

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atoris 10 mg compresse rivestite con film
Atoris 20 mg compresse rivestite con film
Atoris 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Atoris 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg atorvastatina come atorvastatina-calcio.

Atoris 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg atorvastatina come atorvastatina-calcio.

Atoris 40 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg atorvastatina come atorvastatina-calcio.

Eccipienti con effetto noto:

	10 mg compresse	20 mg compresse	40 mg compresse
Lattosio monoidrato (mg/compressa)	56,9 mg	113,8 mg	227,6mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

10 mg compresse: Bianche, tonde, leggermente convesse, con i bordi smussati con diametro di 6 mm.

20 mg compresse: Bianche, tonde, leggermente convesse, con i bordi smussati, con diametro di 8 mm.

40 mg compresse: Bianche, tonde, leggermente convesse, con i bordi smussati, con diametro di 10 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Atoris è indicato in aggiunta alla dieta per ridurre i livelli elevati di colesterolo totale, LDL-colesterolo, apolipoproteina B, e trigliceridi in pazienti adulti, adolescenti e bambini di età superiore ai 10 anni con ipercolesterolemia primaria inclusa ipercolesterolemia familiare (variante eterozigote), ipercolesterolemia poligenica o iperlipemia mista (corrispondente ai Tipi IIa e IIb della classificazione di Fredrickson) quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche è inadeguata.

Atoris è anche indicato per ridurre il colesterolo totale e il colesterolo LDL in soggetti adulti con ipercolesterolemia familiare omozigote in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio, LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

Prevenzione di una malattia cardiovascolare

La prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti adulti 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 a dieta standard ipolipidica prima di ricevere Atoris e deve continuare la dieta durante il trattamento con Atoris.

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.

Ipercolesterolemia primaria e Iperlipemia mista

La maggioranza dei pazienti è controllata con 10 mg di Atoris una volta al giorno. Entro due settimane si osserva una risposta terapeutica e la massima risposta terapeutica è raggiunta solitamente entro 4 settimane. La risposta si mantiene nel corso del trattamento a lungo termine.

Ipercolesterolemia familiare eterozigote

I pazienti devono iniziare con Atoris 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 con 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 atorvastatina deve essere impiegato 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 stata impiegata la dose di 10 mg/die. Per ottenere i livelli di colesterolo (LDL) previsti dalle attuali linee guida, possono essere necessarie dosi più elevate.

Insufficienza renale

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

Compromissione epatica

Atoris deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4 e 5.2). Atoris è controindicato in pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

Anziani

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

Uso in pediatria

Ipercolesterolemia

L'uso in pediatria deve essere riservato agli specialisti del trattamento dell'iperlipidemia e i pazienti devono essere esaminati regolarmente per valutarne i progressi.

Per i pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote di età pari o superiore a 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. Gli adattamenti dovrebbero essere effettuati ad intervalli di 4 settimane o più. La titolazione della dose a 80 mg al giorno è supportata dai dati dello studio negli adulti e da dati clinici limitati da studi su bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Esistono dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia disponibili 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 raccomandazioni sulla posologia.

Per questa popolazione possono essere appropriate altre forme/dosaggi farmaceutici.

Somministrazione contemporanea 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).

Modo di somministrazione

Atoris viene somministrato per via orale. Ciascuna dose giornaliera deve essere somministrata in dose singola e può essere somministrata in qualunque ora del giorno con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Atoris è controindicato in pazienti:

- Con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti del medicinale elencati al paragrafo 6.1.
- Con malattia epatica in fase attiva o con inspiegabili persistenti aumenti delle transaminasi sieriche, oltre 3 volte il limite normale superiore.
- Durante la gravidanza, l'allattamento e nelle donne in età fertile che non usano appropriate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6).

Trattati con antivirali antiepatite C glecaprevir/pibrentasvir

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti sul fegato

Devono essere effettuate prove di funzionalità epatica 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 funzione epatica. I pazienti che presentano aumento dei livelli 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 l'interruzione di Atoris (vedere paragrafo 4.8).

Atoris deve essere impiegato 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 cardiomiopia 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 creatinfosfochinasi (CPK) (> 10 volte il limite normale superiore), mioglobinemia e mioglobinuria che possono portare all'insufficienza renale.

Prima del trattamento

L'atorvastatina deve essere prescritta con cautela in pazienti con fattori predisponenti alla rhabdomiolisi. Il livello della creatinfosfochinasi (CPK) deve essere misurato prima di iniziare il trattamento con statina in presenza delle seguenti condizioni cliniche:

- Compromissione della funzionalità renale.
- Ipotiroidismo.
- Storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari.
- Precedenti di tossicità muscolare associata all'impiego di una statina o di un fibrato.
- Precedenti di malattia epatica e/o quando vengono assunte considerevoli quantità di bevande alcoliche.
- Negli anziani (età > 70 anni) la necessità di effettuare queste misurazioni deve essere valutata in base alla presenza di altri fattori predisponenti alla rhabdomiolisi.
- Situazioni in cui può verificarsi un aumento dei livelli plasmatici, quali interazioni (vedere paragrafo 4.5) e nelle popolazioni speciali incluse le sottopopolazioni genetiche (vedere paragrafo 5.2).

In queste situazioni il rischio del trattamento deve essere valutato in relazione al possibile beneficio e se ne raccomanda il monitoraggio clinico.

Se i livelli di CPK sono significativamente elevati rispetto ai valori basali (> 5 volte il limite normale superiore) il trattamento non deve essere iniziato.

Misurazione della creatinfosfochinasi

La creatinfosfochinasi (CPK) non deve essere misurata dopo un intenso esercizio fisico o in presenza di eventuali possibili cause di incremento della CPK in quanto ciò rende difficile l'interpretazione del valore ottenuto. Se i livelli di CPK sono significativamente aumentati rispetto ai valori basali (> 5 volte il limite normale superiore), i livelli di CPK 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 CPK. Se questi livelli risultano significativamente aumentati (> 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 CPK sono ≤ 5 volte il limite normale superiore, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.
- Se i sintomi si risolvono e i livelli di CPK 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 CPK clinicamente significativi (> 10 volte il limite normale superiore) o se è diagnosticata o sospettata una rhabdomiolisi.

Trattamento concomitante con altri medicinali

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

Ci sono state segnalazioni molto rare di una miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con le statine, tra cui atorvastatina. IMNM è clinicamente caratterizzata da debolezza muscolare prossimale ed elevata creatin chinasi serica, che persistono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

Nei casi in cui la somministrazione concomitante di questi medicinali e atorvastatina sia 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 iniziale più bassa di atorvastatina. Inoltre, in caso di trattamento concomitante di potenti inibitori di 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).

L'uso concomitante di atorvastatina e acido fusidico non è raccomandato, pertanto durante il trattamento con acido fusidico deve essere presa in considerazione la temporanea sospensione dell'atorvastatina (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

In uno studio di 3 anni basato sulla valutazione della maturazione e dello sviluppo complessivi, sulla valutazione della scala Tanner e sulla misurazione dell'altezza e del peso, non è stato osservato nessun effetto clinicamente significativo sulla crescita e sulla maturazione sessuale, (vedere paragrafo 4.8).

Patologia polmonare interstiziale

Sono stati riportati casi eccezionali di patologia polmonare interstiziale collegati ad alcune statine, specialmente se in terapie a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Il quadro sintomatico può includere dispnea, tosse non produttiva e peggioramento della salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che il paziente abbia sviluppato patologia polmonare interstiziale, la terapia con le statine deve essere interrotta.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5.6 -6.9 mmol/L, BMI > 30kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione), devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali.

Eccipienti

Lattosio

Atoris contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetto dei medicinali co-somministrati 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 co-somministrazione di inibitori di CYP3A4 o di proteine di trasporto può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dunque ad un aumento del rischio di miopatia. Il rischio può essere aumentato anche dalla co-somministrazione di medicinali che possono indurre miopatia, quali i derivati dell'acido fibrnico ed ezetimibe (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Inibitori del CYP3A4:

I potenti inibitori di CYP3A4 hanno dimostrato di causare aumenti marcati delle concentrazioni di atorvastatina (vedere Tabella 1 e le informazioni specifiche più sotto). Se possibile la co-somministrazione di potenti inibitori di CYP3A4 (ad es. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo, alcuni antivirali utilizzati nel trattamento dell'HCV (ad es. elbasvir/grazoprevir) e gli inibitori delle proteasi dell'HIV inclusi ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, ecc.) deve essere evitata. Nei casi in cui la somministrazione di questi medicinali con atorvastatina non possa essere evitata devono essere prese in considerazione dosi iniziali e massime più basse di atorvastatina e si raccomanda un monitoraggio clinico adeguato del paziente (vedere Tabella 1).

Gli inibitori moderati di CYP3A4 (ad es. eritromicina, diltiazem, verapamil e fluconazolo) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (vedere Tabella 1). È stato osservato un aumento del rischio di miopatia con l'uso di eritromicina in associazione con le statine. Non sono stati condotti studi di interazione che hanno valutato gli effetti di amiodarone o verapamil su atorvastatina. È noto che sia amiodarone e verapamil inibiscono l'attività di CYP3A4 e la somministrazione concomitante con atorvastatina può causare un aumento dell'esposizione ad atorvastatina. Pertanto, deve essere presa in considerazione una dose massima più bassa di atorvastatina e si raccomanda il monitoraggio clinico appropriato del paziente quando questa viene utilizzata in concomitanza con gli inibitori moderati di CYP3A4. Si raccomanda il monitoraggio clinico appropriato dopo l'inizio o in seguito agli aggiustamenti della dose dell'inibitore.

Induttori di CYP3A4

La somministrazione concomitante di atorvastatina con induttori del citocromo P450 3A (ad es. efavirenz, rifampicina, erba di San Giovanni) può portare a riduzioni variabili nelle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. A causa del meccanismo di interazione duale di rifampicina (induzione del citocromo P450 3A e inibizione del trasportatore di ricaptazione epatocita OATP1B1), si raccomanda la somministrazione simultanea di atorvastatina con rifampicina, poiché la somministrazione ritardata di atorvastatina dopo la somministrazione di rifampicina è stata associata ad una significativa riduzione nelle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. L'effetto di rifampicina sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti è tuttavia ignoto e se la somministrazione concomitante non può essere evitata l'efficacia nei pazienti deve essere attentamente monitorata.

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 di captazione epatica sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti non è noto. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata si raccomanda una riduzione della dose e un monitoraggio clinico dell'efficacia (vedere tabella 1).

Gemfibrozil/derivati dell'acido fibrnico

L'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato ad eventi correlati ai muscoli, inclusa rhabdomiolisi. Il rischio di questi eventi può aumentare in caso di uso concomitante di derivati dell'acido fibrnico e atorvastatina. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, per raggiungere l'obiettivo terapeutico deve essere utilizzata la dose più bassa di atorvastatina e i pazienti devono essere adeguatamente monitorati (vedere paragrafo 4.4).

Ezetimibe

L'uso di ezetimibe da solo è associato ad eventi correlati ai muscoli, inclusa rhabdomiolisi. Il rischio di

questi eventi può pertanto aumentare con l'uso concomitante di ezetimibe e atorvastatina. Si raccomanda l'appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti.

Colestipolo

Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono risultate ridotte (rapporto di concentrazione di atorvastatina: 0,74) quando è stato somministrato colestipolo insieme a 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

Non sono stati condotti studi di interazione con atorvastatina e acido fusidico. Come per le altre statine, nell'esperienza post-marketing sono stati riferiti eventi correlati ai muscoli, inclusa rhabdomiolisi, con atorvastatina ed acido fusidico somministrati in concomitanza. Il meccanismo di questa interazione non è noto. I pazienti devono essere strettamente monitorati e può essere appropriata una temporanea sospensione del trattamento con atorvastatina.

Colchicina

Anche se non sono stati condotti studi di interazione con atorvastatina e colchicina, i casi di miopatia sono stati riportati con atorvastatina co-somministrato con colchicina, e devono essere prese precauzioni nel prescrivere atorvastatina con colchicina.

Effetti di atorvastatina sui medicinali somministrati in concomitanza

Digossina

In seguito alla somministrazione contemporanea di dosi ripetute di digossina e atorvastatina 10 mg, le concentrazioni plasmatiche della digossina allo stato stazionario sono lievemente aumentate. 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

In uno studio clinico su pazienti trattati con terapia cronica di warfarin, la somministrazione contemporanea di atorvastatina e warfarin ha dato luogo a una piccola diminuzione di 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. Benchè siano stati riferiti solo pochi casi rari di interazioni anticoagulanti clinicamente significative, si deve determinare il tempo di protrombina prima di iniziare l'atorvastatina nei pazienti che assumono anticoagulanti cumarinici e ad intervalli abbastanza frequenti all'inizio della terapia per assicurare che non vi siano significative alterazioni nel tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati agli intervalli solitamente raccomandati nei pazienti che assumono anticoagulanti cumarinici. Se la dose di atorvastatina viene modificata o interrotta, deve essere ripetuta la stessa procedura. La terapia con atorvastatina non è stata associata a sanguinamento o a modificazioni nel tempo di protrombina in pazienti che non assumono anticoagulanti.

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione farmaco-farmaco sono stati eseguiti solo negli adulti. L'entità delle interazioni nella popolazione pediatrica non è nota. Le interazioni summenzionate per gli adulti e le avvertenze nel paragrafo 4.4 devono essere prese in considerazione per la popolazione pediatrica.

Tabella 1: Effetti dei medicinali co-somministrati sulla farmacocinetica dell' atorvastatina

Medicinale co-	Atorvastatina
----------------	---------------

somministrato e regime di dosaggio	Dose (mg)	Rapporto dell'AUC^{&}	Raccomandazione clinica[#]
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 (giorni da 14 a 21)	40 mg al giorno 1, 10 mg al giorno 20	9,4	Nei casi in cui è necessaria la somministrazione concomitante con atorvastatina, non superare 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	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	20 mg OD per 4 giorni	5,9	Nei casi in cui è necessaria la somministrazione concomitante con atorvastatina, si raccomandano dosi di mantenimento di atorvastatina più basse. Alle dosi di atorvastatina che superano i 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	Nei casi in cui è necessaria la somministrazione concomitante con atorvastatina, si raccomandano dosi di mantenimento di atorvastatina più basse. Alle dosi di atorvastatina che superano i 40 mg, si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Darunavir 300 mg BID / Ritonavir 100 mg BID, 9 giorni	10 mg OD per 4 giorni	3,4	
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 specificata.
Succo di pompelmo, 240 mL OD *	40 mg, SD	1,37	L'assunzione concomitante di grandi quantità di succo di pompelmo e atorvastatina non è raccomandata.
Diltiazem 240 mg OD, 28 giorni	40 mg, SD	1,51	Dopo l'inizio o in seguito ad aggiustamenti di dose di diltiazem, si raccomanda l'appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti.
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	10 mg, SD	1,33	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio di questi pazienti.
Amlodipina 10 mg, dose singola	80 mg, SD	1,18	Nessuna raccomandazione specificata.

Cimetidina 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 antiacido di idrossido di magnesio e idrossido di 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 (somministrazione concomitante)	40 mg SD	1,12	Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, si raccomanda la somministrazione concomitante di atorvastatina con 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 raccomanda la dose iniziale più bassa e il monitoraggio di questi pazienti.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 giorni	40 mg SD	1,03	Si raccomanda la dose iniziale più bassa e il monitoraggio di questi pazienti.
Boceprevir 800 mg TID, 7 giorni	40 mg SD	2,3	Si raccomanda la dose iniziale più bassa e 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.
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 conprodotti contenenti elbasvir o grazoprevir.

& Rappresentazione del rapporto dei trattamenti (somministrazione concomitante più atorvastatina versus atorvastatina da sola).

Vedere paragrafi 4.4 e 4.5 per la rilevanza clinica.

* Contiene uno o più componenti che inibiscono CYP3A4 e che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di medicinali metabolizzati da CYP3A4. L'assunzione di un bicchiere da 240 ml di succo di pompelmo causa inoltre una riduzione dell'AUC del 20,4% per il metabolita attivo orto-idrossido. Grandi quantità di succo di pompelmo (più di 1,2 l al giorno per 5 giorni) hanno aumentato l'AUC di atorvastatina di 2,5 volte e l'AUC dell'attivo (atorvastatina e metaboliti) inibitori dell'HMG-CoA reductasi di 1,3 volte.

** Rapporto basato su un singolo campione prelevato dopo 8 – 16 ore.

OD = 1 volta al giorno; SD = dose singola; BID = 2 volte al giorno; TID = 3 volte al giorno; QID = 4 volte al giorno

Tabella 2: Effetto di atorvastatina sulla farmacocinetica dei medicinali co-somministrati

Atorvastatina e regime di dosaggio	Medicinale somministrato in concomitanza		
	Medicinale/Dose (mg)	Rapporto dell' AUC ^{&}	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	Contraccettivi orali OD, 2 mesi - Noretindrone 1 mg - Etinil estradiolo 35 µg	1,28 1,19	Nessuna raccomandazione specifica.
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

& Rappresentazione del rapporto dei trattamenti (somministrazione concomitante più atorvastatina versus atorvastatina da sola).

* La somministrazione concomitante di dosi multiple di atorvastatina e fenazone hanno mostrato effetti lievi o non rilevabili nella clearance del fenazone.

OD = una volta al giorno; SD = dose singola; BID = 2 volte al giorno

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

Atoris è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). La sicurezza in gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati eseguiti studi clinici controllati con atorvastatina in gravidanza. Sono stati riferiti rari casi di anomalie congenite in seguito ad esposizione intrauterina a inibitori della HMG-CoA riduttasi. Gli studi sull'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Il trattamento della madre con atorvastatina può ridurre i livelli fetali di mevalonato che è un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico, e l'interruzione normale di medicinali antilipidici durante la gravidanza dovrebbe avere scarso impatto sui rischi a lungo termine associati all'ipercolesterolemia primaria.

Per queste ragioni, Atoris non deve essere utilizzata in donne in gravidanza, che cercano una gravidanza o che sospettano una gravidanza. Il trattamento con Atoris deve essere sospeso per tutta la durata della gravidanza o fino a che non sia stato stabilito che la donna non è in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se l'atorvastatina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. 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 delle possibili reazioni avverse gravi, le donne che assumono Atoris non devono allattare (vedere paragrafo 4.3). Atorvastatina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Negli studi nell'animale atorvastatina non ha avuto alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

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

Atoris altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nel database dello studio clinico controllato con placebo con atorvastatina su 16.066 pazienti (8755 atorvastatina vs. 7311 placebo) trattati per un periodo medio di 53 settimane, il 5,2% dei pazienti ha interrotto la terapia a causa di reazioni avverse rispetto al 4,0% dei pazienti trattati con placebo.

La tabella seguente presenta il profilo delle reazioni avverse per l'atorvastatina sulla base dei dati degli studi clinici e di un'estesa esperienza post-marketing.

Le frequenze stimate degli eventi si basano sulla 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 ($\geq 1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni e infestazioni

Comune: nasofaringite.

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, perdita di peso, 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: disturbi della vista.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: tinnito.

Molto raro: perdita dell'udito.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: dolore faringolaringeo, epistassi.

Patologie gastrointestinali

Comune: stipsi, flatulenza, dispepsia, nausea, diarrea.

Non comune: vomito, dolore addominale superiore e inferiore, eruttazione, 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 bollose 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, lacerazione muscolare, tendinopatia a volte complicata da rottura dei tendini.

Molto raro: sindrome lupus simile.

Non nota: miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere il 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 toracico, edema periferico, affaticamento, piressia.

Esami diagnostici

Comune: alterazione nei test per la funzionalità epatica, aumento della creatinfosfochinasi nel sangue.

Non comune: presenza di globuli bianchi nelle urine.

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 creatinfosfochinasi (CPK) 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).

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 comunemente osservati in entrambi i gruppi, indipendentemente dalla valutazione di causalità, sono state infezioni. In uno studio di 3 anni basato sulla valutazione della maturazione e dello sviluppo complessivi, sulla valutazione della scala Tanner e sulla misurazione dell'altezza e del peso, non è stato osservato nessun effetto clinicamente significativo sulla crescita e sulla maturazione sessuale. 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 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 effetti avversi sono stati riportati con alcune stative:

- Disfunzione sessuale

- Depressione
- Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, specialmente nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).
- Diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia 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 l'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse> . avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non è disponibile un trattamento specifico per il sovradosaggio di atorvastatina. In caso di sovradosaggio, effettuare un trattamento sintomatico e istituire misure di supporto secondo necessità. Si devono eseguire test di funzionalità epatica e devono essere monitorati i livelli sierici di CPK. A causa dell'elevato legame dell'atorvastatina con le proteine plasmatiche, non è previsto che l'emodialisi aumenti significativamente la clearance dell'atorvastatina.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ipolipemizzanti, inibitori della HMG-CoA riduttasi, codice ATC: C10AA05

Meccanismo d'azione

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).

Effetti farmacodinamici

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 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 una 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 iperlipemia 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.

Efficacia clinica e sicurezza

Ipercolesterolemia familiare omozigote

In uno studio multicentrico open-label per l'uso compassionevole della durata di 8 settimane con una fase di estensione opzionale di durata 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 percentuale media nel colesterolo LDL è stata di circa il 20%. L'atorvastatina è stata somministrata a dosi fino a 80 mg/die.

Aterosclerosi

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. Quindi non possono essere estrapolati ai dosaggi più bassi.

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

In questo studio non è stato valutato l'effetto di un trattamento ipolipemizzante intensivo sui maggiori endpoint cardiovascolari. Quindi non è nota la significatività clinica di questi risultati di imaging per quanto riguarda la prevenzione primaria e secondaria di 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 miocardico senza onda Q o angina instabile). Il trattamento è stato iniziale durante la fase acuta dopo la dimissione ospedaliera ed è proseguito per un periodo di 16 settimane. Il trattamento con atorvastatina 80 mg/die ha aumentato il tempo all'insorgenza dell'endpoint primario combinato, definito come morte per tutte le cause, infarto miocardico non fatale, arresto cardiaco rianimato o angina pectoris con evidenza di ischemia miocardica che richiede ospedalizzazione, che indica una riduzione del rischio del 16% (p=0.048). Ciò è dovuto principalmente ad una riduzione del 26% di nuova ospedalizzazione per angina pectoris con evidenza di ischemia miocardica (p=0.018). Gli altri endpoint secondari non hanno raggiunto significatività statisticamente clinica propria (totale: placebo: 22,2%, atorvastatina: 22,4%).

Il profilo di sicurezza di atorvastatina nello studio MRACL era coerente con quanto descritto al 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 (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) $\leq 6,5$ 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 Rischio Relativo (%)	N. di Eventi (atorvastatina vs. placebo)	Riduzione Rischio Assoluto ¹ (%)	p value
(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%	0,0006

¹Basata 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 IM 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 Atorvastatina 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 $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) e TG $\leq 6,78$ 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 dell'atorvastatina sulla riduzione del rischio assoluto e relativo è il seguente:

Evento	Riduzione Rischio Relativo (%)	N. di Eventi (atorvastatina vs. placebo)	Riduzione Rischio Assoluto ¹ (%)	p value
Eventi cardiovascolari maggiori (IM acuto fatale e non-fatale, IM silente, decesso da CHD acuta, angina instabile, CABG, PTCA, rivascolarizzazione, ictus)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
IM (IM acuto 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

¹Basata sulla differenza nelle frequenze degli eventi che si sono verificati nel periodo di follow-up mediano di 3,9 anni.

IM = infarto del miocardio, CHD = coronaropatia, CABG = intervento di by-pass aortocoronarico, 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% vs 274/2366, 11,6%, p=0.01) e ha aumentato l'incidenza di ictus emorragico (55/2365, 2,3% vs 33/2366, 1,4%, p=0.02) rispetto a placebo.

- Il rischio di ictus emorragico è aumentato nei pazienti arruolati nello studio con precedente ictus emorragico (7/45 atorvastatina vs 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 vs 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 vs 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 vs 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 una volta al giorno.

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 ereditaria eterozigote in pazienti pediatrici tra i 6 e i 17 anni

È stato condotto uno studio open-label di 8 settimane per la valutazione della farmacocinetica, farmacodinamica e sicurezza e tollerabilità di atorvastatina su bambini e adolescenti con ipercolesterolemia ereditaria eterozigote a colesterolo LDL al basale ≥ 4 mmol/L. Sono stati arruolati un totale di 39 bambini e adolescenti dai 6 ai 17 anni di età. La coorte A ha incluso 15 bambini, dai 6 ai 12 anni allo stadio 1 della scala Tanner. La coorte B ha incluso 24 bambini, dai 10 ai 17 anni di età allo stadio ≥ 2 della scala Tanner.

La dose iniziale di atorvastatina era di 5 mg al giorno in una compressa masticabile nella coorte A e 10 mg in una formulazione in compresse nella coorte B. Era consentito il raddoppiamento della dose di atorvastatina se un soggetto non raggiungeva il target di colesterolo LDL di $< 3,35$ mmol/L alla settimana 4 e se l'atorvastatina era ben tollerata.

I valori medi per colesterolo LDL, trigliceridi, colesterolo VLDL e Apolipoproteina B si sono ridotti alla settimana 2 in tutti i soggetti. Per i soggetti la cui dose era raddoppiata, sono state osservate riduzioni aggiuntive già alla settimana 2, alla prima valutazione, dopo la titolazione graduale della dose. Le riduzioni percentuali medie nei parametri lipidici erano simili per entrambe le coorti, indipendentemente dal fatto che i soggetti rimanessero alla dose iniziale o la raddoppiassero. Alla settimana 8, in media, la variazione percentuale rispetto al basale nel colesterolo LDL e nei trigliceridi era rispettivamente di circa il 40% e il 30%, nell'arco dell'intervallo di esposizione.

In un secondo studio in aperto, a braccio singolo, 271 bambini maschi e femmine con 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 la conferma di HeFH e un livello basale di LDL-C ≥ 4 mmol/L (circa 152 mg/dL). Lo studio ha incluso 139 bambini nella fase di sviluppo di Tanner 1 (in genere di età compresa tra 6 e 10 anni). Il dosaggio di atorvastatina (una volta al giorno) è iniziato con 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 bambini potevano ricevere una titolazione 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 era di 19,6 mg e la dose media ponderata per i bambini di età pari o superiore a 10 anni era di 23,9 mg.

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

I dati erano coerenti con l'assenza di effetti del medicinale su nessuno dei parametri di crescita e sviluppo (cioè altezza, peso, BMI, scala Tanner, valutazione della maturazione e dello sviluppo globale) in soggetti pediatrici e adolescenti con HeFH trattati con atorvastatina nel corso di uno studio di 3 anni. Non è stato osservato alcun effetto farmacologico valutato nell'indagine sull'altezza, peso, indice di massa corporea per età o per genere.

Tabella 3 Effetti ipolipemizzanti di atorvastatina in adolescenti maschi e femmine 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.)#
Linea base	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 a bassa densità-C; HDL-C = colesterolo ad alta densità-C; TG = trigliceridi; Apo B = apolipoproteina B; “Mese 36/ET” inclusi i dati del controllo finale per i soggetti che hanno concluso la partecipazione a 36 mesi di timepoints programmati così come i dati completi a 36 mesi per i soggetti che hanno concorso alla partecipazione di 36 mesi; “*”= Mese 30 N per questo parametro era 207; “**”= Linea base N per questo parametro era 270; “***” = Mese 36/ET N per questo parametro era 243; “#”=g/L per Apo B.

Ipercolesterolemia ereditaria eterozigote in pazienti pediatriche tra i 10 e i 17 anni di età

In uno studio clinico in doppio cieco, controllato verso placebo seguito da una fase in aperto, 187 ragazzi e ragazze post-menarca, di età compresa tra i 10 e i 17 anni (età media 14.1 anni) con ipercolesterolemia ereditaria eterozigote (FH) o ipercolesterolemia grave sono stati randomizzati al gruppo atorvastatina (n=140) o al gruppo placebo (n=47) per 26 settimane e in seguito, per altre 26 settimane, tutti hanno ricevuto atorvastatina. Il dosaggio dell'Atorvastatina (una volta al giorno) era di 10 mg per le prime 4 settimane e aumentato fino a 20 mg se il livello di colesterolo LDL era > 3,36 mmol/l. L'atorvastatina ha diminuito in modo significativo i livelli plasmatici di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi, e apolipoproteina B durante la fase in doppio cieco di 26 settimane. Il valore medio ottenuto di colesterolo LDL è stato 3.38 mmol/l (intervallo: 1.81-6.26 mmol/l) nel gruppo atorvastatina rispetto a 5.91 mmol/l (intervallo: 3.93-9.96 mmol/l) nel gruppo placebo durante la fase in doppio cieco di 26 settimane.

Uno studio pediatrico aggiuntivo di atorvastatina vs. colestipolo in pazienti con ipercolesterolemia tra i 10 e i 18 anni di età ha dimostrato che atorvastatina (N=25) ha causato una significativa riduzione nel colesterolo LDL alla settimana 26 (p<0.05) rispetto al colestipolo (N=31).

Uno studio sull'uso compassionevole in pazienti con ipercolesterolemia (inclusa ipercolesterolemia omozigote) ha incluso 46 pazienti pediatriche trattate con atorvastatina titolate secondo la risposta (alcuni soggetti hanno ricevuto 80 mg di atorvastatina al giorno). Lo studio ha avuto la durata di 3 anni: il colesterolo LDL si è ridotto del 36%.

Non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine della terapia con atorvastatina nei bambini per ridurre la morbilità e la mortalità nell'età adulta.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con atorvastatina nei bambini di età compresa tra 0 e meno di 6 anni nel trattamento dell'ipercolesterolemia eterozigote e nei bambini di età compresa tra 0 e meno di 18 anni nel trattamento dell'ipercolesterolemia ereditaria omozigote, dell'ipercolesterolemia mista, nell'ipercolesterolemia primaria e nella prevenzione di eventi cardiovascolari (vedere paragrafo 4.2 per 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 è proporzionale alla dose di atorvastatina. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità delle compresse rivestite con film è pari al 95% - 99% di quella della 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 per il 98% e più.

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 paraidrossilati 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, il tempo medio di dimezzamento per l'eliminazione di atorvastatina è di circa 14 ore. Il tempo di dimezzamento dell'attività inibente la HMG-CoA riduttasi è approssimativamente di 20 - 30 ore per effetto 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 multi-farmaco 1 (MDR1) e proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP), che può limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare dell'atorvastatina.

Popolazioni speciali

- **Persone anziane:** le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi nell'anziano sano 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 open-label di 8 settimane, pazienti pediatriche (età 6-17 anni) allo stadio 1 della scala Tanner (N=15) e stadio ≥ 2 della scala Tanner (N=24) con ipercolesterolemia ereditaria eterozigote e colesterolo LDL di ≥ 4 mmol/L al basale sono stati trattati rispettivamente con 5 o 10 mg di atorvastatina compresse masticabili o 10 o 20 mg di atorvastatina compresse rivestite con film una volta al giorno. Il peso corporeo era la sola covariante significativa nel modello PK della popolazione di atorvastatina. La clearance orale apparente di atorvastatina nei soggetti pediatriche è stata simile a quella degli adulti con l'utilizzo di equazioni allometriche in base al peso corporeo. Sono state osservate riduzioni consistenti nel colesterolo LDL e nei trigliceridi nell'intervallo delle esposizioni di atorvastatina e o-idrossiatorvastatina.
- **Sesso di appartenenza:** 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 apparse di alcun significato clinico, non avendo dato luogo a differenze clinicamente significative degli effetti sui lipidi tra uomini e donne.
- **Compromissione renale:** l'insufficienza renale non influenza la concentrazione plasmatica né gli effetti ipolipemizzanti dell'Atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi.
- **Compromissione epatica:** le concentrazioni plasmatiche dell'atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi appaiono notevolmente aumentate (circa 16 volte la C_{max} e circa 11 volte la AUC) in pazienti con epatopatia alcolica cronica (Child-Pugh B).
- **Polimorfismo SLCO1B1:** La captazione epatica di tutti gli inibitori della HMG-CoA reduttasi inclusa l'atorvastatina coinvolge il trasportatore OATP1B1. Nei pazienti con polimorfismo SLCO1B1 esiste il rischio di un aumento dell'esposizione all'atorvastatina, che può portare ad un aumento del rischio di rhabdmiolisi (vedere paragrafo 4.4). Il polimorfismo nel gene che codifica OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) è associato con un'esposizione ad atorvastatina maggiore di 2,4 volte (AUC) rispetto agli individui senza questa variante nel genotipo (c.521TT). In questi pazienti è possibile una captazione epatica geneticamente compromessa. Le possibili conseguenze sull'efficacia non sono note.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'atorvastatina non ha dimostrato potenziale mutageno o clastogenico in 4 test in vitro, e in un test in vivo. L'atorvastatina non è risultata cancerogena nel ratto, ma dosi elevate nel topo (con AUC_{0-24h} di 6-11 volte raggiunto nell'uomo alla dose massima raccomandata) hanno evidenziato adenomi epatocellulari nei maschi e di carcinomi epatocellulari nelle femmine.

Dagli studi sperimentali nell'animale risulta l'evidenza che gli inibitori della HMG-CoA riducono lo sviluppo degli embrioni o dei feti. Nel ratto, nel coniglio e nel cane l'atorvastatina non ha effetto sulla fertilità e non è stato teratogeno, tuttavia a dosi tossiche per la madre nei ratti e nei conigli è stata osservata tossicità fetale. Lo sviluppo della prole nel ratto è stata ritardata e la sopravvivenza post-natale era ridotta durante l'esposizione dei piccoli ad elevate dosi di atorvastatina. Nel ratto c'è stata evidenza di trasferimento placentare. Nel ratto, le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina sono simili a quelle del latte. Non è noto se atorvastatina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte umano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Sodio idrossido
Sodio laurilsolfato
Idrossipropilcellulosa
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Crospovidone
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3000
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità. Questo medicinale non richiede particolari condizioni di temperatura per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister (OPA/Al/PVC-foglio di alluminio): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse rivestite con film in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento ed altre disposizioni

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 040561019 - "10mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561021 - "10mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561033 - "10mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561045 - "10mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561058 - "10mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561060 - "10mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561072 - "10mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561084 - "10mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561096 - "10mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561108 - "10mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561110 - "10mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561122 - "10mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561134 - "10mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561146 - "10mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561159 - "20mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561161 - "20mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561173 - "20mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561185 - "20mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561197 - "20mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561209 - "20mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561211 - "20mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561223 - "20mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561235 - "20mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561247 - "20mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561250 - "20mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561262 - "20mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561274 - "20mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561286 - "20mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561298 - "40mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561300 - "40mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561312 - "40mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561324 - "40mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561336 - "40mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561348 - "40mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561351 - "40mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561363 - "40mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561375 - "40mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561387 - "40mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561399 - "40mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561401 - "40mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561413 - "40mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 040561425 - "40mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 09/11/2011

Data del rinnovo più recente: 16/05/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atoris 30 mg compresse rivestite con film

Atoris 60 mg compresse rivestite con film

Atoris 80 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Atoris 30 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di atorvastatina come atorvastatina-calcio.

Atoris 60 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di atorvastatina come atorvastatina-calcio.

Atoris 80 mg compresse rivestite con film

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

Eccipienti con effetto noto:

	30 mg compresse	60 mg compresse	80 mg compresse
Lattosio monoidrato (mg/compressa)	175 mg	350 mg	467 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

30 mg compresse: compresse rivestite con film di colore da bianco a quasi bianco, rotonde, leggermente convesse, con i bordi smussati, con diametro di 9 mm.

60 mg compresse: compresse rivestite con film di colore da bianco a quasi bianco, ovali, biconvesse, di dimensione 16 mm x 8,5 mm.

80 mg compresse: compresse rivestite con film di colore da bianco a quasi bianco, a forma di capsula, biconvesse, di dimensioni 18 mm x 9 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Atoris è indicato in aggiunta alla dieta per ridurre i livelli elevati di colesterolo totale, LDL-colesterolo, apolipoproteina B, e trigliceridi in pazienti adulti, adolescenti e bambini di età superiore ai 10 anni con ipercolesterolemia primaria inclusa ipercolesterolemia familiare (variante eterozigote), o iperlipemia 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.

Atoris è anche indicato per ridurre il colesterolo totale e 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 di una malattia cardiovascolare

La prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti 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 a dieta standard ipolipidica prima di ricevere Atoris e deve continuare la dieta durante il trattamento con Atoris.

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.

Ipercolesterolemia primaria e iperlipemia combinata (mista)

La maggioranza dei pazienti è controllata con 10 mg di Atoris una volta al giorno. Entro due settimane si osserva una risposta terapeutica e la massima risposta terapeutica è raggiunta solitamente entro 4 settimane. La risposta si mantiene nel corso del trattamento a lungo termine.

Ipercolesterolemia familiare eterozigote

I pazienti devono iniziare con Atoris 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 con 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 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 stata impiegata la dose di 10 mg/die. Per ottenere i livelli di colesterolo (LDL) previsti dalle attuali linee guida, possono essere necessarie dosi più elevate.

Insufficienza renale

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

Compromissione epatica

Atoris deve essere usata con cautela in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4 e 5.2). Atoris è controindicato in pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

Uso in geriatria

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

Uso in pediatria

Ipercolesterolemia

L'uso in pediatria deve essere riservato agli specialisti del trattamento dell'iperlipidemia e i pazienti devono essere esaminati regolarmente per valutarne i progressi.

Per i pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote di età pari o superiore a 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. Gli adattamenti dovrebbero essere effettuati ad intervalli di 4 settimane o più. La titolazione della dose a 80 mg al giorno è supportata dai dati dello studio negli adulti e da dati clinici limitati da studi su bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Esistono dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia disponibili 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 raccomandazioni sulla posologia.

Per questa popolazione possono essere appropriate altre forme/dosaggi farmaceutici.

Somministrazione contemporanea 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).

Modo di somministrazione

Atoris viene somministrato per via orale. Ciascuna dose giornaliera di atorvastatina deve essere somministrata in dose singola e può essere somministrata in qualunque ora del giorno con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Atoris è controindicato in pazienti:

- Con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Con malattia epatica in fase attiva o con inspiegabili persistenti aumenti delle transaminasi sieriche, oltre 3 volte il limite normale superiore.
- Durante la gravidanza, l'allattamento e nelle donne in età fertile che non usano appropriate misure contraccettive adeguate (vedere paragrafo 4.6).
- Trattati con antivirali antiepatite C glecaprevir/pibrentasvir.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti sul fegato

Devono essere effettuate prove di funzionalità epatica 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 funzione epatica. I pazienti che presentano aumento dei livelli 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 l'interruzione di Atoris (vedere paragrafo 4.8).

Atoris 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 creatina chinasi (CPK) (> 10 volte il limite normale superiore), mioglobulinemia e mioglobinuria che possono portare alla insufficienza renale.

Prima del trattamento:

L'atorvastatina deve essere prescritta con cautela in pazienti con fattori predisponenti alla rhabdomiolisi. Il livello della creatina chinasi (CK) deve essere misurato prima di iniziare il trattamento con statina in presenza delle seguenti condizioni cliniche:

- Compromissione della funzionalità renale
- Ipotiroidismo
- Storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari
- Precedenti di tossicità muscolare associata all'impiego di una statina o di un fibrato
- Precedenti di malattia epatica e/o quando vengono assunte considerevoli quantità di bevande alcoliche
- Negli anziani (età > 70 anni) la necessità di effettuare questa misurazione deve essere valutata in base alla presenza di altri fattori predisponenti alla rhabdomiolisi
- Situazioni in cui può verificarsi un aumento dei livelli plasmatici, quali interazioni (vedere paragrafo 4.5) e nelle popolazioni speciali incluse sottopopolazioni genetiche (vedere paragrafo 5.2).

In queste situazioni il rischio del trattamento deve essere valutato in relazione al possibile beneficio e se ne raccomanda il monitoraggio clinico.

Se i livelli di CK sono significativamente elevati rispetto ai valori basali (> 5 volte il limite normale superiore) il trattamento non deve essere iniziato.

Misurazione della creatina chinasi

La creatina chinasi (CK) non deve essere misurata dopo un intenso esercizio fisico o in presenza di eventuali possibili cause 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 (> 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 ≤ 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 medicinali

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

Ci sono state segnalazioni molto rare di una miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) durante

o dopo il trattamento con alcune statine. IMNM è clinicamente caratterizzata da persistente debolezza muscolare prossimale ed elevata creatininchinasi sierica, che persistono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

Nei casi in cui la somministrazione concomitante di questi medicinali a atorvastatina sia 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 iniziale più bassa di atorvastatina. Inoltre, in caso di trattamento concomitante di potenti inibitori di 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).

Atoris non deve essere somministrato in concomitanza con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso di acido fusidico per via sistemica è considerato essenziale, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rhabdmiolisi (inclusi alcuni decessi) nei pazienti trattati con acido fusidico e statine in combinazione (vedere paragrafo 4.5). Il paziente deve essere informato di consultare immediatamente il medico in caso di sintomi di debolezza, dolore o dolorabilità muscolare.

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

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

Uso pediatrico

In uno studio di 3 anni basato sulla valutazione della maturazione e dello sviluppo complessivi, sulla valutazione, della scala Tanner e sulla misurazione dell'altezza e del peso, non è stato osservato nessun effetto clinicamente significativo sulla crescita e sulla maturazione sessuale, (vedere paragrafo 4.8).

Patologia polmonare interstiziale

Sono stati riportati casi eccezionali di patologia polmonare interstiziale collegati ad alcune statine, specialmente in terapie a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Il quadro sintomatico può includere dispnea, tosse non produttiva e peggioramento della salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che il paziente abbia sviluppato patologia polmonare interstiziale, la terapia con le statine deve essere interrotta.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6 -6,9 mmol/L, BMI > 30kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione), devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali.

Eccipienti

Lattosio

Atoris contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetto dei altri medicinali co-somministrati 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 multi-farmaco 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 co-somministrazione di inibitori di CYP3A4 o di proteine di trasporto causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dunque ad un aumento del rischio di miopatia. Il rischio può essere aumentato anche dalla co-somministrazione di medicinali che possono indurre miopatia, quali i derivati dell'acido fibrnico ed ezetimibe (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Inibitori del CYP3A4

I potenti inibitori di CYP3A4 hanno dimostrato causare aumenti marcati delle concentrazioni di atorvastatina (vedere Tabella 1 e le informazioni specifiche più sotto). Se possibile la co-somministrazione di potenti inibitori di CYP3A4 (ad es. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo, alcuni antivirali utilizzati nel trattamento dell'HCV (ad es. elbasvir/grazoprevir) e gli inibitori delle proteasi dell'HIV inclusi ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, ecc.) deve essere evitata. Nei casi in cui la somministrazione di questi medicinali con atorvastatina non possa essere evitata devono essere prese in considerazione dosi iniziali e massime più basse di atorvastatina e si raccomanda un monitoraggio clinico adeguato del paziente (vedere Tabella 1).

Gli inibitori moderati di CYP3A4 (ad es. eritromicina, diltiazem, verapamil e fluconazolo) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (vedere Tabella 1). È stato osservato un aumento del rischio di miopatia con l'uso di eritromicina in associazione con le statine. Non sono stati condotti studi di interazione che hanno valutato gli effetti di amiodarone o verapamil su atorvastatina. È noto che sia amiodarone e verapamil inibiscono l'attività di CYP3A4 e la somministrazione concomitante con atorvastatina può causare un aumento dell'esposizione ad atorvastatina. Pertanto, deve essere presa in considerazione una dose massima più bassa di atorvastatina e si raccomanda il monitoraggio clinico appropriato del paziente quando questa viene utilizzata in concomitanza con gli inibitori moderati di CYP3A4. Si raccomanda il monitoraggio clinico appropriato dopo l'inizio o in seguito agli aggiustamenti della dose dell'inibitore.

Induttori di CYP3A4

La somministrazione concomitante di atorvastatina con induttori del citocromo P450 3A (ad es. efavirenz, rifampicina, erba di San Giovanni) può portare a riduzioni variabili nelle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. A causa del meccanismo di interazione duale di rifampicina (induzione del citocromo P450 3A e inibizione del trasportatore di ricaptazione epatocita OATP1B1), si raccomanda la somministrazione simultanea di atorvastatina con rifampicina, poiché la somministrazione ritardata di atorvastatina dopo la somministrazione di rifampicina è stata associata ad una significativa riduzione nelle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. L'effetto di rifampicina sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti è tuttavia ignoto e se la somministrazione concomitante non può essere evitata l'efficacia nei pazienti deve essere attentamente monitorata.

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 di captazione epatica sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti non è noto. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata si raccomanda una riduzione della dose e un monitoraggio clinico dell'efficacia (vedere Tabella 1).

Gemfibrozil/derivati dell'acido fibrico

L'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato ad eventi correlati ai muscoli, inclusa rhabdomiolisi. Il rischio di questi eventi può aumentare in caso di uso concomitante di derivati dell'acido fibrico e atorvastatina. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, per raggiungere l'obiettivo terapeutico deve essere utilizzata la dose più bassa di atorvastatina e i pazienti devono essere adeguatamente monitorati (vedere paragrafo 4.4).

Ezetimibe

L'uso di ezetimibe da solo è associato ad eventi correlati ai muscoli, inclusa rhabdomiolisi. Il rischio di questi eventi può pertanto aumentare con l'uso concomitante di ezetimibe e atorvastatina. Si raccomanda l'appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti.

Colestipolo

Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono risultate ridotte (rapporto di concentrazione di atorvastatina: 0,74) quando è stato somministrato colestipolo insieme a 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 rhabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di statine con acido fusidico usato per via sistemica. Il meccanismo di interazione (che sia di tipo farmacodinamico o farmacocinetico, o entrambi) non è ancora noto. Sono stati segnalati casi di rhabdomiolisi (inclusi alcuni decessi) nei pazienti che hanno ricevuto questa combinazione. Se è necessario il trattamento con acido fusidico per via sistemica, il trattamento con atorvastatina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Vedere anche paragrafo 4.4.

Colchicina

Anche se non sono stati condotti studi di interazione con atorvastatina e colchicina, sono stati riportati casi di miopatia durante il trattamento concomitante con atorvastatina e colchicina, e deve essere prestata cautela quando si prescrive atorvastatina con colchicina.

Effetti di atorvastatina sui medicinali somministrati in concomitanza

Digossina

In seguito alla somministrazione contemporanea di dosi ripetute di digossina e atorvastatina 10 mg, le concentrazioni plasmatiche della digossina allo stato stazionario sono lievemente aumentate. 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

In uno studio clinico su pazienti trattati con terapia cronica di warfarin, la somministrazione contemporanea di atorvastatina 80 mg al giorno e warfarin ha dato luogo a una piccola diminuzione del tempo (1,7 s) di protrombina durante i primi 4 giorni di terapia che si è normalizzata entro 15 giorni di trattamento con atorvastatina. Benché siano stati riportati solo pochi casi rari di interazioni anticoagulanti clinicamente significative, si deve determinare il tempo di protrombina prima di iniziare l'atorvastatina nei pazienti che assumono anticoagulanti cumarinici e ad intervalli abbastanza frequenti all'inizio della terapia per assicurare che non vi siano significative alterazioni nel tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati agli intervalli solitamente raccomandati nei pazienti che assumono anticoagulanti cumarinici. Se la dose di atorvastatina viene modificata o interrotta, deve essere ripetuta la stessa procedura. La terapia con atorvastatina non è stata associata a sanguinamento o a modificazioni nel tempo di protrombina in pazienti che non assumono anticoagulanti.

Tabella 1: Effetti dei medicinali co-somministrati sulla farmacocinetica dell' atorvastatina

Medicinale co-somministrato e regime di dosaggio	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Rapporto dell'AUC ^{&}	Raccomandazione clinica [#]
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 (giorni da 14 a 21)	40 mg al giorno 1, 10 mg al giorno 20	9,4	Nei casi in cui è necessaria la somministrazione concomitante con atorvastatina, non superare 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	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	20 mg OD per 4 giorni	5,9	
Claritromicina 500 mg BID, 9 giorni	80 mg OD per 8 giorni	4,5	Nei casi in cui è necessaria la somministrazione concomitante con atorvastatina, si raccomandano dosi di mantenimento di atorvastatina più basse. Alle dosi di atorvastatina che superano i 20 mg, si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
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	Nei casi in cui è necessaria la somministrazione concomitante con atorvastatina, si raccomandano dosi di mantenimento di atorvastatina più basse. Alle dosi di atorvastatina che superano i 40 mg, si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Darunavir 300 mg BID / Ritonavir 100 mg BID, 9 giorni	10 mg OD per 4 giorni	3,4	
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	
Succo di pompelmo, 240 mL OD *	40 mg, SD	1,37	L'assunzione concomitante di grandi quantità di succo di pompelmo e atorvastatina non è raccomandata.
Diltiazem 240 mg OD, 28 giorni	40 mg, SD	1,51	Dopo l'inizio o in seguito ad aggiustamenti di dose di diltiazem, si raccomanda l'appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti.

Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	10 mg, SD	1,33	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Amlodipina 10 mg, dose singola	80 mg, SD	1,18	Nessuna raccomandazione specifica.
Cimetidina 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 antiacido di idrossido di magnesio e idrossido di 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 (somministrazione concomitante)	40 mg SD	1,12	Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, si raccomanda la somministrazione concomitante di atorvastatina con 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 raccomanda la dose iniziale più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 giorni	40 mg SD	1,03	Si raccomanda la dose iniziale più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Boceprevir 800 mg TID, 7 giorni	40 mg SD	2,3	Si raccomanda la dose iniziale più bassa e 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.
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.

& Rappresentazione del rapporto dei trattamenti (somministrazione concomitante più atorvastatina versus atorvastatina da sola).

Vedere paragrafi 4.4 e 4.5 per la rilevanza clinica.

* Contiene uno o più componenti che inibiscono CYP3A4 e che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di medicinali metabolizzati da CYP3A4. L'assunzione di un bicchiere da 240 ml di succo di pompelmo causa inoltre una riduzione dell'AUC del 20,4% per il metabolita attivo orto-idrossido. Grandi quantità di succo di pompelmo (più di 1,2 l al giorno per 5 giorni) hanno aumentato l'AUC di atorvastatina di 2,5 volte e l'AUC dell'attivo (atorvastatina e metaboliti) inibitori dell'HMG-CoA reduttasi di 1,3 volte.

** Rapporto basato su un singolo campione prelevato dopo 8 – 16 ore.

OD = 1 volta al giorno; SD = dose singola; BID = 2 volte al giorno; TID = 3 volte al giorno; QID = 4 volte al giorno

Tabella 2: Effetto di atorvastatina sulla farmacocinetica dei medicinali co-somministrati

Atorvastatina e regime di dosaggio	Medicinale somministrato in concomitanza		
	Medicinale/Dose (mg)	Rapporto dell' AUC ^{&}	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	Contraccettivi orali OD, 2 mesi - Noretindrone 1 mg - Etinil estradiolo 35 µg	1,28 1,19	Nessuna raccomandazione specifica.
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

[&] Rappresentazione del rapporto dei trattamenti (somministrazione concomitante più atorvastatina versus atorvastatina da sola).

* La somministrazione concomitante di dosi multiple di atorvastatina e fenazone hanno mostrato effetti lievi o non rilevabili nella clearance del fenazone.

OD = una volta al giorno; SD = dose singola; BID = 2 volte al giorno

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione farmaco-farmaco sono stati eseguiti solo negli adulti. L'entità delle interazioni nella popolazione pediatrica non è nota. Le interazioni summenzionate per gli adulti e le avvertenze nel paragrafo 4.4 devono essere prese in considerazione per la popolazione pediatrica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

Atoris è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). La sicurezza in gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati eseguiti studi clinici controllati con atorvastatina in gravidanza. Sono stati riferiti rari casi di anomalie congenite in seguito ad esposizione intrauterina a inibitori della HMG-CoA riduttasi. Gli studi sull'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il trattamento della madre con atorvastatina può ridurre i livelli fetali di mevalonato che è un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico, e l'interruzione normale di medicinali antilipidici durante la gravidanza dovrebbe avere scarso impatto sui rischi a lungo termine associati all'ipercolesterolemia primaria.

Per queste ragioni, Atoris non deve essere utilizzata in donne in gravidanza, che cercano una gravidanza o che sospettano una gravidanza. Il trattamento con Atoris deve essere sospeso per tutta la durata della gravidanza o fino a che non sia stato stabilito che la donna non è in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se l'atorvastatina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. 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 delle possibili reazioni avverse gravi, le donne che assumono Atoris non devono allattare (vedere paragrafo 4.3). Atorvastatina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Negli studi nell'animale atorvastatina non ha avuto alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

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

Atoris altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nel database dello studio clinico controllato con placebo con atorvastatina su 16.066 pazienti (8755 atorvastatina vs. 7311 placebo) trattati per un periodo medio di 53 settimane, il 5,2% dei pazienti ha interrotto la terapia a causa di reazioni avverse rispetto al 4,0% dei pazienti trattati con placebo.

La tabella seguente presenta il profilo delle reazioni avverse per l'atorvastatina sulla base dei dati desunti dagli studi clinici e di un'estesa esperienza post-marketing.

Le frequenze stimate degli reazioni si basano sulla 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 ($\leq 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni e infestazioni:

Comune: nasofaringite.

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, perdita di peso, 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: disturbi della vista.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: tinnito.

Molto raro: perdita dell'udito.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: dolore faringolaringeo, epistassi.

Patologie gastrointestinali

Comune: stipsi, flatulenza, dispepsia, nausea, diarrea.

Non comune: vomito, dolore addominale superiore e inferiore, eruttazione, 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 bollose inclusi eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Patologie del sistema muscolo scheletrico 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, lacerazione muscolare, tendinopatia a volte complicata da rottura dei tendini.

Molto raro: sindrome lupus simile.

Non nota: miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere il 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 toracico, edema periferico, affaticamento, piressia.

Esami diagnostici

Comune: alterazione nei test per la funzionalità epatica, aumento della creatina chinasi nel sangue.

Non comune: positivo per la presenza di globuli bianchi nelle urine

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).

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 comunemente osservati in entrambi i gruppi, indipendentemente dalla valutazione di causalità, sono state infezioni. In uno studio di 3 anni basato sulla valutazione della maturazione e dello sviluppo complessivi, sulla valutazione della scala Tanner e sulla misurazione dell'altezza e del peso, non è stato osservato nessun effetto clinicamente significativo sulla crescita e sulla maturazione sessuale. 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 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 effetti avversi sono stati riportati con alcune statine:

- disfunzione sessuale
- depressione
- casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, specialmente nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).
- diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia 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 l'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non è disponibile un trattamento specifico per il sovradosaggio di atorvastatina. In caso di sovradosaggio, si deve effettuare un trattamento sintomatico e istituire misure di supporto secondo necessità. Si devono eseguire test di 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica ipolipemizzanti 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 epatici LDL 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 iperlipemia 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

In uno studio multicentrico open-label per l'uso compassionevole della durata di 8 settimane con una fase di estensione opzionale di durata 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 percentuale media nel colesterolo LDL è stata di circa il 20%. L'atorvastatina è stata somministrata a dosi fino a 80 mg/die.

Aterosclerosi

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/l ± 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. Quindi non possono essere estrapolati ai dosaggi più bassi.

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

In questo studio non è stato valutato l'effetto di un trattamento ipolipemizzante intensivo sui maggiori endpoint cardiovascolari. Quindi non è nota la significatività clinica di questi risultati di imaging per quanto riguarda la prevenzione primaria e secondaria di 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 miocardico senza onda Q o angina instabile). Il trattamento è stato iniziale durante la fase acuta dopo la dimissione ospedaliera ed è proseguito per un periodo di 16 settimane. Il trattamento con atorvastatina 80 mg/die ha aumentato il tempo all'insorgenza dell'endpoint primario combinato, definito come morte per tutte le cause, infarto miocardico non fatale, arresto cardiaco rianimato o angina pectoris con evidenza di ischemia

miocardica che richiede ospedalizzazione, che indica una riduzione del rischio del 16% (p=0.048). Ciò è dovuto principalmente ad una riduzione del 26% di nuova ospedalizzazione per angina pectoris con evidenza di ischemia miocardica (p=0.018). Gli altri endpoint secondari non hanno raggiunto significatività statisticamente clinica propria (totale: placebo: 22,2%, atorvastatina: 22,4%).

Il profilo di sicurezza di atorvastatina nello studio MRACL era coerente con quanto descritto al 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 (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) $\leq 6,5$ 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-C > 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 Rischio Relativo (%)	N. di Eventi (Atorvastatina vs. placebo)	Riduzione Rischio Assoluto ¹ (%)	p – value
(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%	0,0006

¹Basata 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 IM 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 Atorvastatina 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 $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) e TG $\leq 6,78$ 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 dell'atorvastatina sulla riduzione del rischio assoluto e relativo è il seguente:

Evento	Riduzione Rischio Relativo (%)	N. di Eventi (Atorvastatina vs. placebo)	Riduzione Rischio Assoluto ¹ (%)	p -valore
Eventi cardiovascolari maggiori [IM acuto fatale e non-fatale, IM silente, decesso da CHD acuta, angina instabile, CABG, PTCA, rivascolarizzazione, ictus]	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
IM (IM acuto 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

¹Basata sulla differenza nelle frequenze degli eventi che si sono verificati nel periodo di follow-up mediano di 3,9 anni.

IM = infarto del miocardio, CHD = coronaropatia, CABG = intervento di by-pass aortocoronarico, 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% vs 274/2366, 11.6%, p=0.01) e ha aumentato l'incidenza di ictus emorragico (55/2365, 2.3% vs 33/2366, 1.4%, p=0.02) rispetto a placebo.

- Il rischio di ictus emorragico è aumentato nei pazienti arruolati nello studio con precedente ictus emorragico (7/45 atorvastatina vs 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 vs 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 vs 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 vs 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 una volta al giorno.

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 ereditaria eterozigote in pazienti pediatriche tra i 6 e i 17 anni

È stato condotto uno studio open-label di 8 settimane per la valutazione della farmacocinetica, farmacodinamica e sicurezza e tollerabilità di atorvastatina su bambini e adolescenti con ipercolesterolemia ereditaria eterozigote a colesterolo LDL al basale ≥ 4 mmol/L. Sono stati arruolati un totale di 39 bambini e adolescenti dai 6 ai 17 anni di età. La coorte A ha incluso 15 bambini, dai 6 ai 12 anni allo stadio 1 della scala Tanner. La coorte B ha incluso 24 bambini, dai 10 ai 17 anni di età allo stadio ≥ 2 della scala Tanner.

La dose iniziale di atorvastatina era di 5 mg al giorno in una compressa masticabile nella coorte A e 10 mg al giorno in una formulazione in compresse nella coorte B. Era consentito il raddoppiamento della dose di atorvastatina se un soggetto non raggiungeva il target di colesterolo LDL di $< 3,35$ mmol/L alla settimana 4 e se l'atorvastatina era ben tollerata.

I valori medi per colesterolo LDL, trigliceridi, colesterolo VLDL e Apolipoproteina B si sono ridotti alla settimana 2 in tutti i soggetti. Per i soggetti la cui dose era raddoppiata, sono state osservate riduzioni aggiuntive già alla settimana 2, alla prima valutazione, dopo la titolazione graduale della dose. Le riduzioni percentuali medie nei parametri lipidici erano simili per entrambe le coorti, indipendentemente dal fatto che i soggetti rimanessero alla dose iniziale o la raddoppiassero. Alla settimana 8, in media, la variazione percentuale rispetto al basale nel colesterolo LDL e nei trigliceridi era rispettivamente di circa il 40% e il 30%, nell'arco dell'intervallo di esposizione.

In un secondo studio in aperto, a braccio singolo, 271 bambini maschi e femmine con 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 la conferma di HeFH e un livello basale di LDL-C ≥ 4 mmol/L (circa 152 mg/dL). Lo studio ha incluso 139 bambini nella fase di sviluppo di Tanner 1 (in genere di età compresa tra 6 e 10 anni). Il dosaggio di atorvastatina (una volta al giorno) è iniziato con 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 bambini potevano ricevere una titolazione 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 era di 19,6 mg e la dose media ponderata per i bambini di età pari o superiore a 10 anni era di 23,9 mg.

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

I dati erano coerenti con l'assenza di effetti del medicinale su nessuno dei parametri di crescita e sviluppo (cioè altezza, peso, BMI, scala Tanner, valutazione della maturazione e dello sviluppo globale) in soggetti pediatriche e adolescenti con HeFH trattati con atorvastatina nel corso dello studio di 3 anni. Non è stato osservato alcun effetto farmacologico valutato nell'indagine sull'altezza, peso, indice di massa corporea per età o per genere.

Tabella 3 Effetti ipolipemizzanti di atorvastatina in adolescenti maschi e femmine 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.)#
Linea base	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 a bassa densità-C; HDL-C = colesterolo ad alta densità-C; TG = trigliceridi; Apo B = apolipoproteina B; "Mese 36/ET" inclusi i dati del controllo finale per i soggetti che hanno concluso la partecipazione a 36 mesi di timepoints programmati così come i dati

completi a 36 mesi per i soggetti che hanno concorso alla partecipazione di 36 mesi; “*”= Mese 30 N per questo parametro era 207; “**”= Linea base N per questo parametro era 270; “***” = Mese 36/ET N per questo parametro era 243; “#”=g/L per Apo B.

Ipercolesterolemia ereditaria eterozigote in pazienti pediatriche tra i 10 e i 17 anni di età

In uno studio clinico in doppio cieco, controllato verso placebo seguito da una fase in aperto, 187 ragazzi e ragazze post-menarca, di età compresa tra i 10 e i 17 anni (età media 14.1 anni) con ipercolesterolemia ereditaria eterozigote (FH) o ipercolesterolemia grave sono stati randomizzati al gruppo atorvastatina (n=140) o al gruppo placebo (n=47) per 26 settimane e in seguito, per altre 26 settimane, tutti hanno ricevuto atorvastatina. Il dosaggio dell'atorvastatina (una volta al giorno) era di 10 mg per le prime 4 settimane e aumentato fino a 20 mg se il livello di colesterolo LDL era > 3,36 mmol/l. L'atorvastatina ha diminuito in modo significativo i livelli plasmatici di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi, e apolipoproteina B durante la fase in doppio cieco di 26 settimane. Il valore medio ottenuto di colesterolo LDL è stato 3.38 mmol/l (intervallo: 1.81-6.26 mmol/l) nel gruppo atorvastatina rispetto a 5.91 mmol/l (intervallo: 3.93-9.96 mmol/l) nel gruppo placebo durante la fase in doppio cieco di 26 settimane.

Uno studio pediatrico aggiuntivo di atorvastatina vs. colestipolo in pazienti con ipercolesterolemia tra i 10 e i 18 anni di età ha dimostrato che atorvastatina (N=25) ha causato una significativa riduzione nel colesterolo LDL alla settimana 26 (p<0.05) rispetto al colestipolo (N=31).

Uno studio sull'uso compassionevole in pazienti con ipercolesterolemia (inclusa ipercolesterolemia omozigote) ha incluso 46 pazienti pediatriche trattati con atorvastatina titolati secondo la risposta (alcuni soggetti hanno ricevuto 80 mg di atorvastatina al giorno). Lo studio ha avuto la durata di 3 anni: il colesterolo LDL si è ridotto del 36%.

Non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine della terapia con atorvastatina nei bambini per ridurre la morbilità e la mortalità nell'età adulta.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con atorvastatina nei bambini di età compresa tra 0 e meno di 6 anni nel trattamento dell'ipercolesterolemia eterozigote e nei bambini di età compresa tra 0 e meno di 18 anni nel trattamento dell'ipercolesterolemia ereditaria omozigote, dell'ipercolesterolemia mista, nell'ipercolesterolemia primaria e nella prevenzione di eventi cardiovascolari (vedere paragrafo 4.2 per 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 è proporzionale alla dose di atorvastatina. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità delle compresse rivestite con film è pari al 95% - 99% di quella della 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 per il 98% e più.

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 paraidrossilati è equivalente a quella dell'atorvastatina. Circa il 70% dell'attività inibente circolante a carico della HMG-CoA riduttasi è attribuita ai metaboliti attivi.

Escrezione

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, il tempo medio di dimezzamento per l'eliminazione di atorvastatina è di circa 14 ore. Il tempo di dimezzamento dell'attività inibente la HMG-CoA riduttasi è approssimativamente di 20 - 30 ore per effetto dei metaboliti attivi.

L'atorvastatina è un substrato dei trasportatori epatici, trasportatore 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 multi-farmaco 1 (MDR1) e proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP), che può limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare dell'atorvastatina.

Popolazioni speciali

Anziani: le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi nell'anziano sano sono più elevate di quelle del giovane adulto mentre gli effetti sui lipidi sono paragonabili a quelli osservati in popolazioni di pazienti più giovani.

Bambini: in uno studio open-label di 8 settimane, pazienti pediatrici (età 6-17 anni) allo stadio 1 della scala Tanner (N=15) e stadio ≥ 2 della scala Tanner (N=24) con ipercolesterolemia ereditaria eterozigote e colesterolo LDL di ≥ 4 mmol/L al basale sono stati trattati rispettivamente con 5 o 10 mg di atorvastatina compresse masticabili o 10 o 20 mg di atorvastatina compresse rivestite con film una volta al giorno. Il peso corporeo era la sola covariante significativa nel modello PK della popolazione di 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 consistenti nel colesterolo LDL e nei trigliceridi nell'intervallo delle esposizioni di atorvastatina e o-idrossiatorvastatina.

Sesso di appartenenza: 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 apparse di alcun significato clinico, non avendo dato luogo a differenze clinicamente significative degli effetti sui lipidi tra uomini e donne.

Insufficienza renale: l'insufficienza renale non influenza la concentrazione plasmatica né gli effetti ipolipemizzanti dell'atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi.

Insufficienza epatica: le concentrazioni plasmatiche dell'atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi appaiono notevolmente aumentate (circa 16 volte la C_{max} e circa 11 volte la AUC) in pazienti con epatopatia alcolica cronica (Child-Pugh B).

Polimorfismo SLOC1B1: la captazione epatica di tutti gli inibitori della HMG-CoA reduttasi inclusa l'atorvastatina coinvolge il trasportatore OATP1B1. Nei pazienti con polimorfismo SLOC1B1 esiste il rischio di un aumento dell'esposizione all'atorvastatina, che può portare ad un aumento del rischio di raddomiolisi (vedere paragrafo 4.4). Il polimorfismo nel gene che codifica OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) è associato con un'esposizione ad atorvastatina maggiore di 2,4 volte (AUC) rispetto agli individui senza questa variante nel genotipo (c.521TT). In questi pazienti è possibile una captazione epatica geneticamente compromessa. Le possibili conseguenze sull'efficacia non sono note.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'atorvastatina non ha dimostrato potenziale mutageno o clastogenico nel batterio in 4 test in vitro, e in un test in vivo. L'atorvastatina non è risultata cancerogena nel ratto, ma dosi elevate nel topo (con

AUC_{0-24h} di 6-11 volte raggiunto nell'uomo alla dose massima raccomandata) hanno evidenziato adenomi epatocellulari nei maschi e di carcinomi epatocellulari nelle femmine.

Dagli studi sperimentali nell'animale risulta l'evidenza che gli inibitori della HMG-CoA reduttasi possono avere effetti sullo sviluppo degli embrioni o dei feti. Nel ratto, nel coniglio e nel cane l'atorvastatina non ha effetto sulla fertilità e non è stato teratogeno, tuttavia a dosi tossiche per la madre nei ratti e nei conigli è stata osservata tossicità fetale. Lo sviluppo della prole nel ratto è stata ritardata e la sopravvivenza post-natale era ridotta durante l'esposizione dei piccoli ad elevate dosi di atorvastatina. Nel ratto c'è stata evidenza di trasferimento placentare. Nel ratto, le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina sono simili a quelle del latte. Non è noto se atorvastatina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte umano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Sodio idrossido
Idrossipropilcellulosa (E463)
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460)
Croscarmellosa sodica
Crospovidone tipo A
Polisorbato 80
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento della compressa:

Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3000
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Questo medicinale non richiede particolari condizioni di temperatura per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister (OPA/Al/PVC-foglio di alluminio): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse rivestite con film in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto inutilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di

legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 040561437 - "30mg Compresse Rivestite Con Film" 4 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561449 - "30mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561452 - "30mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561464 - "30mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561476 - "30mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561488 - "30mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561490 - "30mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561502 - "30mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561514 - "30mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561526 - "30mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561538 - "30mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561540 - "30mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561553 - "30mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561565 - "30mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561577 - "60mg Compresse Rivestite Con Film" 4 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561589 - "60mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561591 - "60mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561603 - "60mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561615 - "60mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561627 - "60mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561639 - "60mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561641 - "60mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561654 - "60mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561666 - "60mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561678 - "60mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561680 - "60mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561692 - "60mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561704 - "60mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561716 - "80mg Compresse Rivestite Con Film" 4 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561728 - "80mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561730 - "80mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561742 - "80mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561755 - "80mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561767 - "80mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561779 - "80mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561781 - "80mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561793 - "80mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561805 - "80mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561817 - "80mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561829 - "80mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561831 - "80mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al
AIC n. 040561843 - "80mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister OPA/Al/PVC-Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 09/11/2011

Data del rinnovo più recente: 24/08/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco