

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TOVANIRA 10 mg compresse rivestite con film  
TOVANIRA 20 mg compresse rivestite con film  
TOVANIRA 40 mg compresse rivestite con film  
TOVANIRA 80 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TOVANIRA 10 mg compresse rivestite con film  
Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcica).  
Eccipiente(i) con effetto noto  
Ogni compressa rivestita con film contiene 92.17 mg di lattosio monoidrato.

TOVANIRA 20 mg compresse rivestite con film  
Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcica).  
Eccipiente(i) con effetto noto  
Ogni compressa rivestita con film contiene 184.34 mg di lattosio monoidrato.

TOVANIRA 40 mg compresse rivestite con film  
Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcica).  
Eccipiente(i) con effetto noto  
Ogni compressa rivestita con film contiene 368.67 mg di lattosio monoidrato.

TOVANIRA 80 mg compresse rivestite con film  
Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcica).  
Eccipiente(i) con effetto noto  
Ogni compressa rivestita con film contiene 737.34 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

TOVANIRA 10 mg compresse rivestite con film  
Compresse rivestite con film di colore variabile da bianco a biancastro, rotonde, biconvesse con tacca su di un lato, con un diametro di circa 7.6 mm. La tacca facilita solo la rottura della compressa per agevolarne la deglutizione e non per dividerla in dosi uguali.

TOVANIRA 20 mg compresse rivestite con film  
Compresse rivestite con film di colore da bianco a biancastro, ovali, biconvesse con linea di frattura su di un lato, lunghe all'incirca 12.7 mm e larghe all'incirca 6.0 mm.  
La tacca facilita solo la rottura della compressa per agevolarne la deglutizione e non per dividerla in dosi uguali.

TOVANIRA 40 mg compresse rivestite con film  
Compresse rivestite con film di colore da bianco a biancastro, ovali, biconvesse con linea di frattura su di un lato, lunghe all'incirca 16.3 mm e larghe all'incirca 7.7 mm.  
La tacca facilita solo la rottura della compressa per agevolarne la deglutizione e non per dividerla in dosi uguali.

TOVANIRA 80 mg compresse rivestite con film  
Compresse rivestite con film, oblunghe, di colore da bianco a biancastro con tacca di rottura su entrambi i lati, lunghe all'incirca 21.1 mm e larghe all'incirca 9.1 mm.  
La tacca facilita solo la rottura della compressa per agevolarne la deglutizione e non per dividerla in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

## 4.1. Indicazioni terapeutiche

### Ipercolesterolemia

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

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

### Prevenzione della malattia cardiovascolare

Prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti adulti 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 ipocolesterolemica prima di ricevere atorvastatina e deve continuare la dieta durante il trattamento con atorvastatina.

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

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

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

La maggior parte dei pazienti viene controllata con atorvastatina alla dose di 10 mg una volta al giorno. La risposta terapeutica si evidenzia entro 2 settimane e la massima risposta terapeutica viene solitamente raggiunta entro 4 settimane. L'effetto terapeutico si mantiene durante il trattamento cronico.

### *Ipercolesterolemia familiare eterozigote*

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

### *Ipercolesterolemia familiare omozigote*

Sono disponibili solo dati limitati (vedere paragrafo 5.1).

Il dosaggio di atorvastatina in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote è compreso tra 10 e 80 mg/die (vedere paragrafo 5.1). In questi pazienti 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 stato impiegato il dosaggio da 10 mg/die. Per ottenere i livelli di colesterolo (LDL) previsti dalle attuali linee guida, possono essere necessari dosaggi più elevati.

### *Danno renale*

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

### *Compromissione epatica*

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

### *Uso negli anziani*

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

### Popolazione pediatrica

#### Ipercolesterolemia

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

Per i pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote a partire dai 10 anni di età, 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, a seconda della risposta e della tollerabilità. Le dosi devono essere individualizzate 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 negli adulti e da limitati dati clinici provenienti da studi in bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Sono disponibili limitati dati di sicurezza ed efficacia derivati da studi in aperto in bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote di età compresa tra 6 e 10 anni. 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 fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

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

#### Modo di somministrazione

TOVANIRA è un farmaco da somministrare per via orale. Ogni dose giornaliera viene somministrata in un'unica dose e la somministrazione può essere effettuata in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti.

### **4.3. Controindicazioni**

L'atorvastatina è controindicata in pazienti:

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

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

#### Effetti epatici

Prove di funzionalità epatica devono essere effettuate prima dell'inizio del trattamento e periodicamente in tempi successivi. I pazienti che presentano segni o sintomi indicativi di danno epatico devono essere sottoposti a controllo della 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, si raccomanda la riduzione della dose o la sospensione di atorvastatina (vedere paragrafo 4.8).

L'atorvastatina deve essere impiegata con prudenza in pazienti che consumano abbondanti quantità di alcol 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 ictus o un attacco ischemico transitorio recente (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

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 creatininfosfochinasi

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

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

#### *Prima del trattamento*

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

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

In tali situazioni, il rischio del trattamento deve essere considerato in relazione ai possibili benefici ed è raccomandato monitoraggio clinico.

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

#### *Misurazione della creatininchinasi*

Il livello di creatininchinasi (CK) non deve essere misurato dopo un intenso esercizio fisico o in presenza di eventuali possibili cause alternative 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  $\leq 5$  volte il limite normale superiore, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.
- Se i sintomi si risolvono e i livelli di 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 rabdomiolisi.

#### Trattamento concomitante con altri farmaci

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

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

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

Non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo sulla crescita e maturazione sessuale in uno studio di 3 anni basato sulla valutazione di maturazione complessiva e sviluppo, valutazione di stadio di Tanner, e misurazione di peso e altezza (vedere paragrafo 4.8).

#### Malattia polmonare interstiziale

Sono stati riportati casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale in seguito all'utilizzo di alcune statine, soprattutto nel contesto di terapie a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). I sintomi iniziali possono includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato generale di salute (affaticamento, perdita di peso e febbre). Qualora ci fosse il sospetto di sviluppo da parte del paziente di patologie polmonari interstiziali, la terapia con le statine deve essere interrotta.

#### Diabete mellito

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

#### Eccipienti

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

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

#### Effetto dei medicinali somministrati in concomitanza su atorvastatina

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

#### Inibitori del CYP3A4

Potenti inibitori del CYP3A4 hanno dimostrato di determinare un marcato aumento delle concentrazioni di atorvastatina (vedere Tabella 1 e specifiche informazioni riportate di seguito). La somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (per esempio ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo e gli inibitori della proteasi dell'HIV, inclusi ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, ecc.) deve essere evitata, se possibile.

Nel caso in cui il trattamento concomitante di questi farmaci ed atorvastatina non possa essere evitato, devono essere prese in considerazione dosi iniziali e massime più basse di atorvastatina e si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti (vedere tabella 1).

Moderati inibitori del CYP3A4 (per esempio eritromicina, diltiazem, verapamil e fluconazolo) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (vedere tabella 1). È stato osservato un aumento del rischio di miopatia in seguito all'uso concomitante di eritromicina e statine. Non sono stati condotti studi di interazione a valutare gli effetti di amiodarone o verapamil sull'atorvastatina. Sia amiodarone che verapamil sono noti inibitori dell'attività del CYP3A4 e la co-somministrazione con atorvastatina può comportare un aumento dell'esposizione a atorvastatina. Si prenda pertanto in considerazione una dose massima più bassa di atorvastatina e si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti quando trattati contemporaneamente con moderati inibitori del CYP3A4. All'inizio del trattamento con l'inibitore od in seguito ad aggiustamenti posologici del dosaggio dell'inibitore, si consiglia un appropriato monitoraggio clinico.

#### *Induttori del CYP3A4*

La somministrazione concomitante di atorvastatina e induttori del citocromo P450 3A4 (ad es. efavirenz, rifampicina, erba di san Giovanni) può determinare riduzioni variabili delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina.

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

#### *Inibitori di trasporto*

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

#### *Gemfibrozil/derivati dell'acido fibrico*

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

#### *Ezetimibe*

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

#### *Colestipolo*

Quando è stato somministrato colestipolo insieme a atorvastatina le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono risultate ridotte (rapporto di concentrazione di atorvastatina: 0.74). 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 rabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica con statine. Il meccanismo di questa interazione (sia essa di farmacodinamica o di farmacocinetica, o di entrambe) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (incluse alcune letali) in pazienti che ricevevano questa combinazione.

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

### Colchicina

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

### Effetto di atorvastatina sui medicinali somministrati in concomitanza

#### Digossina

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

#### Contraccettivi orali

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

#### Warfarin

Nell'ambito di uno studio clinico su pazienti in trattamento cronico con warfarin, la somministrazione contemporanea di atorvastatina 80 mg/die e warfarin ha dato luogo a una piccola diminuzione, pari a circa 1,7 secondi, del tempo di protrombina durante i primi 4 giorni di terapia che si è normalizzata entro 15 giorni di trattamento con atorvastatina. Benché si siano verificate solo molto raramente interazioni con anticoagulanti clinicamente significative, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con atorvastatina in pazienti che assumono anticoagulanti cumarinici e con frequenza sufficiente nel corso della terapia precoce, in modo da assicurare che non si verifichi alcuna alterazione significativa del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati agli intervalli raccomandati abitualmente per i pazienti in terapia con anticoagulanti cumarinici. Se la dose di atorvastatina viene modificata o sospesa, si deve ripetere la medesima procedura. La terapia con atorvastatina non è stata associata a sanguinamento o ad alterazioni del tempo di protrombina in pazienti non in terapia con anticoagulanti.

#### Popolazione pediatrica

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

#### Interazioni farmacologiche

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

Farmaco co-somministrato Prodotto e regime posologico	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Rapporto AUC <sup>&amp;</sup>	Raccomandazioni cliniche <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 giorni (dal 14.mo al 21.mo giorno)	40 mg al giorno 1, 10 mg al giorno 20	9.4	Nei casi in cui la co-somministrazione con atorvastatina è necessaria non superare la dose di 10 mg di atorvastatina al giorno. Si consiglia 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, dose stabile	10 mg una volta al giorno per 28 giorni	8.7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	20 mg una volta al giorno per 4 giorni	5.9	Nei casi in cui la co-somministrazione con atorvastatina è necessaria, si consiglia la somministrazione di dosi di mantenimento più basse. I pazienti che ricevono dosi di atorvastatina superiori a 20 mg devono essere clinicamente monitorati.
Claritromicina 500 mg BID, 9 giorni	80 mg una volta al giorno per 8 giorni	4.5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID nei giorni dal 5 al 7, aumentato	40 mg una volta al giorno per 4 giorni	3.9	Nei casi in cui la co-somministrazione con atorvastatina è necessaria, si

a 400 mg BID il giorno 8), nei giorni da 4 a 18, 30 minuti dopo la somministrazione di atorvastatina			consiglia la somministrazione di dosi di mantenimento più basse. I pazienti che ricevono dosi di atorvastatina superiori a 40 mg devono essere clinicamente monitorati
Darunavir 300 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 9 giorni	10 mg una volta al giorno 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 specifica
Succo di pompelmo, 240 ml OD *	40 mg, SD	1.37	Si sconsiglia l'assunzione concomitante di grandi quantità di succo di pompelmo e atorvastatina.
Diltiazem 240 mg OD per 28 giorni	40 mg, SD	1.51	All'inizio del trattamento con diltiazem o in seguito ad adattamenti posologici si consiglia il monitoraggio clinico dei pazienti.
Eritromicina 500 mg QID per 7 giorni	10 mg, SD	1.33	Si consiglia la somministrazione di dosaggi massimi più bassi e il monitoraggio dei pazienti
Amlodipina 10 mg, dose singola	80 mg, SD	1.18	Nessuna raccomandazione specifica.
Cimetidina 300 mg QID per 2 settimane	10 mg una volta al giorno per 2 settimane	1.00	Nessuna raccomandazione specifica.
Colestipolo 10 g BID, per 28 settimane	40 mg OD per 28 settimane	0.74**	Nessuna raccomandazione specifica.
Sospensione di antiacidi contenente alluminio e idrossido di magnesio, 30 ml QID o per 17 giorni	10 mg OD per 15 giorni	0.66	Nessuna raccomandazione specifica.
Efavirenz 600 mg OD per 14 giorni	10 mg per 3 giorni	0.59	Nessuna raccomandazione specifica.
Rifampicina 600 mg OD per 7 giorni (co-somministrato)	40 mg SD	1.12	Se non è possibile evitare la co-somministrazione si consiglia la co-somministrazione di atorvastatina e rifampicina, con monitoraggio clinico.
Rifampicina 600 mg OD per 5 giorni (dosi separate)	40 mg SD	0.20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	40 mg SD	1.35	Si consiglia la somministrazione di dosi iniziali più basse e il monitoraggio clinico di questi pazienti
Fenofibrato 160 mg OD per 7 giorni	40 mg SD	1.03	Si consiglia la somministrazione di dosi iniziali più basse e il monitoraggio clinico di questi pazienti
Boceprevir 800 mg TID, per 7 giorni	40 mg SD	2.3	Si consiglia la somministrazione di dosi iniziali più basse e il monitoraggio clinico di questi pazienti. La dose di atorvastatina non deve superare la dose giornaliera di 20 mg durante la



			co-somministrazione con boceprevir.
--	--	--	-------------------------------------

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

# Vedere paragrafi 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 farmaci metabolizzati da CYP3A4. L'assunzione di una quantità di succo di pompelmo pari a 240 ml ha determinato inoltre una riduzione della AUC del metabolita attivo orto-idrossilato del 20,4%. Grosse quantità di succo di pompelmo (oltre 1,2 l/die per 5 giorni) hanno comportato un incremento della AUC dell'atorvastatina pari a 2,5 volte e un incremento della AUC di (atorvastatina e metaboliti) attivi di inibitori della HMG-CoA riduttasi di 1,3 volte.

\*\* Rapporto sulla base di un singolo campione prelevato 8-16 h dopo la somministrazione

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 di medicinali somministrati in concomitanza

Atorvastatina e regime posologico	Medicinale somministrato in concomitanza		
	Medicinale/Dose (mg)	Rapporto AUC <sup>&amp;</sup>	Raccomandazioni cliniche
80 mg OD per 10 giorni	Digossina 0.25 mg OD, 20 giorni	1.15	I pazienti in trattamento con digossina devono essere opportunamente monitorati
40 mg OD per 22 giorni	Contraccettivo orale OD, 2 mesi - noretindrone 1 mg - etinilestradiolo 35 µg	1.28 1.19	Nessuna specifica raccomandazione.
80 mg OD per 15 giorni	* Fenazone, 600 mg SD	1.03	Nessuna specifica raccomandazione.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 giorni	1.08	Nessuna specifica raccomandazione.
10 mg, OD per 4 giorni	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 giorni	0.73	Nessuna specifica raccomandazione.
10 mg OD per 4 giorni	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	0.99	Nessuna specifica raccomandazione.

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

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

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

#### 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Donne in età fertile

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

##### Gravidanza

L'atorvastatina è controindicata durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Non è stata stabilita la sicurezza di impiego del farmaco in donne in stato di gravidanza. Non sono stati eseguiti studi clinici controllati con atorvastatina in donne incinte. Sono state ricevute rare segnalazioni di anomalie congenite a seguito di esposizione intrauterina a inibitori della HMG-CoA reduttasi. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Il trattamento materno con atorvastatina può ridurre i livelli fetali di mevalonato, un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico, e l'interruzione consueta dell'assunzione di farmaci ipocolesterolemici durante la gravidanza dovrebbe avere un basso impatto sul rischio a lungo termine associato all'ipercolesterolemia primaria.

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

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

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

L'atorvastatina non ha effetti, se non minimi, sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Dall'analisi dei dati relativi allo studio clinico su atorvastatina controllato con placebo che ha coinvolto 16.066 pazienti (8.755 trattati con Lipitor vs 7.311 trattati con placebo) trattati per un periodo medio di 53 settimane si è osservato che il 5,2% dei pazienti trattati con atorvastatina ha dovuto interrompere la terapia a causa della comparsa di reazioni avverse rispetto al 4,0% dei pazienti trattati con placebo.

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

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

#### ***Infezioni e infestazioni***

Comune: rinofaringite

#### ***Patologie del sistema emolinfopoietico***

Raro: trombocitopenia

#### ***Disturbi del sistema immunitario***

Comune: reazioni allergiche

Molto raro: anafilassi

#### ***Disturbi del metabolismo e della nutrizione***

Comune: iperglicemia

Non comune: ipoglicemia, aumento ponderale, anoressia

#### ***Disturbi psichiatrici***

Non comune: incubi, insonnia

#### ***Patologie del sistema nervoso***

Comune: cefalea

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

Raro: neuropatia periferica

#### ***Patologie dell'occhio***

Non comune: visione offuscata

Raro: alterazioni della visione

#### **Patologie dell'orecchio e del labirinto**

Non comune: tinnito

Molto raro: perdita di udito

#### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

Comune: dolore faringo-laringeo, epistassi

#### **Patologie gastrointestinali**

Comune: stipsi, flatulenza, dispepsia, nausea, diarrea

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

#### **Patologie epatobiliari**

Non comune: epatite

Raro: colestasi

Molto raro: insufficienza epatica

#### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Non comune: orticaria, eruzioni cutanee, prurito, alopecia

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

#### **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

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

Non comune: dolore al collo, affaticamento muscolare

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

Non nota: miopatia necrotizzante immunomediata (vedere paragrafo 4.4)

#### **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella**

Molto raro: ginecomastia

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

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

#### **Esami diagnostici**

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

Non comune: urine positive per i globuli bianchi

Come con altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, in pazienti trattati con atorvastatina sono stati segnalati aumenti delle transaminasi sieriche. Questi aumenti erano 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 creatinichinasi (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 hanno avuto un profilo delle esperienze avverse generalmente simile a quello dei pazienti trattati con placebo, gli eventi avversi più comuni osservati in entrambi i gruppi, a prescindere dalla valutazione della causalità, sono state le infezioni. Non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo sulla crescita e sulla maturazione sessuale in uno studio di 3 anni basato sulla valutazione di maturazione complessiva e dello sviluppo, valutazione di stadio di Tanner, e misurazione di peso e altezza. Il profilo di sicurezza e tollerabilità nei pazienti pediatrici è risultato simile al profilo di sicurezza noto di atorvastatina nei pazienti adulti.

Il database di sicurezza clinica comprende dati di sicurezza relativi a 520 pazienti pediatrici che hanno ricevuto atorvastatina, dei quali 7 avevano un'età inferiore ai 6 anni, 121 avevano un'età compresa tra 6 e 9

anni, e 392 avevano un'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 a quelli osservati negli adulti.

Con alcune statine sono stati segnalati i seguenti eventi avversi:

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

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

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

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

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

In uno studio dose-risposta, l'atorvastatina ha dimostrato di ridurre le concentrazioni di colesterolo totale (30% - 46%), colesterolo LDL (41% - 61%), apolipoproteina B (34% - 50%) e trigliceridi (14% - 33%) provocando contemporaneamente variabili aumenti di colesterolo HDL e apolipoproteina A1.

Questi risultati sono stati evidenziati in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, forme di ipercolesterolemia non familiare e iperlipidemia mista, inclusi pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente.

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

Ipercolesterolemia familiare omozigote

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

#### Arteriosclerosi

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

Le variazioni percentuali mediane del volume totale dell'ateroma (obiettivo principale dello studio) rispetto al basale sono state -0,4% (p=0,98) per il gruppo atorvastatina e +2,7% (p=0,001) per il gruppo pravastatina (n=249). Il confronto degli effetti dell'atorvastatina rispetto alla pravastatina è risultato statisticamente significativo (p=0,02). L'effetto del trattamento ipolipemizzante aggressivo sugli endpoint cardiovascolari (per es. necessità di rivascolarizzazione, infarto del miocardio non fatale, morte coronarica) non è stato valutato in questo studio.

Nel gruppo atorvastatina, il colesterolo LDL si è ridotto a un valore medio di 2,04 mmol/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 e non possono quindi essere estrapolati ai dosaggi più bassi.

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

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

#### Sindrome coronarica acuta

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

Il trattamento con atorvastatina 80 mg/die ha aumentato il tempo di comparsa dell'endpoint primario combinato, definito come decesso per qualsiasi causa, infarto del miocardio non fatale, arresto cardiaco con rianimazione o angina pectoris con evidenze di ischemia miocardica richiedente ospedalizzazione, indicando una riduzione del rischio del 16% (p=0,048). Ciò è stato dovuto principalmente a una riduzione del 26% del rischio di un nuovo ricovero per angina pectoris con evidenze di ischemia miocardica (p=0,018). Gli altri endpoint secondari non hanno raggiunto singolarmente una significatività statistica (complessivamente: Placebo: 22,2%; Atorvastatina: 22,4%).

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

#### Prevenzione della malattia cardiovascolare

L'effetto di atorvastatina sulla coronaropatia fatale e non fatale è stato valutato nel braccio ipolipemizzante dello studio ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm), studio randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo. I pazienti erano ipertesi, di età compresa tra 40 e 79 anni, senza pregresso infarto del miocardio o trattamento per angina e con livelli di colesterolo totale (CT) ≤6,5 mmol/l (251 mg/dl). Tutti i pazienti presentavano almeno 3 dei predefiniti fattori di rischio cardiovascolare: sesso maschile, età ≥55 anni, tabagismo, diabete, storia di coronaropatia in parente di

primo grado, CT:HDL >6, vasculopatia periferica, ipertrofia ventricolare sinistra, precedenti eventi cerebrovascolari, alterazioni specifiche all'ECG, proteinuria/albuminuria. Non tutti i pazienti inclusi presentavano un rischio elevato per un primo evento cardiovascolare.

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

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

Evento	Riduzione rischio relativo (%)	No. di eventi (Atorvastatina vs Placebo)	Riduzione rischio assoluto <sup>1</sup> (%)	Val. P
CHD fatale e 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

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

CHD = coronaropatia, IM = infarto del miocardio.

La mortalità totale e la mortalità cardiovascolare non si sono ridotte significativamente (185 vs. 212 eventi, p=0,17 e 74 vs. 82 eventi, p=0,51). Nelle analisi di sottogruppo effettuate in base al sesso di appartenenza (81% uomini, 19% donne), è stato riscontrato un effetto positivo di atorvastatina negli uomini, ma non è stato possibile stabilirlo nelle donne, forse a causa delle basse percentuali di eventi nel sottogruppo delle donne. La mortalità totale e cardiovascolare sono state numericamente più elevate nelle donne (38 vs. 30 e 17 vs. 12), ma questo dato non era statisticamente significativo. Vi è stata una significativa interazione del trattamento a causa della terapia antiipertensiva al basale. L'endpoint primario (CHD fatale e MI non fatale) è stato ridotto significativamente dall'atorvastatina in pazienti trattati con amlodipina (HR 0,47 (0,32-0,69) p=0,00008), ma non in quelli trattati con atenololo (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

L'effetto dell'atorvastatina sulla cardiopatia fatale e non fatale è stato valutato anche in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, lo studio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) condotto in pazienti con diabete di tipo 2 di età 40 - 75 anni, senza storia pregressa di patologia cardiovascolare e con LDL-C ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) e TG ≤ 6,78 mmol/l (600 mg/dl).

Tutti i pazienti presentavano almeno 1 dei seguenti fattori di rischio: ipertensione, tabagismo in atto, retinopatia, microalbuminuria o macroalbuminuria.

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

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

Evento	Riduzione rischio relativo (%)	No. Eventi (Atorvastatina vs Placebo)	Riduzione rischio assoluto <sup>1</sup> (%)	Val. p
Eventi cardiovascolari maggiori (AMI fatale e non-fatale, MI silente, decesso da CHD acuta, angina instabile, CABG, PTCA, rivascularizzazione, ictus).	37%	83 vs. 127	3.2%	0.0010

MI (AMI fatale e non-fatale, MI silente).	42%	38 vs 64	1.9%	0.0070
Ictus (Fatale e non-fatale).	48%	21 vs. 39	1.3%	0.0163

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

AMI = infarto acuto del miocardio, CABG = intervento di by-pass aorto-coronarico, CHD = coronaropatia, 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 basale di LDL-C. È stata osservata una tendenza positiva del tasso di mortalità (82 decessi nel gruppo placebo vs. 61 decessi nel gruppo atorvastatina, p=0,0592).

#### Ictus ricorrente

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

Atorvastatina 80 mg ha ridotto il rischio dell'endpoint primario di ictus fatale o non fatale del 15% (HR 0.85; 95% IC, 0.72-1.00; p=0.05 o 0.84; 95% IC, 0.71-0.99; p=0.03 dopo aggiustamento dei fattori basali) rispetto a placebo. La mortalità da tutte le cause è stata del 9.1% (216/2365) per atorvastatina rispetto all'8.9% (211/2366) del placebo.

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

Il rischio di ictus emorragico è aumentato nei pazienti arruolati nello studio con precedente ictus emorragico (7/45 atorvastatina versus 2/48 placebo; HR 4.06; 95% IC, 0.84 - 19.57) e il rischio di ictus ischemico è simile per i due gruppi (3/45 atorvastatina versus 2/48 placebo; HR 1.64; 95% IC, 0.27 - 9.82).

Il rischio di ictus emorragico è aumentato nei pazienti arruolati nello studio e con precedente infarto lacunare (20/708 atorvastatina versus 4/701 placebo; HR 4.99; 95% IC, 1.71-14.61), ma in questi pazienti si è anche ridotto il rischio di ictus ischemico (79/708 atorvastatina versus 102/701 placebo; HR 0.76; 95% IC, 0.57-1.02). È possibile che il rischio netto di ictus sia maggiore nei pazienti con precedente infarto lacunare che assumono atorvastatina 80 mg 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 familiare eterozigote in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni*

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

La dose iniziale di atorvastatina è stata di una compressa masticabile da 5 mg al giorno nel gruppo A e di una compressa da 10 mg al giorno nel gruppo B. Se un soggetto non raggiungeva il livello target di colesterolo LDL  $<3,35$  mmol/l alla 4<sup>a</sup> settimana e se l'atorvastatina era ben tollerata è stato possibile raddoppiare il dosaggio.

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

In un secondo studio in aperto, a braccio singolo, 271 bambini e adolescenti di entrambi i sessi affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) di età compresa tra 6 e 15 anni sono stati arruolati e trattati con atorvastatina per un massimo di tre anni. Per essere inclusi nello studio i candidati dovevano essere affetti da HeFH confermata e presentare livelli di colesterolo LDL al basale pari a  $\geq 4$  mmol/l (circa 152 mg/dl). Lo studio ha incluso 139 bambini il cui sviluppo si collocava allo stadio di Tanner 1 (di norma di età compresa tra 6 e 10 anni). L'atorvastatina è stata somministrata inizialmente alla dose di 5 mg (una volta al giorno) (compressa masticabile) a bambini con meno di 10 anni di età. I bambini di età pari o superiore a 10 anni hanno ricevuto una dose iniziale di 10 mg di atorvastatina (una volta al giorno). Tutti i bambini hanno potuto aumentare i dosaggi al fine di raggiungere un livello di colesterolo LDL  $< 3,35$  mmol/l. La dose media pesata per bambini di età compresa tra 6 e 9 anni era 19,6 mg, mentre la dose media pesata per bambini di età uguale o superiore a 10 anni era 23,9 mg.

Il valore medio del colesterolo LDL al basale (+/- DS) era 6,12 (1.26) mmol/l pari a circa 233 (48) mg/dl. I risultati finali sono visualizzati nella tabella 3 sottostante.

I dati non hanno ricondotto ad alcun effetto del medicinale su uno qualsiasi dei parametri di crescita e sviluppo (ad esempio, altezza, peso, indice di massa corporea, stadio di Tanner, valutazione dello sperimentatore rispetto alla maturazione e allo sviluppo complessivi) in soggetti in età pediatrica e in adolescenti affetti da HeFH in trattamento con atorvastatina nell'arco dei 3 anni di durata dello studio. Non è stato osservato alcun effetto del medicinale per valutazione dello sperimentatore alla visita su altezza, peso, indice di massa corporea per età o sesso.

**Tabella 3 Effetti ipolipemizzanti di atorvastatina in ragazzi e ragazze adolescenti affetti/e da ipercolesterolemia familiare eterozigote (mmol/l)**

Punto temporale	N	CT (D.S.)	C-LDL (D.S.)	C-HDL (D.S.)	TG (D.S.)	Apo B (D.S.) <sup>#</sup>
Basale	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)***

CT= colesterolo totale; C-LDL = colesterolo a bassa densità di lipoproteine; C-HDL = colesterolo ad alta densità di lipoproteine; TG = trigliceridi; Apo B = apolipoproteina B; "Mese 36/ET" con inclusi i dati della visita finale per i soggetti che sono usciti dallo studio prima del periodo programmato di 36 mesi, come pure i dati relativi all'intero periodo di 36 mesi per i soggetti che hanno completato lo studio per la durata di 36 mesi; "\*" = Mese 30 Il valore N per questo parametro era 207; "\*\*\*" = Basale Il valore N per questo parametro era 270; "\*\*\*\*" = Mese 36/ET Il valore N per questo parametro era 243; "#" = g/l per Apo B.

#### *Ipercolesterolemia familiare eterozigote in pazienti pediatriche di età compresa tra 10 e 17 anni*

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



Un altro studio pediatrico con atorvastatina verso colestipolo in pazienti con ipercolesterolemia di età 10-18 anni ha dimostrato che l'atorvastatina (N=25) ha causato una riduzione significativa del colesterolo LDL alla 26<sup>a</sup> settimana ( $p < 0,05$ ) rispetto al colestipolo (N=31).

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

L'efficacia a lungo termine del trattamento con atorvastatina in età pediatrica nel ridurre la morbilità e mortalità nell'adulto non è stata stabilita.

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

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

### Distribuzione

Il volume medio di distribuzione dell'atorvastatina è approssimativamente 381 l. L'atorvastatina è legata alle proteine plasmatiche 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 para-idrossilati è equivalente a quella dell'atorvastatina. Circa il 70% dell'attività inibente circolante a carico della HMG-CoA riduttasi è attribuita ai metaboliti attivi.

### Eliminazione

L'atorvastatina è eliminata principalmente nella bile dopo metabolismo epatico e/o extraepatico. Tuttavia, non sembra che il medicinale sia sottoposto a un significativo ricircolo enteroepatico. Nell'uomo, l'emivita media di eliminazione plasmatica di atorvastatina è di circa 14 ore. L'emivita dell'attività inibente la HMG-CoA riduttasi è approssimativamente di 20 - 30 ore per contributo dei metaboliti attivi.

### Popolazioni speciali

#### *Pazienti anziani*

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

## Sesso

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

## Danno renale

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

## Compromissione epatica

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

## Polimorfismo di SLCO1B1

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

## 5.3. Dati preclinici di sicurezza

L'atorvastatina non ha rivelato potenziale mutageno e clastogenico nell'ambito di una serie di 4 test *in vitro* e di un test *in vivo*. L'atorvastatina non è risultata cancerogena nel ratto; la somministrazione di alte dosi nel topo (con un'AUC 0-24h 6-11 volte maggiore rispetto a quella raggiunta nell'uomo alla dose massima raccomandata) ha tuttavia determinato la comparsa di adenomi epatocellulari nei maschi e di carcinomi epatocellulari nelle femmine.

Studi sperimentali sugli animali hanno fornito evidenza che gli inibitori della HMG-CoA reduttasi possono influenzare lo sviluppo degli embrioni o dei feti. Atorvastatina non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità in ratti, conigli e cani e non ha mostrato alcun effetto teratogeno. Dopo somministrazione di dosi tossiche per la madre è stata tuttavia osservata tossicità fetale nei ratti e nei conigli. Lo sviluppo dei cuccioli di ratto è risultato ritardato e la sopravvivenza post-natale ridotta in seguito ad esposizione ad alte dosi di atorvastatina. Nei ratti è stata riscontrata evidenza di trasferimento placentare. Nel ratto, le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina sono simili a quelle riscontrate nel latte materno. Non è noto se l'atorvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Cellulosa, polverizzata

Ipromellosa 6cp e 100cp

Meglumina

Carbossimetilamido sodico Tipo A

Magnesio stearato

#### Rivestimento

Ipromellosa 6cp

Povidone 25 (K-25)

Titanio diossido (E 171)

Glicole propilenico

### 6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3. Periodo di validità

2 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

#### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Blister OPA/Al/PVC-Al

Confezioni da 10, 30, 50 e 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

CRINOS S.p.A., Via Pavia 6 – 20136 Milano

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

TOVANIRA 10 mg compresse rivestite con film, 10 cpr blister Opa-Al-Pvc/Al	AIC n. 041199011
TOVANIRA 10 mg compresse rivestite con film, 30 cpr blister Opa-Al-Pvc/Al	AIC n. 041199023
TOVANIRA 10 mg compresse rivestite con film, 50 cpr blister Opa-Al-Pvc/Al	AIC n. 041199035
TOVANIRA 10 mg compresse rivestite con film, 100 cpr blister Opa-Al-Pvc/Al	AIC n. 041199047
TOVANIRA 20 mg compresse rivestite con film, 10 cpr blister Opa-Al-Pvc/Al	AIC n. 041199050
TOVANIRA 20 mg compresse rivestite con film, 30 cpr blister Opa-Al-Pvc/Al	AIC n. 041199062
TOVANIRA 20 mg compresse rivestite con film, 50 cpr blister Opa-Al-Pvc/Al	AIC n. 041199074
TOVANIRA 20 mg compresse rivestite con film, 100 cpr blister Opa-Al-Pvc/Al	AIC n. 041199086
TOVANIRA 40 mg compresse rivestite con film, 10 cpr blister Opa-Al-Pvc/Al	AIC n. 041199098
TOVANIRA 40 mg compresse rivestite con film, 30 cpr blister Opa-Al-Pvc/Al	AIC n. 041199100
TOVANIRA 40 mg compresse rivestite con film, 50 cpr blister Opa-Al-Pvc/Al	AIC n. 041199112
TOVANIRA 40 mg compresse rivestite con film, 100 cpr blister Opa-Al-Pvc/Al	AIC n. 041199124
TOVANIRA 80 mg compresse rivestite con film, 10 cpr blister Opa-Al-Pvc/Al	AIC n. 041199136
TOVANIRA 80 mg compresse rivestite con film, 30 cpr blister Opa-Al-Pvc/Al	AIC n. 041199148
TOVANIRA 80 mg compresse rivestite con film, 50 cpr blister Opa-Al-Pvc/Al	AIC n. 041199151
TOVANIRA 80 mg compresse rivestite con film, 100 cpr blister Opa-Al-Pvc/Al	AIC n. 041199163

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

21 Ottobre 2011

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