

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atorvastatina Mylan Generics Italia 10 mg compresse rivestite con film
Atorvastatina Mylan Generics Italia 20 mg compresse rivestite con film
Atorvastatina Mylan Generics Italia 40 mg compresse rivestite con film
Atorvastatina Mylan Generics Italia 80 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di atorvastatina in forma di atorvastatina calcica triidrata.

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di atorvastatina in forma di atorvastatina calcica triidrata.

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di atorvastatina in forma di atorvastatina calcica triidrata.

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di atorvastatina in forma di atorvastatina calcica triidrata.

Eccipienti con effetti noti:

Atorvastatina Mylan Generics Italia 10 mg: ogni compressa contiene 8,75 mg di lattosio.

Atorvastatina Mylan Generics Italia 20 mg: ogni compressa contiene 17,5 mg di lattosio.

Atorvastatina Mylan Generics Italia 40 mg: ogni compressa contiene 35 mg di lattosio.

Atorvastatina Mylan Generics Italia 80 mg: ogni compressa contiene 70 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

10 mg: Compressa rivestita con film da bianca a biancastra, rotonda (5 mm di diametro), biconvessa, con bordo smussato, con impresso "10" su un lato.

20 mg: Compressa rivestita con film da bianca a biancastra, rotonda (7,1 mm di diametro), biconvessa, con bordo smussato, con impresso "20" su un lato e una linea di frattura sull'altro lato. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

40 mg: Compressa rivestita con film da bianca a biancastra, rotonda (8,5 mm di diametro), biconvessa, con bordo smussato, con impresso "40" su un lato e una linea di frattura sull'altro lato. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

80 mg: Compressa rivestita con film da bianca a biancastra, rotonda (11 mm di diametro), biconvessa, con bordo smussato, con impresso "80" su un lato e una linea di frattura sull'altro lato. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Atorvastatina Mylan Generics Italia è indicata in aggiunta alla dieta per ridurre i livelli elevati di colesterolo totale (C-totale), colesterolo LDL (C-LDL), apolipoproteina B e trigliceridi in soggetti adulti, in adolescenti e in bambini di età uguale o superiore a 10 anni, affetti da 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 sono inadeguate.

Atorvastatina Mylan Generics Italia è anche indicata per ridurre il C- totale ed il C-LDL in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

Prevenzione della malattia cardiovascolare

Prevenzione degli eventi cardiovascolari in soggetti 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 a basso contenuto di colesterolo prima di ricevere atorvastatina e deve continuare la dieta durante il trattamento con Atorvastatina Mylan Generics Italia.

La posologia deve essere personalizzata 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 della posologia 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 Atorvastatina Mylan Generics Italia 10 mg 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 Atorvastatina Mylan Generics Italia 10 mg al giorno. La posologia deve essere personalizzata e aggiustata ogni 4 settimane fino a 40 mg al giorno. Successivamente, la dose può essere aumentata fino a un massimo di 80 mg al giorno oppure può essere somministrato un sequestrante degli acidi biliari insieme a 40 mg di atorvastatina una volta al giorno.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sono disponibili solo dati limitati (vedere paragrafo 5.1).

La dose di atorvastatina in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote è tra 10 e 80 mg/die (vedere paragrafo 5.1). In questi pazienti, Atorvastatina Mylan Generics Italia deve essere impiegata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per 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.

Co-somministrazione con altri medicinali

Nei pazienti che assumono gli agenti antivirali antiepatite C elbasvir/grazoprevir o letermovir per la profilassi dell'infezione da citomegalovirus in concomitanza con atorvastatina, la dose di atorvastatina non deve superare 20 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

L'uso di atorvastatina non è raccomandato nei pazienti che assumono letermovir co-somministrato con ciclosporina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Pazienti con insufficienza renale

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

Pazienti con insufficienza epatica

Atorvastatina Mylan Generics Italia deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica (vedere i paragrafi 4.4 e 5.2). Atorvastatina Mylan Generics Italia è controindicata in pazienti con malattie epatiche attive (vedere il 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.

Popolazione pediatrica

Ipercolesterolemia

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

Per i pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote dai 10 anni in su, la dose iniziale raccomandata di atorvastatina è 10 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). La dose può essere aumentata fino a 80 mg al giorno, in base alla risposta e alla tollerabilità. Le dosi devono essere determinate individualmente in base all'obiettivo raccomandato della terapia. Gli aggiustamenti devono essere effettuati ad intervalli di 4 settimane o più. La titolazione della dose a 80 mg al giorno è supportata da dati di studio su adulti e da dati clinici limitati di studi su pazienti pediatrici 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 di età compresa tra 6 e 10 anni acquisiti da studi in aperto. L'atorvastatina non è indicata nel trattamento di pazienti di età inferiore ai 10 anni. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2 ma non può essere fornita alcuna raccomandazione relativa alla posologia. Altre forme farmaceutiche/concentrazioni possono essere più appropriate per questa popolazione di pazienti.

Modo di somministrazione

Atorvastatina Mylan Generics Italia è per uso orale. Ogni dose giornaliera viene somministrata in dose unica e la somministrazione può essere effettuata in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con malattie epatiche in fase attiva o con aumenti persistenti ed inspiegabili delle transaminasi sieriche che superino di 3 volte il limite normale superiore.
- Durante gravidanza, allattamento ed in donne in età fertile che non usano adeguate misure anticoncezionali (vedere paragrafo 4.6).
- Pazienti trattati con antivirali antiepatite C glecaprevir/pibrentasvir.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Effetti sul fegato

Prove di funzionalità epatica devono essere effettuate prima dell'inizio del trattamento e periodicamente in tempi successivi.

I pazienti che presentano segni o sintomi indicativi di danno epatico devono essere sottoposti a controllo della funzione epatica.

I pazienti che presentano aumento delle transaminasi devono essere controllati fino alla normalizzazione dei valori. Qualora persista un aumento delle transaminasi oltre 3 volte il limite normale superiore (ULN), si raccomanda la riduzione della dose o l'interruzione di Atorvastatina Mylan Generics Italia (vedere paragrafo 4.8).

Atorvastatina Mylan Generics Italia deve essere impiegata con cautela 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)

Una analisi *post-hoc* dei sottotipi di ictus nei pazienti senza cardiomiopatia ischemica (CHD) che avevano avuto un recente ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA), ha evidenziato una 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

Atorvastatina, come gli altri inibitori della HMG-CoA-reduttasi, può, in rare occasioni, influenzare la muscolatura scheletrica e causare mialgia, miosite e miopatia che possono evolversi in rhabdomiolisi, una condizione potenzialmente fatale, caratterizzata da livelli di creatin chinasi (CK) marcatamente elevati (> 10 volte il limite normale superiore), mioglobinemia e mioglobulinuria che possono portare ad insufficienza renale.

Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine. La IMNM è clinicamente caratterizzata da persistente debolezza muscolare prossimale ed elevati livelli sierici di creatina chinasi, che persistono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

Prima del trattamento

Atorvastatina deve essere prescritta con cautela in pazienti con fattori predisponenti alla rhabdomiolisi. I livelli di CK devono essere determinati prima di iniziare il trattamento nelle seguenti situazioni:

- compromissione della funzionalità renale;
- ipotiroidismo;
- storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari;
- precedente storia di tossicità muscolare con statine o fibrati;
- precedente storia di disturbo epatico e/o consumo di elevate quantità di bevande alcoliche;
- negli anziani (più di 70 anni d'età) la necessità di effettuare queste misurazioni deve essere valutata in base alla presenza di altri fattori predisponenti alla rhabdomiolisi;
- situazioni in cui si può verificare un aumento dei livelli nel plasma, come interazioni (vedere paragrafo 4.5) e popolazioni speciali incluse sottopopolazioni genetiche (vedere paragrafo 5.2).

In tali situazioni il rischio del trattamento deve essere valutato in relazione al possibile beneficio e se ne raccomanda il monitoraggio clinico. Se i livelli basali di CPK sono significativamente elevati (oltre 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 rispetto ai valori basali (> 5 volte il limite normale superiore), il trattamento deve essere interrotto.

- Se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani, anche se i livelli di 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 atorvastatina viene somministrata insieme ad alcuni medicinali che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina come: potenti inibitori del CYP3A4 o proteine di trasporto (ad es. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo itraconazolo, posaconazolo, letermovir e inibitori delle proteasi dell'HIV incluso ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir etc).

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).

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

L'atorvastatina non deve essere co-somministrata con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui è considerato indispensabile l'uso di acido fusidico sistemico, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (inclusi alcuni decessi) in pazienti trattati con acido fusidico in combinazione con statine (vedere paragrafo 4.5). Il paziente deve essere avvisato di consultare immediatamente il medico se avverte sintomi di stanchezza, dolore o debolezza muscolare.

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

In circostanze eccezionali, qualora sia necessaria una somministrazione prolungata di acido fusidico sistemico, ad esempio, per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di atorvastatina e acido fusidico deve essere presa in considerazione caso per caso e sotto stretta vigilanza medica.

Malattia Polmonare interstiziale

Casi eccezionali di polmonite interstiziale sono stati riportati con alcune statine, specialmente con terapie a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). La sintomatologia di insorgenza può comprendere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento delle condizioni generali (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che il paziente abbia sviluppato una polmonite interstiziale, la terapia con statina 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 sviluppo di 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 da 5,6 - 6,9 mmol / L, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali.

Popolazione pediatrica

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

Eccipienti

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

Atorvastatina Mylan Generics Italia contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti 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 somministrazione concomitante di medicinali inibitori del CYP3A4 o proteine di trasporto può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e un aumento del rischio di miopatia. Il rischio potrebbe anche aumentare con la somministrazione concomitante di atorvastatina e di altri medicinali che sono potenziali induttori di miopatia, quali i derivati dell'acido fibrico e l'ezetimibe (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori del CYP3A4

È stato dimostrato che potenti inibitori del CYP3A4 portano ad un incremento marcato delle concentrazioni di atorvastatina (vedere Tabella 1 e le informazioni specifiche sotto). La co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (ed es. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, dalavirdina, stiripentolo, voriconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, alcuni antivirali utilizzati nel trattamento dell'HCV (ad es. elbasvir/grazoprevir) e inibitori della proteasi inclusi ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc) devono essere evitati, se possibile. Nel caso in cui la somministrazione di tali medicinali con atorvastatina non può essere evitata, si deve prendere in considerazione una dose iniziale e massima più bassa ed è raccomandato un monitoraggio clinico di questi pazienti (vedere tabella 1).

Inibitori moderati del CYP3A4 (es. eritromicina, diltiazem, verapamil e fluconazolo) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (vedere Tabella 1). Un aumento del rischio di miopatia è stato osservato con l'uso di eritromicina in combinazione con le statine. Non sono stati condotti studi di interazioni che hanno valutato gli effetti di amiodarone o verapamil sull'atorvastatina.

Sia amiodarone che verapamil sono noti per l'attività di inibizione del CYP3A4 e la co-somministrazione con atorvastatina può risultare in un aumento dell'esposizione all'atorvastatina. Pertanto la dose massima più bassa deve essere considerata e un monitoraggio clinico del paziente è raccomandato quando si usano in concomitanza gli inibitori moderati del CYP3A4. Si raccomanda un monitoraggio clinico adeguato dopo inizio della terapia o dopo aggiustamento della dose dell'inibitore.

Induttori del CYP3A4

La somministrazione concomitante di atorvastatina e induttori del citocromo P450 3A4 (ad es. efavirenz, rifampicina, erba di S. Giovanni) può determinare riduzioni variabili delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. A causa del duplice meccanismo di interazione della rifampicina (induzione del citocromo P450 3A e inibizione del trasportatore OATP1B1 a livello dell'epatocita), si raccomanda la somministrazione contemporanea di atorvastatina e rifampicina, in quanto una somministrazione ritardata di atorvastatina dopo somministrazione di rifampicina, è stata associata a una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. L'effetto della rifampicina sulle concentrazioni di

atorvastatina negli epatociti tuttavia non è nota e se la co-somministrazione non può essere evitata i pazienti devono essere attentamente monitorati per l'efficacia.

Inibitori del trasporto

Gli inibitori delle proteine di trasporto (es. ciclosporina, letermovir) possono aumentare l'esposizione sistemica di atorvastatina (vedere Tabella 1). Gli effetti dell'inibizione dell'assorbimento dei trasportatori epatici sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti non sono noti. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, si raccomanda una riduzione della dose e il monitoraggio clinico sull'efficacia (vedere tabella 1).

L'uso di atorvastatina non è raccomandato nei pazienti che assumono letermovir co-somministrato con ciclosporina (vedere paragrafo 4.4).

Gemfibrozil/derivati dell'acido fibrico

L'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato a eventi correlati alla muscolatura inclusa rhabdomiolisi. Il rischio di tali eventi può aumentare in caso di somministrazione contemporanea di derivati dell'acido fibrico e atorvastatina. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, si deve usare la dose più bassa di atorvastatina per il raggiungimento dell'effetto terapeutico e i pazienti devono essere adeguatamente monitorati (vedere paragrafo 4.4).

Ezetimibe

L'uso di ezetimibe da solo è associato a eventi correlati alla muscolatura inclusa rhabdomiolisi. Il rischio di tali eventi può aumentare con l'uso concomitante di ezetimibe ed atorvastatina. Per questi pazienti si raccomanda un monitoraggio clinico appropriato.

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 la rhabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico con statine. Il meccanismo di questa interazione (se farmacodinamico o farmacocinetico, o entrambi) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (inclusi alcuni decessi) in pazienti trattati con questa combinazione.

Se è necessario il trattamento con acido fusidico sistemico, il trattamento con atorvastatina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Vedere anche paragrafo 4.4.

Colchicina

Sebbene non siano stati condotti studi di interazione tra atorvastatina e colchicina, sono stati riportati casi di miopatia quando atorvastatina è stata somministrata con colchicina, pertanto deve essere utilizzata cautela quando atorvastatina viene prescritta con colchicina.

Effetti di atorvastatina sui medicinali co-somministrati

Digossina

Con la somministrazione contemporanea di dosi ripetute di digossina e atorvastatina 10 mg, le concentrazioni plasmatiche della digossina allo stato stazionario sono leggermente aumentate. I pazienti che assumono digossina devono essere controllati in maniera appropriata.

Contraccettivi orali

La co-somministrazione di atorvastatina con un contraccettivo orale ha determinato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di noretisterone e di etinilestradiolo.

Warfarin

In uno studio clinico su pazienti in trattamento cronico con warfarin, la somministrazione concomitante di atorvastatina 80 mg al giorno ha causato una piccola diminuzione di circa 1,7 secondi nel tempo di

protrombina durante i primi 4 giorni di assunzione che è ritornato normale entro 15 giorni di trattamento con atorvastatina. Sebbene siano stati riportati solo casi molto rari di interazioni clinicamente significative con anticoagulanti, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare la terapia con atorvastatina nei pazienti in trattamento con anticoagulanti cumarinici e abbastanza spesso nel corso della terapia per assicurarsi che non vi siano alterazioni significative al tempo di protrombina. Una volta che è stato documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati ad intervalli solitamente raccomandati in pazienti in trattamento con 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 sanguinamenti o ad altre variazioni del tempo di protrombina in pazienti non in trattamento con anticoagulanti.

Popolazione pediatrica

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

Interazioni farmacologiche

Tabella 1: Effetto della co-somministrazione di medicinali sulla farmacocinetica di atorvastatina

Co-somministrazione di medicinali e regime di dosaggio	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Rapporto di AUC ^{&}	Raccomandazioni cliniche [#]
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 giorni (giorni dal 14 al 21)	40 mg al giorno 1, 10 mg al giorno 20	9,4	Nei casi in cui la co-somministrazione con atorvastatina sia necessaria, non superare i 10 mg di atorvastatina al giorno. Si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Telaprevir 750 mg ogni 8 ore, 10 giorni	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporina 5.2 mg/kg/die, dosaggio stabile	10 mg OD per 28 giorni	8,7	
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).
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	20 mg OD per 4 giorni	5,9	Nei casi in cui la co-somministrazione con atorvastatina sia necessaria, si raccomanda una dose di mantenimento di atorvastatina più bassa. A dosi di atorvastatina superiori di 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 dal giorno 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 la co-somministrazione con atorvastatina sia necessaria, si raccomandano dosi di mantenimento di atorvastatina più basse. A dosi di atorvastatina superiori a 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	
Itraconazole 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	

Co-somministrazione di medicinali e regime di dosaggio	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Rapporto di AUC ^{&}	Raccomandazioni cliniche [#]
Boceprevir 800 mg TID, 7 giorni	40 mg SD	2,3	Si raccomanda un basso dosaggio iniziale e monitoraggio clinico di questi pazienti. La dose di atorvastatina non deve eccedere la 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.
Letemovir 480 mg OD, 10 giorni	20 mg SD	3,29	La dose di atorvastatina non deve superare una dose giornaliera di 20 mg durante la co-somministrazione con medicinali a base di letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 28 giorni	1,74	Nessuna raccomandazione specifica.
Diltiazem 240 mg OD, 28 giorni	40 mg, SD	1,51	Dopo l'inizio o successivo aggiustamento della dose di diltiazem, è raccomandato un adeguato monitoraggio clinico di questi pazienti.
Succo di pompelmo, 240 mL OD *	40 mg, SD	1,37	L'assunzione concomitante di grandi quantità di succo di pompelmo insieme ad atorvastatina non è raccomandata.
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	40 mg, SD	1,35	Si raccomanda un basso dosaggio iniziale e 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.
Rifampicina 600 mg OD, 7 giorni (co-somministrazione)	40 mg, SD	1,12	Se la co-somministrazione non può essere evitata, si raccomanda la simultanea somministrazione di atorvastatina con rifampicina, con monitoraggio clinico.
Rifampicina 600 mg OD, 5 giorni (dosi separate)	40 mg, SD	0,20	
Fenofibrate 160 mg OD, 7 giorni	40 mg, SD	1,03	Si raccomanda un basso dosaggio iniziale e monitoraggio clinico di questi pazienti.
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	0,74**	Nessuna raccomandazione

Co-somministrazione di medicinali e regime di dosaggio	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Rapporto di AUC ^{&}	Raccomandazioni cliniche [#]
	settimane		specifica.
Sospensioni antiacide di magnesio ed 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.

& Rappresenta il rapporto dei trattamenti (farmaco somministrato in concomitanza più atorvastatina rispetto ad atorvastatina da sola).

Vedere paragrafo 4.4 e 4.5 per il significato clinico.

* Contiene uno o più componenti che inibiscono il CYP3A4 e possono aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati dal CYP3A4. L'assunzione di un bicchiere da 240 ml di succo di pompelmo è risultato anche in una riduzione della AUC del 20,4% per il metabolita attivo ortoidrossi. Grandi quantità di succo di pompelmo (oltre 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 della riduttasi HMG-CoA 1,3 volte.

** Rapporto basato su campione singolo preso 8-16 h dopo la dose.

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

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

Atorvastatina e regime di dosaggio	Medicinali co-somministrati		
	Medicinale/Dose (mg)	Rapporto di AUC ^{&}	Raccomandazioni cliniche
80 mg OD per 10 giorni	Digossina 0.25 mg OD, 20 giorni	1,15	I pazienti che assumono digossina devono essere appropriatamente monitorati.
40 mg OD per 22 giorni	Contraccettivi orali OD, 2 mesi - norethindrone 1 mg - ethinyl estradiol 35 µg	1,28 1,19	Nessuna raccomandazione specifica.
80 mg OD per 15 giorni	* Phenazone, 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.

& Rappresenta il rapporto dei trattamenti (farmaco somministrato in concomitanza più atorvastatina rispetto ad atorvastatina da sola).

* La somministrazione di dosi multiple di atorvastatina e fenazone ha poco o nessun effetto rilevabile nella clearance del fenazone.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Atorvastatina Mylan Generics Italia è controindicata durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). La sicurezza sulle donne in gravidanza non è stata provata (vedere paragrafo 4.3). Non sono stati condotti studi clinici controllati con atorvastatina in donne in gravidanza. Sono state riportate rare segnalazioni di anomalie congenite a seguito di esposizione intrauterina agli inibitori della HMG-CoA reduttasi. Studi negli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Il trattamento con atorvastatina delle madri può ridurre nel feto i livelli del mevalonato, un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e abitualmente l'interruzione dei farmaci ipolipemizzanti durante la gravidanza dovrebbe avere scarso impatto sul rischio a lungo termine associato ad ipercolesterolemia primaria.

Per queste ragioni, Atorvastatina Mylan Generics Italia non deve essere usata in donne in gravidanza, che desiderano una gravidanza o sospettino uno stato di gravidanza. Il trattamento con Atorvastatina Mylan Generics Italia deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a quando non sia stato determinato che la donna non sia incinta (vedere paragrafo 4.3.).

Allattamento

Non è noto se atorvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Nel ratto le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono simili a quelle del latte (vedere paragrafo 5.3). A causa delle potenziali reazioni avverse gravi, le donne che assumono atorvastatina non devono allattare al seno i loro bambini (vedere paragrafo 4.3). Atorvastatina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

In studi sugli animali, atorvastatina non ha mostrato effetti sulla fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

Donne in età fertile

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati condotti con atorvastatina verso placebo, su un database di 16.066 pazienti trattati (atorvastatina 8.755 vs 7.311 placebo) per un periodo medio di 53 settimane, il 5,2% dei pazienti trattati con atorvastatina hanno interrotto a causa di reazioni avverse, rispetto al 4,0% dei pazienti trattati con placebo.

Sulla base di dati provenienti da studi clinici e dall'estesa esperienza post-marketing, la seguente tabella presenta il profilo delle reazioni avverse di atorvastatina.

Le frequenze stimate delle reazioni avverse sono le seguenti: Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Molto raro ($\leq 1 / 10.000$), Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

MedDRA Sistema Organo Classe	Effetti indesiderati	Frequenza
<u>Infezioni e infestazioni</u>	Nasofaringite	Comune
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	Trombocitopenia	Raro
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>	Reazioni allergiche	Comune
	Anafilassi	Molto raro
<u>Disturbi del metabolismo e</u>	Iperglicemia	Comune

MedDRA Sistema Organo Classe	Effetti indesiderati	Frequenza
<u>della nutrizione</u>	Ipoglicemia, aumento di peso, anoressia	Non comune
<u>Disturbi psichiatrici</u>	Incubi, insonnia	Non comune
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	Cefalea	Comune
	Vertigini, parestesia, ipoestesia, disgeusia, amnesia	Non comune
	Neuropatia periferica	Raro
<u>Patologie dell'occhio</u>	Visione offuscata	Non comune
	Disturbi visivi	Raro
<u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u>	Tinnito	Non comune
	Perdita dell'udito	Molto raro
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>	Dolore faringo-laringeo, epistassi	Comune
<u>Patologie gastrointestinali</u>	Stipsi, flatulenza, dispepsia, nausea, diarrea	Comune
	Vomito, dolore addominale superiore e inferiore, eruttazione, pancreatite	Non comune
<u>Patologie epatobiliari</u>	Epatite	Non comune
	Colestasi	Raro
	Insufficienza epatica	Molto raro
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	Orticaria, eruzione cutanea, prurito, alopecia	Non comune
	Edema angioneurotico, eruzioni bollose incluso eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi epidermica tossica	Raro
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>	Mialgia, artralgia, dolore alle estremità, spasmi muscolari, gonfiore alle articolazioni, mal di schiena	Comune
	Dolore al collo, affaticamento muscolare	Non comuni
	Miopatia, miosite, rabdomiolisi, lacerazione muscolare, tendinopatia, a volte complicata da rottura	Raro
	Sindrome simil-lupoide	Molto raro
	Miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4)	Non noto
<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>	Ginecomastia	Molto raro
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	Malessere, astenia, dolore toracico, edema periferico, affaticamento, piressia.	Non comune
<u>Esami diagnostici</u>	Test di funzionalità epatica anormale, aumento della creatina chinasi nel sangue.	Comune
	Test delle urine positivo ai leucociti.	Non comune

Come con altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, elevate transaminasi sieriche sono state riportate in pazienti che ricevono atorvastatina. Queste alterazioni sono di solito lievi e transitorie e non richiedono sospensione del trattamento. Aumenti clinicamente importanti delle transaminasi sieriche (> 3 volte il limite normale superiore) sono stati osservati nello 0,8% dei pazienti in trattamento con atorvastatina. Questi aumenti erano 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 reduttasi. Nello 0,4% dei pazienti trattati con atorvastatina sono stati osservati livelli oltre 10 volte il limite normale superiore (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di classe

I seguenti eventi avversi sono stati riportati con alcune statine:

- Disfunzione sessuale.
- Depressione.
- Casi eccezionali di polmonite interstiziale, specialmente in terapie 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).

Popolazione pediatrica

I pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e 17 anni trattati con atorvastatina, hanno avuto un profilo di esperienze avverse simile a quello di pazienti trattati con placebo; le esperienze avverse più comuni osservate in entrambi i gruppi, indipendentemente dalla valutazione di casualità, sono state le infezioni. In uno studio di 3 anni basato sulla valutazione della maturazione e dello sviluppo complessivi, sulla valutazione dello stadio di Tanner e sulla misurazione di altezza e peso, non è stato osservato alcun 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 dell'atorvastatina in pazienti adulti.

Il database di sicurezza clinica comprende dati di sicurezza per 520 pazienti pediatrici che hanno ricevuto atorvastatina, tra cui 7 pazienti di età < 6 anni, 121 pazienti nella fascia di età tra 6 e 9, e 392 pazienti nella fascia di età tra 10 e 17. Sulla base dei dati disponibili, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni indesiderate nei pazienti pediatrici sono risultati simili a quelli negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non è disponibile un trattamento specifico per il sovradosaggio di atorvastatina. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato sintomaticamente e devono essere istituite misure di supporto secondo necessità. Devono essere effettuati test di controllo della funzionalità epatica e dei livelli sierici di CK. A causa dell'elevato legame di atorvastatina con le proteine plasmatiche non è previsto che l'emodialisi aumenti significativamente la clearance dell'atorvastatina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: agenti modificatori dei lipidi, inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, codice ATC: C10AA05.

Meccanismo d'azione

Atorvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA reduttasi, l'enzima limitante la velocità di conversione del 3-idrossi-3-metil-glutaril Coenzima A a mevalonato, un precursore degli steroli, incluso il colesterolo. I trigliceridi e il colesterolo sintetizzati nel fegato sono incorporati nelle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) ed 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).

Atorvastatina abbassa il colesterolo plasmatico e la concentrazione serica delle lipoproteine, inibendo la HMG-CoA reduttasi e di conseguenza la biosintesi del colesterolo nel fegato ed aumenta il numero di recettori LDL presenti sulla superficie cellulare con conseguente aumentata captazione e catabolismo delle LDL.

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica

Atorvastatina ha dimostrato di ridurre la concentrazione del colesterolo totale (30%-46%), dell'LDL-C (41%-61%), dell'apolipoproteina B (34%-50%) e dei trigliceridi (14%-33%), mentre ha prodotto aumenti variabili del HDL-C e dell'apolipoproteina A1, in uno studio di dose-risposta. 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 le riduzioni del colesterolo totale, del colesterolo LDL e dell'apolipoproteina B riducono il rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità cardiovascolare.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

In uno studio multicentrico ad uso compassionevole aperto di 8 settimane con una fase di estensione opzionale di lunghezza variabile, sono stati arruolati 335 pazienti, 89 dei quali sono stati identificati come pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote. Da questi 89 pazienti, la riduzione percentuale media di LDL-C è stata 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 ultrasonografica 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 ed a 18 mesi. Nel gruppo di 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 della riduzione intensiva dei lipidi sugli endpoint cardiovascolari (p.es. necessità di rivascularizzazione, infarto non fatale del miocardio, morte coronarica) non è stato indagato in questo studio.

Nel gruppo atorvastatina, il colesterolo LDL si è ridotto ad un valore medio di 2,04 mmoli ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) rispetto a un valore basale pari a 3,89 mmoli/L ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) e nel gruppo pravastatina il colesterolo LDL si è ridotto ad un valore medio di 2,85 mmoli/L ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) rispetto a un valore basale di 3,89 mmoli/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), ed 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). C'è stata una riduzione media del 36,4% nel CRP nel gruppo atorvastatina rispetto ad una riduzione del 5,2% nel gruppo pravastatina (p <0,0001).

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

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

L'effetto della riduzione intensiva dei lipidi sui principali endpoint cardiovascolari non è stata studiata in questo studio. Pertanto, il significato clinico di questi risultati per quanto riguarda la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari è sconosciuto.

Sindrome coronarica acuta

Nello studio MIRACL, atorvastatina 80 mg è stata valutata in 3.086 pazienti (atorvastatina n = 1.538; placebo n = 1.548) con sindrome coronarica acuta (infarto miocardico non ad onda-Q o angina instabile). Il trattamento è stato iniziato durante la fase acuta dopo ricovero ospedaliero ed è durato per un periodo di 16 settimane.

Il trattamento con atorvastatina 80 mg/die ha aumentato il tempo di insorgenza dell'endpoint primario combinato, definito come morte per qualsiasi causa, infarto miocardico non fatale, arresto cardiaco resuscitato, o angina pectoris con evidenze di ischemia miocardica richiedente ospedalizzazione, indicando una riduzione del rischio del 16% (p = 0,048). Questo è dovuto principalmente ad una riduzione del 26% nella ri-ospedalizzazione per angina pectoris con evidenze di ischemia miocardica (p = 0,018). Altri endpoint secondari non hanno raggiunto la significatività statistica per conto loro (complessivamente: Placebo: 22,2%, Atorvastatina: 22,4%).

Il profilo di sicurezza di atorvastatina nello studio MIRACL era coerente con quanto descritto nel paragrafo 4.8.

Prevenzione della malattia cardiovascolare

L'effetto di atorvastatina sulla coronaropatia fatale e non fatale è stato valutato nello studio randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA).

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) $\leq 6,5$ mol/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 antipertensiva (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:

Eventi	Riduzione del rischio relativo (%)	No di eventi (Atorvastatina vs. placebo)	Riduzione del rischio assoluto¹ (%)	Valore-p
CHD fatale + MI non fatale	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Eventi cardiovascolari totali e procedure di rivascularizzazione	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Eventi coronarici totali	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

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

CHD = coronaropatia, IM = infarto del miocardio.

La mortalità totale e la mortalità cardiovascolare non si sono ridotte significativamente (185 vs 212 eventi, p=0,17 e 74 vs 82 eventi, p=0,51). Nelle analisi di sottogruppo effettuate in base al sesso di appartenenza (81% uomini, 19% donne), è stato riscontrato un effetto positivo di atorvastatina negli uomini, ma non è stato possibile stabilirlo nelle donne, forse a causa delle basse percentuali di eventi nel sottogruppo delle donne. La mortalità totale e cardiovascolare sono state numericamente più elevate nelle donne (38 vs 30 e 17 vs 12), ma questo dato non era statisticamente significativo. Vi è stata una significativa interazione del trattamento a causa della terapia antipertensiva al basale. L'endpoint primario (coronaropatia 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 Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) 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 mmoli/L (160 mg/dl) e TG \leq 6,78 mmoli/L (600 mg/dl). Tutti i pazienti presentavano almeno 1 dei seguenti fattori di rischio: ipertensione, tabagismo in atto, retinopatia, microalbuminuria o macroalbuminuria.

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

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

Eventi	Riduzione Rischio relativo (%)	N. di Eventi (Atorvastatina vs placebo)	Riduzione Rischio Assoluto ¹ (%)	Valore-p
Eventi cardiovascolari maggiori (AMI fatale e non-fatale, MI silente, decesso da CHD acuto, angina instabile, CABG, PTCA, rivascolarizzazione, ictus)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
MI (fatale e non fatale, AMI, MI silente)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Ictus (fatale e non fatale)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

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

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

Non sono state osservate differenze nell'effetto del trattamento in relazione al sesso di appartenenza, all'età o al livello di C-LDL al basale. È stato osservato un trend positivo nel tasso di mortalità (82 decessi nel gruppo placebo vs 61 decessi nel gruppo atorvastatina, p=0,0592).

Ictus ricorrente

Nello studio Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) è stato valutato l'effetto di atorvastatina 80 mg/die o del placebo sull'ictus in 4731 pazienti che avevano avuto un ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA) nei 6 mesi precedenti, senza anamnesi di coronaropatia (CHD). I pazienti erano 60% maschi, con età di 21-92 anni (età media 63 anni) ed avevano un LDL basale di 133 mg/dl (3,4 mmoli/L), il C-LDL medio era di 73 mg/dl (1,9 mmoli/L) durante il trattamento con atorvastatina e 129 mg/dl (3,3 mmoli/L) durante il trattamento con placebo. La mediana del follow-up è stata di 4,9 anni.

Atorvastatina 80 mg ha ridotto il rischio dell'end-point primario di ictus fatale o non fatale del 15% (HR 0,85, IC 95% 0,72-1,00, p=0,05 o 0,84; IC 95% 0,71-0,99, p=0,03 dopo aggiustamento per i fattori basali), rispetto al placebo. La mortalità per tutte le cause era del 9,1% (216/2365) per atorvastatina vs. 8,9% (211/2366) per il placebo.

In un'analisi *post-hoc*, atorvastatina 80 mg ha ridotto l'incidenza dell'ictus ischemico (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, p=0,01) ed aumentato l'incidenza di ictus emorragico 55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, p=0,02) rispetto al placebo.

- Il rischio di ictus emorragico è aumentato nei pazienti arruolati nello studio con precedente ictus emorragico (7/45 per atorvastatina vs. 2/48 per il placebo; HR 4,06; IC 95%, 0,84-19,57) ed il rischio di ictus ischemico è simile nei due gruppi (3/45 per atorvastatina versus 2/48 per il placebo; HR 1,64; IC 95%, 0,27-9,82).
- Il rischio di ictus emorragico è aumentato nei pazienti che erano entrati nello studio con precedente infarto lacunare (20/708 per atorvastatina rispetto a 4/701 per il placebo; HR 4,99; IC 95%, 1,71-14,61), ma il rischio di ictus ischemico era pure diminuito in questi pazienti (79/708 per atorvastatina vs. 102/701 per placebo; HR 0,76, IC 95%, 0,57-1,02). È possibile che il rischio netto

di ictus sia maggiore nei pazienti con precedente infarto lacunare che assumono atorvastatina 80 mg/die.

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

Popolazione pediatrica

Ipercolesterolemia familiare eterozigote nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6-17 anni

È stato condotto uno studio di 8 settimane in aperto, per valutare la farmacocinetica, farmacodinamica, sicurezza e tollerabilità di atorvastatina in bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote geneticamente confermata e livelli basali di LDL-C ≥ 4 mmol/L. Sono stati arruolati in totale 39 bambini e adolescenti da 6 a 17 anni. La coorte A includeva 15 bambini, da 6 a 12 anni di età e in fase Tanner 1. La coorte B includeva 24 bambini, da 10 a 17 anni di età e in fase Tanner ≥ 2 .

La dose iniziale di atorvastatina è stata di una compressa da masticare da 5 mg al giorno nella Coorte A e di una compressa da 10 mg al giorno nella coorte B. È stato consentito di raddoppiare la dose di atorvastatina se un soggetto non aveva raggiunto l'obiettivo di LDL-C $< 3,35$ mmol/L alla settimana 4 e se l'atorvastatina era ben tollerata.

I valori medi di LDL-C, TC, VLDL-C e Apo B erano diminuiti entro la settimana 2 in tutti i soggetti. Per i soggetti la cui dose era stata raddoppiata, ulteriori riduzioni sono state osservate all'inizio della settimana 2, alla prima valutazione, dopo l'aumento della dose. Le riduzioni medie percentuali nei parametri lipidici sono simili per entrambe le coorti, indipendentemente dal fatto che soggetti sono rimasti a loro dose iniziale o hanno raddoppiato la dose iniziale. Alla settimana 8, in media, la variazione percentuale dal basale del LDL-C e TC è stato di circa il 40% e 30%, rispettivamente, su tutta la gamma delle esposizioni.

In un secondo studio in aperto a un singolo braccio, 271 bambini maschi e femmine con ipercolesterolemia familiare eterozigote 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 ipercolesterolemia familiare eterozigote conclamata e un livello basale di LDL-C ≥ 4 mmol/L (circa 152 mg/dl). Lo studio ha incluso 139 bambini nella fase di sviluppo 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 il trattamento con atorvastatina 10 mg (una volta al giorno). Tutti i bambini potevano ricevere 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 al basale (\pm DS) era 6,12 (1,26) mmol/L, che era approssimativamente 233 (48) mg/dL. Vedere la tabella 3 di seguito per i risultati finali.

I dati non hanno dimostrato alcun effetto del farmaco su nessuno dei parametri di crescita e sviluppo (cioè altezza, peso, BMI, stadio di Tanner, valutazione del Ricercatore sulla Maturazione e Sviluppo complessivo) in soggetti pediatrici e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote trattati con atorvastatina in uno studio di 3 anni. Il ricercatore non ha osservato durante la visita alcun effetto farmacologico su altezza, peso, indice di massa corporea in base all'età o al sesso.

TABELLA 3 Effetti ipolipemizzanti di atorvastatina in ragazzi e ragazze adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (mmol/L)						
Timepoint	N	TC (DS)	LDLC (DS)	HDLC (DS)	TG (DS)	Apo B (DS)#
Baseline	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Mese 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*

Mese 36/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***
<p>TC = colesterolo totale, LDLC = colesterolo lipoproteina a bassa densità, HDLC = colesterolo lipoproteina ad alta densità, TG = trigliceridi, Apo B = apolipoproteina B; “Mese 36/ET” include i dati di visita finale per i soggetti che hanno interrotto la partecipazione prima dei previsti 36 mesi e i dati completi di 36 mesi per i soggetti che hanno completato la partecipazione di 36 mesi, “*” = N del mese 30 per questo parametro era 207; “**” = N della baseline per questo parametro era 270; “***” = N del mese 36/ET per questo parametro era 243;</p>						

Ipercolesterolemia familiare eterozigote nei pazienti pediatrici di età compresa tra 10-17 anni

In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo seguito da una fase in aperto, 187 ragazzi e ragazze post-menarca di 10-17 anni di età (età media 14,1 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (FH) o ipercolesterolemia grave sono stati randomizzati con atorvastatina (n = 140) o placebo (n = 47) per 26 settimane, dopodiché tutti hanno ricevuto atorvastatina per 26 settimane. Il dosaggio di atorvastatina (una volta al giorno) era di 10 mg per le prime 4 settimane e titolato fino a 20 mg se il livello di LDL-C era > 3,36 mmol/L. L'atorvastatina ha ridotto significativamente i livelli plasmatici di C-totale, C-LDL, trigliceridi e apolipoproteina B durante le 26 settimane di fase in doppio cieco. Il valore medio raggiunto di LDL-C era 3,38 mmol/L (range: 1,81-6,26 mmol/L) nel gruppo atorvastatina rispetto a 5,91 mmol/L (range: 3,93-9,96 mmol/L) nel gruppo placebo durante le 26 settimane di fase in doppio cieco.

Un ulteriore studio pediatrico di atorvastatina vs colestipolo nei pazienti con ipercolesterolemia di età compresa tra 10-18 anni ha dimostrato che atorvastatina (n = 25) ha causato una significativa riduzione del C-LDL alla settimana 26 (p <0,05) rispetto al colestipolo (N = 31).

Uno studio per uso compassionevole in pazienti con ipercolesterolemia severa (tra cui ipercolesterolemia omozigote) ha incluso 46 pazienti pediatrici trattati con atorvastatina titolato in base alla risposta (alcuni soggetti hanno ricevuto atorvastatina 80 mg al giorno). Lo studio è durato 3 anni: il colesterolo LDL è stato ridotto del 36%.

L'efficacia a lungo termine della terapia con atorvastatina durante l'infanzia per ridurre la morbilità e la mortalità in età adulta non è stata stabilita.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con atorvastatina nei bambini di età da 0 a meno di 6 anni nel trattamento dell'ipercolesterolemia eterozigote e nei bambini di età da 0 a meno di 18 anni nel trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote, ipercolesterolemia combinata (mista), ipercolesterolemia primaria e nella prevenzione degli 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. La biodisponibilità delle compresse è pari al 95-99% di quella di soluzioni di atorvastatina. La biodisponibilità assoluta di atorvastatina è circa il 12% e la disponibilità sistemica dell'attività inibente la HMG-CoA reduttasi 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 di atorvastatina è approssimativamente 381 litri. Atorvastatina è legata alle proteine plasmatiche per il 98%.

Biotrasformazione

L'atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 a derivati orto- e para-idrossilati e a vari prodotti di beta-ossidazione. *In vitro* l'inibizione della HMG-CoA reduttasi da parte dei metaboliti orto- e para-idrossilati è equivalente a quella dell'atorvastatina. Circa il 70% dell'attività inibente circolante a carico della HMG-CoA reduttasi è attribuita ai metaboliti attivi.

Eliminazione

L'atorvastatina è eliminata principalmente nella bile dopo metabolismo epatico e/o extraepatico.

Tuttavia, non sembra che il farmaco sia sottoposto a un significativo ricircolo enteroepatico. Nell'uomo l'emivita media di eliminazione di atorvastatina è di circa 14 ore. L'emivita dell'attività inibente la HMG-CoA reduttasi 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 multifarmaco 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

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.

Popolazione pediatrica

In uno studio aperto di 8 settimane, Tanner Fase 1 (N = 15) e Tanner fase ≥ 2 (N = 24) i pazienti pediatrici (età 6-17 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote e colesterolo LDL basali ≥ 4 mmol/L sono stati trattati con 5 mg o 10 mg di compresse masticabili o 10 mg o 20 mg di compresse rivestite con film atorvastatina una volta al giorno, rispettivamente. Il peso corporeo è stato la sola covariante significativa nel modello di farmacocinetica nella popolazione di atorvastatina. La clearance orale apparente di atorvastatina nei soggetti pediatrici apparve simile agli adulti quando scalato allometricamente dal peso corporeo. Una diminuzione costante del C-LDL e TC è stata osservata su tutta la gamma di esposizioni di atorvastatina e o-idrossi- atorvastatina.

Sesso

Le concentrazioni di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi nella donna differiscono (C_{max} circa 20% maggiore e AUC circa 10% minore) da quelle nel maschio. Queste differenze non sono apparse di alcun significato clinico, non avendo dato luogo a differenze clinicamente significative degli effetti sui lipidi tra maschi e femmine.

Compromissione renale

L'insufficienza renale non influenza la concentrazione plasmatica né gli effetti ipolipemizzanti di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi.

Compromissione epatica

Le concentrazioni plasmatiche di 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).

SLCO1B1 polimorfismo:

La captazione epatica di tutti gli inibitori della HMG-CoA reduttasi inclusa l'atorvastatina, coinvolge il trasportatore OATP1B1. Nei pazienti con polimorfismo SLCO1B1 c'è il rischio di un aumento dell'esposizione ad atorvastatina, che può portare ad un aumentato rischio di rhabdmiolisi (vedere paragrafo 4.4). Il polimorfismo nel gene che codifica per OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) è associato ad un'esposizione di atorvastatina 2,4 volte superiore (AUC) rispetto a individui senza questa variante del genotipo (c.521TT). Una captazione epatica geneticamente alterata di atorvastatina è possibile anche in questi pazienti. Possibili conseguenze per l'efficacia sono sconosciuti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'atorvastatina è risultata negativa per il potenziale mutageno e clastogenico in una batteria di 4 test *in vitro* e 1 test *in vivo*. L'atorvastatina non è risultata cancerogena nei ratti, ma dosi elevate nei topi (con conseguente 6-11 volte la AUC 0-24h raggiunta nell'uomo alla dose massima raccomandata) hanno mostrato adenomi epatocellulari nei maschi e carcinomi epatocellulari nelle femmine.

Esistono prove fornite da studi sperimentali animali che gli inibitori della HMG-CoA reduttasi possono influenzare lo sviluppo degli embrioni o dei feti. Nei ratti, conigli e cani l'atorvastatina non ha avuto effetti sulla fertilità e non è teratogena, tuttavia, a dosi tossiche per la madre è stata osservata tossicità fetale nei ratti e conigli. Lo sviluppo della prole è stato ritardato e ridotta la sopravvivenza post-natale durante l'esposizione ad alte dosi di atorvastatina. Nei ratti, ci sono prove di trasferimento placentare. Nei ratti, le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina sono simili a quelle del latte. Non è noto se atorvastatina o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte umano

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Silice colloidale anidra,
Carbonato di sodio,
Cellulosa microcristallina,
L-arginina,
Lattosio,
Croscarmellosa sodica,
Idrossipropilcellulosa,
Magnesio stearato.

Film di rivestimento

Polivinil alcool,
Diossido di titanio (E171),
Talco,
Macrogol.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone opaco di HDPE e tappo di PP contenente 10, 28, 30, 100 e 200 compresse.

Blisters (OPA/Alu/PVC/Alu) contenenti 10, 28, 30, e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano, Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“10 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 042181014
“10 mg compresse rivestite con film” 200 compresse in flacone HDPE AIC n. 042181026
“20 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 042181038
“20 mg compresse rivestite con film” 200 compresse in flacone HDPE AIC n. 042181040
“40 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 042181053
“40 mg compresse rivestite con film” 200 compresse in flacone HDPE AIC n. 042181065
“80 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 042181077
“80 mg compresse rivestite con film” 200 compresse in flacone HDPE AIC n. 042181089
“10 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in flacone HDPE AIC n. 042181091
“10 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in flacone HDPE AIC n. 042181103
“10 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in flacone HDPE AIC n. 042181115
“20 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in flacone HDPE AIC n. 042181127
“20 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in flacone HDPE AIC n. 042181139
“20 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in flacone HDPE AIC n. 042181141
“40 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in flacone HDPE AIC n. 042181154
“40 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in flacone HDPE AIC n. 042181166
“40 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in flacone HDPE AIC n. 042181178
“80 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in flacone HDPE AIC n. 042181180
“80 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in flacone HDPE AIC n. 042181192
“80 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in flacone HDPE AIC n. 042181204
“10 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 042181216
“10 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 042181228
“10 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 042181230
“10 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 042181242
“20 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 042181255
“20 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 042181267
“20 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 042181279
“20 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 042181281
“40 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 042181293
“40 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 042181305
“40 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 042181317
“40 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 042181329
“80 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 042181331
“80 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 042181343
“80 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 042181356
“80 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 042181368
“

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 marzo 2013

Data del rinnovo più recente: 15 giugno 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO