazioni speciali

#### Anziani

Le concentrazioni plasmatiche dell'atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi nelle persone anziane sane sono più elevate di quelle del giovane adulto, mentre gli effetti sui lipidi sono paragonabili a quelli osservati in popolazioni di pazienti più giovani.

#### Popolazione pediatrica

In uno studio in aperto di 8 settimane, i pazienti pediatrici di età 6-17 anni, Stadio di Tanner 1 (N=15) e Stadio di Tanner  $\geq 2$  (N=24), con ipercolesterolemia familiare eterozigote e colesterolo LDL al basale  $\geq 4$  mmol/l sono stati trattati con una monosomministrazione giornaliera rispettivamente di atorvastatina 5 mg o 10 mg in compresse masticabili o di atorvastatina 10 mg o 20 mg in compresse rivestite con film. Il peso corporeo è stato la sola covariante significativa nel modello farmacocinetico di popolazione dell'atorvastatina. La clearance orale apparente di atorvastatina nei soggetti pediatrici è stata simile a quella degli adulti con l'utilizzo di equazioni allometriche in base al peso corporeo. Sono state osservate riduzioni importanti del colesterolo LDL e del colesterolo totale nell'ambito del range posologico di esposizione all'atorvastatina e alla o-idrossiatorvastatina.

#### Sesso

Le concentrazioni di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi nella donna differiscono da quelle dell'uomo (donne:  $C_{max}$  circa 20% maggiore e AUC circa 10% minore). Queste differenze non sono state di significato clinico, non avendo dato luogo a differenze clinicamente significative degli effetti sui lipidi tra uomini e donne.

#### Danno renale

La malattia renale non influenza la concentrazione plasmatica né gli effetti ipolipemizzanti dell'atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi.

#### Compromissione epatica

Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono notevolmente aumentate (circa 16 volte la  $C_{max}$  e circa 11 volte l'AUC) in pazienti con epatopatia alcolica cronica (Child-Pugh B).

#### Polimorfismo di SLCO1B1

La captazione epatica di tutti gli inibitori della HMG-CoA reduttasi, inclusa l'atorvastatina, coinvolge il trasportatore OATP1B1. Nei pazienti con polimorfismo di SLCO1B1 sussiste il rischio di un aumento dell'esposizione a atorvastatina, con conseguente aumento del rischio di rhabdmiolisi (vedere paragrafo 4.4). Il polimorfismo nel gene che codifica OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) è associato ad un aumento dell'esposizione (AUC) a atorvastatina 2,4 volte maggiore che in individui senza questa variante di genotipo (c.521TT). In questi pazienti è anche possibile una captazione epatica di atorvastatina geneticamente compromessa. Non si conoscono le possibili conseguenze sull'efficacia.

## 5.2 **Dati preclinici di sicurezza**

L'atorvastatina non ha rivelato potenziale mutageno e clastogenico nell'ambito di una serie di 4 test in vitro e di un test in vivo. L'atorvastatina non è risultata cancerogena nel ratto; la somministrazione di alte dosi nel topo (con un'AUC 0-24h 6-11 volte maggiore rispetto a quella raggiunta nell'uomo alla dose massima raccomandata) ha tuttavia determinato la comparsa di adenomi epatocellulari nei maschi e di carcinomi epatocellulari nelle femmine. Studi sperimentali sugli animali hanno fornito evidenza che gli inibitori della HMG-CoA reduttasi possono influenzare lo sviluppo degli embrioni o dei feti. Atorvastatina non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità in ratti, conigli e cani e non ha mostrato alcun effetto teratogeno. Dopo somministrazione di dosi tossiche per la madre è stata tuttavia osservata tossicità fetale nei ratti e nei conigli. Lo sviluppo dei cuccioli di ratto è risultato ritardato e la sopravvivenza post-natale ridotta in seguito ad esposizione ad alte dosi di atorvastatina. Nei ratti è stata riscontrata evidenza di trasferimento placentare. Nel ratto, le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina sono simili a quelle riscontrate nel latte materno. Non è noto se l'atorvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Cellulosa microcristallina  
Crospovidone, tipo A  
Sodio carbonato anidro  
Povidone  
Glicerolo dibeenato  
Magnesio stearato

*Rivestimento:*

Ipromellosa 6cP  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 6000

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

La validità dopo prima apertura del contenitore per compresse è di 100 giorni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

*Contenitore per compresse:* tenere il contenitore ermeticamente chiuso per proteggere dall'umidità.

*Blister:* conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

#### 6.4 **Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni blister strip Al/OPA/PVC con foglio di alluminio push-through  
Contenitori per compresse (HDPE) chiusi con tappo in plastica sigillato (chiusura LDPE) con essiccante.

Confezioni:

Blister:

Mykita 80 mg compresse rivestite con film: 30, 100 compresse

Contenitore per compresse:

Mykita 80 mg compresse rivestite con film: 30, 100 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### 6.5 **Precauzioni particolari per lo smaltimento e altra manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

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

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

041911013 - 80 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister AL/AL

041911025 - 80 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister AL/AL

041911037 - 80 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in contenitore HDPE

041911049 - 80 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in contenitore HDPE

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

Luglio 2013

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