

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

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

Atorvastatina Ranbaxy Italia 10 mg compresse rivestite con film  
Atorvastatina Ranbaxy Italia 20 mg compresse rivestite con film  
Atorvastatina Ranbaxy Italia 40 mg compresse rivestite con film  
Atorvastatina Ranbaxy Italia 80 mg compresse rivestite con film

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

Ogni compressa contiene 10 mg atorvastatina (come atorvastatina-calcio triidrato).  
Ogni compressa contiene 20 mg atorvastatina (come atorvastatina-calcio triidrato).  
Ogni compressa contiene 40 mg atorvastatina (come atorvastatina-calcio triidrato).  
Ogni compressa contiene 80 mg atorvastatina (come atorvastatina-calcio triidrato).

Eccipienti:

Ogni compressa rivestita con film di Atorvastatina Ranbaxy Italia 10 mg contiene 64 mg di lattosio monoidrato e circa 3,88 mg di saccarosio.

Ogni compressa rivestita con film di Atorvastatina Ranbaxy Italia 20 mg contiene 128 mg di lattosio monoidrato e circa 7,77 mg di saccarosio.

Ogni compressa rivestita con film di Atorvastatina Ranbaxy Italia 40 mg contiene 256 mg di lattosio monoidrato e circa 15,53 mg di saccarosio.

Ogni compressa rivestita con film di Atorvastatina Ranbaxy Italia 80 mg contiene 512 mg di lattosio monoidrato e circa 31,07 mg di saccarosio.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite con film.

10 mg: compresse di colore bianco, cilindriche, biconvesse, con una linea di frattura su un lato, stampate con AT1 sull'altro lato.

20 mg: compresse di colore bianco, cilindriche, biconvesse, con una linea di frattura su un lato, stampate con AT2 sull'altro lato.

40 mg: compresse di colore bianco, cilindriche, biconvesse, con una linea di frattura su un lato, stampate con AT4 sull'altro lato.

80 mg: compresse di colore bianco, oblunghe, biconvesse, con una linea di frattura su un lato, stampate con AT8 sull'altro lato.

La linea di frattura serve a facilitare la rottura della compressa per facilitare la deglutizione e non per dividerla in dosi uguali.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

### Ipercolesterolemia

Atorvastatina Ranbaxy Italia è indicato in aggiunta alla dieta per ridurre i livelli elevati di colesterolo totale, colesterolo LDL, apolipoproteina B e trigliceridi negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di 10 anni di età o più affetti da ipercolesterolemia primaria inclusa ipercolesterolemia familiare (variante eterozigote) o iperlipemia mista (corrispondente ai Tipi IIa e IIb della classificazione di Fredrickson) quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche è inadeguata.

Atorvastatina Ranbaxy Italia 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 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 ad una dieta standard ipolipidica prima di ricevere Atorvastatina Ranbaxy Italia e deve continuare la dieta durante il trattamento con Atorvastatina Ranbaxy 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 mista*

La maggioranza dei pazienti sono stati controllati con Atorvastatina Ranbaxy Italia 10 mg una volta al giorno. Entro due settimane si evidenzia una risposta terapeutica e la massima risposta terapeutica si ottiene di solito entro 4 settimane. Nel corso di terapia cronica la risposta viene mantenuta.

### *Ipercolesterolemia familiare eterozigote*

I pazienti devono iniziare con Atorvastatina Ranbaxy 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 compresa tra 10 e 80 mg/die (vedere paragrafo 5.1). In questi pazienti l'atorvastatina 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.

### Posologia in pazienti con insufficienza renale

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

### Posologia in pazienti con insufficienza epatica

Atorvastatina Ranbaxy Italia deve essere utilizzata con cautela in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4 e 5.2). Atorvastatina Ranbaxy Italia è controindicata in pazienti con malattia del fegato in fase attiva (vedere paragrafo 4.3)

### Impiego negli 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 in pediatria deve essere effettuato solo da medici esperti nel trattamento di iperlipidemia pediatrica e i pazienti devono essere rivalutati su base regolare per valutare i progressi.

Per i pazienti dai 10 anni in poi, la dose iniziale raccomandata di atorvastatina è 10 mg al giorno con incrementi fino a 20 mg al giorno. La titolazione deve essere condotta in base alla risposta individuale e alla tollerabilità nei pazienti pediatrici. I dati sulla sicurezza in pazienti pediatrici trattati con dosi superiori a 20 mg, corrispondente a circa 0,5 mg/kg, sono limitati.

Vi è una limitata esperienza in bambini tra i 6-10 anni di età (vedere paragrafo 5.1).

Atorvastatina non è indicata nel trattamento di pazienti di età inferiore ai 10 anni.

Altre forme farmaceutiche/dosaggi possono essere più appropriati per questa popolazione.

### Modo di somministrazione

Atorvastatina Ranbaxy Italia è per uso 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**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6. Atorvastatina Ranbaxy Italia è controindicata nei pazienti:

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

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

### Effetti sul fegato

Devono essere effettuate prove di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento e periodicamente in tempi successivi. I pazienti che presentano segni o sintomi indicativi di danno epatico devono essere sottoposti a controllo della funzione epatica. I pazienti che sviluppano 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 l'interruzione di Atorvastatina Ranbaxy Italia (vedere paragrafo 4.8).

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

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

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 reduttasi, in rare occasioni può avere effetti sulla muscolatura scheletrica e può causare mialgia, miosite e miopatia che possono progredire fino a rhabdomiolisi, una condizione potenzialmente fatale caratterizzata da marcati aumenti di creatinasi (CK) (> 10 volte il limite normale superiore), mioglobinemia e mioglobinuria che possono portare alla insufficienza renale.

#### Prima del trattamento

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

- Compromissione della funzionalità renale
- Ipotiroidismo
- Storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari
- Precedenti di tossicità muscolare associata all'impiego di una statina o di un fibrato
- Precedenti di malattia epatica e/o quando vengono assunte considerevoli quantità di bevande alcoliche
- Negli anziani (età > 70 anni) la necessità di effettuare queste misurazioni deve essere valutata in base alla presenza di altri fattori predisponenti alla rhabdomiolisi
- Situazioni in cui si verificano aumenti nei livelli plasmatici, come le interazioni (vedere paragrafo 4.5) e in gruppi specifici di pazienti 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 di CK sono significativamente elevati rispetto ai valori basali (> 5 volte il limite normale superiore) il trattamento non deve essere iniziato.

### Misurazione della creatininchinasi

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

### Durante il trattamento

- I pazienti devono essere avvertiti di comunicare prontamente episodi di dolore muscolare, crampi o debolezza, in particolare se associati a malessere o febbre.
- Se questi sintomi si verificano quando un paziente è in trattamento con atorvastatina, devono essere misurati i livelli di CK. Se questi livelli risultano significativamente aumentati rispetto ai valori basali (> 5 volte il limite normale superiore), il trattamento deve essere interrotto.
- Se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani, anche se i livelli di CK sono < 5 volte il limite normale superiore, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.
- Se i sintomi si risolvono e i livelli di CK si normalizzano, può essere presa in considerazione la possibilità di riavviare il trattamento con atorvastatina o con un'altra statina al dosaggio più basso ed effettuare un accurato monitoraggio.
- Il trattamento con atorvastatina deve essere interrotto se compaiono aumenti di CK clinicamente significativi (> 10 volte il limite normale superiore) o se è diagnosticata o sospettata una rhabdomiolisi.

### Trattamento concomitante con altri medicinali

Il rischio di rhabdomiolisi aumenta quando l'atorvastatina viene somministrata insieme ad alcuni medicinali che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'atorvastatina come potenti inibitori del CYP3A4 o proteine di trasporto (es. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo e inibitori delle proteasi dell'HIV incluso ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, ecc). Il rischio di miopatia può aumentare anche con l'uso concomitante di gemfibrozil e altri derivati dall'acido fibrico, eritromicina, niacina ed 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 sia 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 iniziale più bassa di atorvastatina. Inoltre, in caso di trattamento concomitante con 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).

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

### Malattia polmonare interstiziale

Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale sono stati riportati con alcune statine, specialmente con terapie a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Le caratteristiche che si

presentato possono includere dispnea, tosse non produttiva e peggioramento dello stato di salute (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente stia sviluppando malattia polmonare interstiziale, la terapia con le statine deve essere interrotta.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza d'uso nella popolazione pediatrica non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.8).

### Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6 - 6,9 mmol/L, IMC>30kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere controllati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

### Eccipienti

Atorvastatina Ranbaxy Italia 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.

Atorvastatina Ranbaxy Italia contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio e di sucralosio non devono assumere questo medicinale.

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

### Effetti di altri medicinali su atorvastatina

L'atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato delle proteine di trasporto, ovvero il trasportatore epatico OATP1B1. 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 all'atorvastatina di altri medicinali che potrebbero indurre miopatia, quali i derivati dell'acido fibrotico e l'ezetimibe (vedere paragrafo 4.4)

### Inibitori del CYP3A4

I potenti inibitori del CYP3A4 hanno mostrato di portare a marcati aumenti delle concentrazioni di atorvastatina (vedere Tabella 1 e le informazioni specifiche riportate di seguito). La somministrazione concomitante dei potenti inibitori del CYP3A4 (es. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo e inibitori della proteasi dell'HIV, inclusi ritonavir, lopinovir, atazanavir, indinavir, darunavir, ecc) se possibile, deve essere evitata. Nei casi in cui la co-somministrazione di questi medicinali con atorvastatina non può essere evitata, devono essere prese in considerazione dosi iniziali più basse e dosi massime e si raccomanda 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 dell'amiodarone o del verapamil sull'atorvastatina. Sia l'amiodarone che il 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 di induttori del citocromo P450 3A (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 è tuttavia non nota e se la co-somministrazione non può essere evitata i pazienti devono essere attentamente monitorati per l'efficacia.

#### Inibitori delle proteine di trasporto

Gli inibitori delle proteine di trasporto (es. ciclosporina) 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)

#### 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 in caso di somministrazione contemporanea di ezetimibe e atorvastatina. Per questi pazienti si raccomanda un monitoraggio clinico appropriato.

#### Colestipolo

Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono risultate ridotte (circa 25%) quando è stato somministrato colestipolo insieme a Atorvastatina Ranbaxy Italia. Tuttavia, gli effetti sui lipidi sono risultati maggiori quando Atorvastatina

Ranbaxy Italia e colestipolo sono stati somministrati contemporaneamente rispetto a quando sono stati somministrati da soli.

#### Acido fusidico

Non sono stati condotti studi di interazione tra atorvastatina e acido fusidico. Come con altre statine, nella fase di commercializzazione del prodotto, sono stati riportati con tale associazione eventi legati alla muscolatura inclusa la raddomiolisi. Il meccanismo di questa interazione non è nota. I pazienti devono essere attentamente monitorati e può essere appropriato sospendere temporaneamente il trattamento con atorvastatina.

#### Effetti di atorvastatina su altri medicinali

##### Digossina

La somministrazione contemporanea di dosi ripetute di digossina e atorvastatina 10 mg non ha alterato le 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 Ranbaxy Italia e un contraccettivo orale ha determinato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di noretindrone 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 con anticoagulante clinicamente significativi, 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 le dosi di atorvastatina vengono modificate o interrotte, 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.



## Tabella 1: Effetti di medicinali somministrati in concomitanza sulla farmacocinetica di atorvastatina

### Co-somministrazione di medicinali e dosaggio Atorvastatina

Dose (mg) Variazioni AUC<sup>8</sup> Raccomandazioni cliniche<sup>#</sup>

Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 giorni (14 - 21 giorni) 40 mg giorno 1, 10 mg giorno 20 ↑ 9,4 volte Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione con atorvastatina, non superare 10 mg al giorno. Si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti

Ciclosporina 5,2 mg/kg/giorno, dose stabile 10 mg OD per 28 giorni ↑ 8,7 volte

Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni 20 mg OD per 4 giorni ↑ 5,9 volte Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione con atorvastatina, si raccomandano dosi di mantenimento di atorvastatina più basse. Con dosi di atorvastatina che superano 20 mg, si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti

Clarithromicina 500 mg BID, 9 giorni 80 mg OD per 8 giorni ↑ 4,4 volte

Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID da 5-7 giorni, aumenti fino a 400 mg BID all'8 giorno), 5-18 giorni, 30 min dopo la dose di atorvastatina 40 mg OD per 4 giorni ↑ 3,9 volte Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione con atorvastatina, si raccomandano dosi di mantenimento di atorvastatina più basse. Con dosi di atorvastatina che superano 40 mg, si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.

Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 days 10 mg OD per 4 giorni ↑ 3,3 volte

Itraconazole 200 mg OD, 4 days 40 mg SD ↑ 3,3 volte

Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni 10 mg OD per 4 giorni ↑ 2,5 volte

Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 giorni 10 mg OD per 4 giorni ↑ 2,3 volte

Nelfinavir 1250 mg BID, 14 giorni 10 mg OD per 28 giorni ↑ 1,7 volte<sup>^</sup> Nessuna raccomandazione specifica

Succo di pompelmo, 240 mL OD \*40 mg, SD ↑ 37% L'assunzione concomitante di grandi quantità di succo di pompelmo e atorvastatina non è raccomandato.

Diltiazem 240 mg OD, 28 giorni 40 mg, SD ↑ 51% Dopo aver iniziato o a seguito di un'aggiustamento della dose di diltiazem si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti

Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni 10 mg, SD ↑ 33%<sup>^</sup> Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti

Amlodipina 10 mg, dose singola 80 mg, SD ↑ 18% Nessuna raccomandazione specifica

Cimetidine 300 mg QID, 2 settimane	10 mg OD per 4 settimane	↓ meno di 1% ^	Nessuna raccomandazione specifica
Sospensioni antiacide di magnesio e idrossido di alluminio, 30 mL QID, 2 settimane	10 mg OD per 4 settimane	↓ 35% ^	Nessuna raccomandazione specifica
Efavirenz 600 mg OD, 14 giorni	10 mg per 3 giorni	↓ 41%	Nessuna raccomandazione specifica
Rifampicina 600 mg OD, 7 giorni (co-somministrazione)	40 mg SD	↑ 30%	Se la co-somministrazione non può essere evitata, si raccomanda la somministrazione concomitante di atorvastatina con rifampicina e il monitoraggio clinico.
Rifampin 600 mg OD, 5 giorni (dosi separate)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	40mg SD	↑ 35%	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti
Fenofibrato 160 mg OD, 7 giorni	40mg SD	↑ 3%	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti

& Dati di variazione espresso in x-volte rappresentano una semplice ratio tra co-somministrazione e atorvastatina da sola (es., 1-volta = nessuna variazione). Dati di variazione come % rappresentano la % di differenza relativa a atorvastatina da sola (es. 0% = nessuna variazione).

# Vedere paragrafi 4.4 e 4.5 per evidenze cliniche.

\* Contiene una o più componenti che inibiscono il CYP3A4 e possono aumentare le concentrazioni plasmatiche del medicinale metabolizzato dal CYP3A4. L'assunzione di un bicchiere da 240 ml di succo di pompelmo ha diminuito i valori AUC del 20,4% per il metabolita ortoidrossido attivo. Grandi quantità di succo di pompelmo (oltre 1,2 l al giorno per 5 giorni) aumenta l'AUC di atorvastatina di 2,5 volte e l'AUC attivo (atorvastatina e metaboliti).

\*\* Campione singolo preso 8-16 h dopo la dose

^ attività equivalente di atorvastatina totale

Aumento è indicato con "↑" diminuzione con "↓"

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

## Tabella 2: Effetti di atorvastatina sulla farmacocinetica di medicinali somministrati

Atorvastatina e posologia Medicinali co-somministrati

In concomitanza

Medicinale/Dose (mg)	Variazioni AUC <sup>&amp;</sup>	Raccomandazioni cliniche
80 mg OD per 10 giorni		
Digossina 0,25 mg OD, 20 giorni	↑ 15%	I pazienti che assumono digossina devono essere adeguatamente monitorati.
40 mg OD per 22 giorni		
Contraccettivi orali OD, 2 mesi - noretindrone 1 mg -etinil estradiolo 35 ug	↑ 28%	
	↑ 19%	Nessuna raccomandazione specifica
80 mg OD per 15 giorni*		
Fenazone, 600 mg SD	↑ 3%	Nessuna raccomandazione specifica

<sup>&</sup> Dati delle variazioni in % rappresentano la differenza % relativa a atorvastatina da sola (i.e. 0% = nessuna variazione)

\* Co-somministrazione di dosi multiple di atorvastatina e fenazone hanno mostrato lievi oppure nessun effetto individuabile nella clearance di fenazone

Aumento è indicato con "↑", diminuzione con "↓"

OD = una volta al giorno; SD = dose singola

### 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 presi in considerazione per la popolazione pediatrica.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Atorvastatina Ranbaxy Italia è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). La sicurezza nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati condotti studi clinici controllati con atorvastatina in donne in gravidanza. Sono stati riportati rari casi di anomalie congenite a seguito di esposizione intrauterina a inibitori della HMG-CoA reductasi. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

Il trattamento delle madri con atorvastatina può ridurre i livelli fetali di mevalonato che è un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e di solito l'interruzione del medicinale per abbassarlo durante la gravidanza, ha un piccolo impatto sul rischio a lungo termine associato all'ipercolesterolemia primaria.

Per tali ragioni, Atorvastatina Ranbaxy Italia non deve essere impiegato nelle donne in gravidanza o che ne stanno programmando una o che sospettano di essere incinta. Il trattamento con Atorvastatina Ranbaxy Italia deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a che non sia stato valutato se la paziente è incinta (vedere paragrafo 4.3.).

Le donne in età fertile devono usare un metodo di contraccezione adeguato.

### Allattamento

Non è noto se l'atorvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Nei ratti le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono simili a quelle nel latte (vedere paragrafo 5.3). A causa dei suoi potenziali effetti indesiderati le donne che assumono Atorvastatina Ranbaxy Italia non devono allattare i loro bambini (vedere paragrafo 4.3). L'atorvastatina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

### Fertilità

In studi condotti su animali l'atorvastatina non ha avuto effetti sulla fertilità di uomini e donne (vedere paragrafo 5.3).

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

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

## **4.8 Effetti indesiderati**

In studi clinici controllati condotti con atorvastatina verso placebo, su 16.066 pazienti trattati (8755 con atorvastatina vs 7311 con placebo) per un periodo medio di 53 settimane, il 5,2% dei pazienti trattati con atorvastatina ha interrotto il trattamento a causa di reazioni avverse rispetto al 4% dei pazienti trattati con placebo.

Nella tabella seguente è illustrato il profilo di sicurezza di Atorvastatina Ranbaxy Italia, basato sui dati provenienti dagli studi clinici e dalla considerevole esperienza post-marketing.

Le frequenze stimate degli eventi si basano sulla seguente convenzione: comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $\geq 1/10.000$ ).

### **Infezioni ed infestazioni**

Comune: naso faringite.

### **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 di peso, anoressia.

### **Disturbi psichiatrici**

Non comune: incubi, insonnia.

### **Patologie del sistema nervoso**

Comune: cefalea.

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

Raro: neuropatia periferica.

### **Patologie dell'occhio**

Non comune: visione offuscata.

Raro: disturbi della vista.

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

Non comune: tinnito.

Molto raro: perdita dell'udito.

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

Comune: dolore faringolaringeo, epistassi.

### **Patologie gastrointestinali**

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

Non comune: vomito, dolore addominale superiore e inferiore, eruttazione, pancreatite.

### **Patologie epatobiliari**

Non comune: epatite.

Raro: colestasi.

Molto raro: insufficienza epatica.

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

Non comune: orticaria, eruzioni cutanee, prurito, alopecia.

Molto raro: edema angioneurotico, eruzioni bollose (inclusi eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e epidermolisi necrotica tossica).

### **Patologie del sistema muscoloscheletrico**

Comune: mialgia, artralgia, dolore alle estremità, spasmi muscolari, gonfiore alle giunture, dolore alla schiena.

Non comune: dolore al collo, affaticamento muscolare.

Raro: miopatia, miosite, rabdomiolisi, tendinopatia complicata talvolta da rottura.

### **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 petto, edema periferico, affaticamento, piressia.

### **Esami diagnostici**

Comune: test della funzionalità epatica anormale, aumento della creatininfosfochinasi.

Non comune: test delle urine positivo ai leucociti.

Come con altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, in pazienti trattati con Atorvastatina Ranbaxy Italia sono stati segnalati aumenti delle transaminasi sieriche. Questi aumenti sono stati di solito lievi e transitori e non hanno richiesto la sospensione del trattamento. Aumenti clinicamente importanti (> 3 volte il limite normale superiore) delle transaminasi

sieriche sono stati osservati nello 0,8% dei pazienti trattati con Atorvastatina Ranbaxy Italia. Questi aumenti sono risultati dose-dipendenti e reversibili in tutti i pazienti.

Negli studi clinici sono stati osservati livelli elevati di creatin chinasi (CK) oltre 3 volte il limite normale superiore nel 2,5% dei pazienti trattati con Atorvastatina Ranbaxy Italia, in modo simile ad altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. Nello 0,4% dei pazienti trattati con Atorvastatina Ranbaxy Italia sono stati osservati livelli oltre 10 volte il limite normale superiore (vedere paragrafo 4.4).

#### **Effetti di classe:**

- Disfunzione sessuale.
- Depressione.
  - Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, soprattutto nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).
  - Diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno  $\geq 5.6$  mmol/L, IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

#### **Popolazione pediatrica**

Il database di sicurezza clinica comprende dati di sicurezza per 249 pazienti pediatrici che hanno ricevuto atorvastatina, tra i quali 7 pazienti erano  $< 6$  anni, 14 pazienti erano di età compresa da 6 a 9 anni, e 228 pazienti erano nella fascia di età da 10 a 17.

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

Comune: mal di testa.

#### **Disturbi gastrointestinali**

Comune: dolore addominale.

#### **Esami diagnostici**

Comune: aumento dell'alanina aminotransferasi, creatin-fosfochinasi ematica.

Sulla base dei dati disponibili, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini dovrebbero essere le stesse degli adulti. Attualmente vi è una limitata esperienza in materia di sicurezza d'uso a lungo termine nella popolazione pediatrica.

### **4.9 Sovradosaggio**

Non è disponibile un trattamento specifico per il sovradosaggio di Atorvastatina Ranbaxy Italia. 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 CK. A causa dell'elevato legame dell'atorvastatina con le proteine plasmatiche, non è previsto che l'emodialisi aumenti significativamente la clearance dell'atorvastatina.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificanti dei lipidi, Inibitori della HMG-CoA reduttasi, codice ATC: C10AA05.

L'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 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 reduttasi, e di conseguenza la biosintesi del colesterolo epatico, ed aumenta il numero di recettori LDL presenti sulla superficie cellulare, con conseguente aumentata captazione e catabolismo delle LDL.

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

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

Riduzioni nel colesterolo totale, LDL-C, e apolipoproteine B hanno dimostrato di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e mortalità cardiovascolare.

#### Ipercolesterolemia familiare omozigote

In uno studio per uso compassionevole multicentrico di 8 settimane con una fase di estensione opzionale di lunghezza variabile, sono stati arruolati 335 pazienti di cui 89 con ipercolesterolemia familiare omozigote. Di questi 89 pazienti, la riduzione media in percentuale nel colesterolo LDL è stato di circa il 20%. L'atorvastatina era stata somministrata a dosi fino a 80 mg/giorno.

#### Aterosclerosi

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

Le variazioni percentuali mediane del volume totale dell'ateroma (obiettivo principale dello studio) rispetto al basale sono state -0,4% (p=0,98) per il gruppo atorvastatina e +2,7%

( $p=0,001$ ) per il gruppo pravastatina ( $n=249$ ). Il confronto degli effetti dell'atorvastatina rispetto alla pravastatina è risultato statisticamente significativo ( $p=0,02$ ). L'effetto del trattamento ipolipemizzante aggressivo sugli endpoint cardiovascolari (per es. necessità di rivascolarizzazione, infarto del miocardio non fatale, morte coronarica) non è stato valutato in questo studio.

Nel gruppo atorvastatina, il colesterolo LDL si è ridotto a un valore medio di  $2,04 \text{ mmol} \pm 0,8$  ( $78,9 \text{ mg/dL} \pm 30$ ) rispetto a un valore basale pari a  $3,89 \text{ mmol/L} \pm 0,7$  ( $150 \text{ mg/dL} \pm 28$ ) e nel gruppo pravastatina il colesterolo LDL si è ridotto a un valore medio di  $2,85 \text{ mmol/L} \pm 0,7$  ( $110 \text{ mg/dL} \pm 26$ ) rispetto a un valore basale di  $3,89 \text{ mmol/L} \pm 0,7$  ( $150 \text{ mg/dL} \pm 26$ ) ( $p<0,0001$ ). 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  $80 \text{ mg}$  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 lipidica sugli endpoints primari cardiovascolari non è stata investigata in questo studio. Quindi, la significatività clinica di questi risultati con riguardo alla prevenzione di eventi cardiovascolari primari e secondari non è nota.

#### Sindrome coronarica acuta

Nello studio MIRACL, l'atorvastatina  $80 \text{ mg}$  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  $80 \text{ mg/die}$  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 (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)  $< 6,5 \text{ mmol/l}$  ( $251 \text{ mg/dl}$ ). Tutti i pazienti presentavano almeno  $3$  dei predefiniti fattori di rischio cardiovascolare: sesso maschile, età  $> 55$  anni, tabagismo, diabete, storia di coronaropatia in parente di primo grado, CT:HDL-C  $> 6$ , vasculopatia periferica, ipertrofia ventricolare sinistra, precedenti eventi cerebrovascolari, alterazioni specifiche all'ECG, proteinuria/albuminuria. Non tutti i pazienti inclusi presentavano un rischio elevato per un primo evento cardiovascolare.



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

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

Evento	Riduzione Rischio Relativo (%)	N. di Eventi (Atorvastatina vs. placebo)	Riduzione Rischio Assoluto <sup>1</sup> (%)	P
(CHD fatale e IM non fatale)	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Eventi cardiovascolari totali e procedure di rivascolarizzazione	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Eventi coronarici totali	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

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

CDH= malattia coronaria; IM= infarto del miocardio

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

L'effetto dell'atorvastatina sulla cardiopatia fatale e non fatale è stato valutato anche in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, lo studio CARDS (Collaborative 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 dell'atorvastatina sulla riduzione del rischio assoluto e relativo è il seguente:

Evento Riduzione N. di Eventi Riduzione P Rischio (Atorvastatina Rischio relativo (%) vs. placebo) Assoluto<sup>1</sup>

(%) Eventi cardiovascolari maggiori 37% 83 vs. 127 3,2% 0,0010 [IMA acuto fatale e non-fatale, IM silente, decesso da CHD acuta, angina instabile, CABG, PTCA, rivascolarizzazione, ictus] IM (IMA acuto fatale e non-fatale, IM silente) 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.

IMA = infarto acuto del miocardio, CHD = coronaropatia, CABG = intervento di by-pass aortocoronarico, IM= infarto miocardico, 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). E' 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 nei soggetti pediatrici di età compresa tra 6-17 anni*

Uno studio open-label della durata di 8 settimane, per valutare la farmacocinetica, farmacodinamica e la sicurezza d'uso e la tollerabilità di atorvastatina è stata condotta in

bambini e adolescenti con ipercolesterolemia eterozigote familiare geneticamente confermata e linea basale di LDL-C  $\geq 4$  mmol / L. Un totale di 39 bambini e adolescenti, da 6 a 17 anni di età, sono stati arruolati. La Coorte A comprendeva 15 bambini, da 6 a 12 anni di età e Tanner Stage 1. Coorte B comprendeva 24 bambini, da 10 a 17 anni di età e Tanner Stage  $\geq 2$ .

La dose iniziale di atorvastatina è stata 5 mg al giorno di una compressa masticabile per la coorte A e 10 mg al giorno di una formulazione in compresse per la coorte B. Era consentita una dose doppia di atorvastatina se un soggetto non aveva raggiunto il target di C-LDL  $< 3,35$  mmol / L alla 4<sup>°</sup> settimana e se l'atorvastatina era stata ben tollerata.

I valori medi di LDL-C, TC, VLDL-C e Apo B è diminuito entro la seconda settimana tra tutti i soggetti. Per i soggetti la cui dose era stata raddoppiata, ulteriori riduzioni sono state osservate già a 2 settimane, alla prima valutazione, dopo l'aumento della dose. La diminuzione percentuale media dei parametri lipidici è stata simile per entrambe le coorti, indipendentemente dal fatto che i soggetti siano rimasti alla loro dose iniziale o raddoppiato la dose iniziale. Alla settimana 8, in media, la variazione percentuale dalla linea basale del C-LDL e TC è stato di circa il 40% e il 30%, rispettivamente, per il range di esposizioni.

#### *Ipercolesterolemia familiare eterozigote nei soggetti pediatrici di età compresa tra 10-17 anni*

In uno studio doppio-cieco, placebo controllato seguito da una fase open-label, 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 e in seguito tutti hanno assunto atorvastatina per 26 settimane. Il dosaggio di atorvastatina (una volta al giorno) era di 10 mg per le prime 4 settimane e incrementato fino a 20 mg se il livello di LDL-C era  $> 3,36$  mmol / L. L'atorvastatina ha significativamente diminuito i livelli plasmatici di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi e apolipoproteina B durante la fase in doppio cieco di 26 settimane. Il valore medio ottenuto di LDL-C è stato 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 la fase in doppio cieco di 26 settimane.

Un ulteriore studio pediatrico di atorvastatina vs colestipolo nei pazienti con ipercolesterolemia di età compresa tra 10-18 anni ha dimostrato che l'atorvastatina (N = 25) ha causato una significativa riduzione 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) comprendeva 46 pazienti pediatrici trattati con atorvastatina aumentata 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 esonerato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con atorvastatina nei bambini di età da 0 a meno di 6 anni nel trattamento della ipercolesterolemia eterozigote e nei bambini di età da 0 a meno di 18 anni nel trattamento della ipercolesterolemia familiare omozigote, ipercolesterolemi 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. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità delle compresse rivestite con film è pari al 95% - 99% di quella della soluzione orale di atorvastatina. La biodisponibilità assoluta dell'atorvastatina è circa il 12% e la disponibilità sistemica dell'attività inibente la HMG-CoA riduttasi è circa il 30%. La bassa disponibilità sistemica è attribuita alla clearance presistemica a livello della mucosa gastrointestinale e/o al metabolismo epatico di primo passaggio.

### Distribuzione

Il volume medio di distribuzione dell'atorvastatina è approssimativamente 381 l. L'atorvastatina è legata alle proteine plasmatiche per il 98% e più.

### Metabolismo

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

### Popolazioni particolari

***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.

### ***Pazienti pediatrici:***

In uno studio open-label di 8 settimane, Tanner Stage 1 (N = 15) e Tanner Stage  $\geq 2$  (N = 24) dei pazienti pediatrici (età 6-17 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote e basale di C-LDL  $\geq 4$  mmol / L sono stati trattati con 5 o 10 mg di compresse masticabili o 10 o 20 compresse rivestite di atorvastatina una volta al giorno, rispettivamente. Il peso corporeo è stata l'unica covariata significativa nel modello di popolazione con atorvastatina PK. La clearance orale apparente di atorvastatina nei soggetti pediatrici sembrava simile agli adulti quando scalata allometricamente dal peso corporeo. Consistenti diminuzioni del colesterolo LDL e TC sono stati osservati su tutta la gamma di esposizione all'atorvastatina e alla orto-idrossi-atorvastatina.

Sesso di appartenenza: le concentrazioni di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi nella donna differiscono da quelle dell'uomo (donne: C<sub>max</sub> circa 20% maggiore e AUC circa 10% minore). Queste differenze non sono apparse di alcun significato clinico, non avendo dato luogo a differenze clinicamente significative degli effetti sui lipidi tra uomini e donne.

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

Insufficienza epatica: le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi appaiono notevolmente aumentate (circa 16 volte la C<sub>max</sub> e circa 11 volte la AUC) in pazienti con epatopatia alcolica cronica (Child-Pugh B).

Polimorfismo SLOC1B1: L'assorbimento epatico di tutti gli inibitori dell' HMG-CoA reduttasi, inclusa l'atorvastatina, coinvolgono il trasportatore OATP1B1. Nei pazienti con polimorfismo SLCO1B1 c'è il rischio di aumento nell'esposizione di atorvastatina che può condurre a un aumento del rischio di rhabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4). Il polimorfismo nel gene codificato OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) è associato all'esposizione di atorvastatina più alta di 2,4 volte (AUC) rispetto a individui senza la variante genotipo (c.521TT). Un assorbimento geneticamente insufficiente di atorvastatina è anche possibile in questi pazienti. Non sono note le possibili conseguenze sull'efficacia.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'atorvastatina è risultata negativa per il potenziale mutagenico e clastogenico in una batteria di 4 tests in vitro ed in un saggio in vivo. L'atorvastatina non è risultata cancerogena nei ratti, ma alte dosi nei topi (risultanti in 6-11 volte la AUC<sub>0-24h</sub> raggiunta nell'uomo alle dosi raccomandate più alte) hanno mostrato adenomi epatocellulari nei maschi e carcinomi epatocellulari nelle femmine.

Da studi sperimentali negli animali, è emerso che gli inibitori della HMG-CoA reduttasi possano avere effetti sullo sviluppo embrionale o sul feto. Nei ratti, conigli e cani, l'atorvastatina non ha avuto effetti sulla fertilità e non si è dimostrato teratogenico, tuttavia con dosi ritenute tossiche per le madri è stata osservata una tossicità fetale nei ratti e nei conigli. Lo sviluppo di prole del ratto è stata ritardata e la sopravvivenza post-natale ridotta durante l'esposizione delle madri ad alte dosi di atorvastatina. Nei ratti c'è evidenza di trasmissione placentale. Nei ratti le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina sono simili a quelle nel latte. Non è noto se atorvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato (E572)

Sodio laurilsolfato

Cellulosa microcristallina

Silice colloidale anidra  
Butilidrossianisolo (E320)  
Crospovidone (E1202)  
Sodio idrogeno carbonato (E500)  
Sinespum: Saccarosio  
Sorbitolo tristearato  
Polietilen glicole stearato (E-171)  
Dimeticone  
Silicio diossido  
2-Bromo-2-nitropropano-1,3-diolo

Rivestimento:  
Lattosio monoidrato  
Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 4000

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.  
Conservare nel confezionamento originale

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

Blister in Alluminio.  
Dimensioni della confezione: 14, 28, 30, 50, 56 e 100 compresse.  
Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 - 20121 Milano

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

Atorvastatina Ranbaxy Italia 10 mg compresse rivestite con film – 14 cpr. in Al/Al blister  
AIC n° 040088027/M  
Atorvastatina Ranbaxy Italia 10 mg compresse rivestite con film – 28 cpr. in Al/Al blister  
AIC n° 040088041/M  
Atorvastatina Ranbaxy Italia 10 mg compresse rivestite con film – 30 cpr. in Al/Al blister  
AIC n° 040088054/M  
Atorvastatina Ranbaxy Italia 10 mg compresse rivestite con film – 56 cpr. in Al/Al blister  
AIC n° 040088078/M  
Atorvastatina Ranbaxy Italia 10 mg compresse rivestite con film – 100 cpr. in Al/Al blister

AIC n° 040088116/M

Atorvastatina Ranbaxy Italia 20 mg compresse rivestite con film – 14 cpr. in Al/Al blister  
AIC n° 040088256/M

Atorvastatina Ranbaxy Italia 20 mg compresse rivestite con film – 28 cpr. in Al/Al blister  
AIC n° 040088231/M

Atorvastatina Ranbaxy Italia 20 mg compresse rivestite con film – 30 cpr. in Al/Al blister  
AIC n° 040088229/M

Atorvastatina Ranbaxy Italia 20 mg compresse rivestite con film – 56 cpr. in Al/Al blister  
AIC n° 040088205/M

Atorvastatina Ranbaxy Italia 20 mg compresse rivestite con film – 100 cpr. in Al/Al blister  
AIC n° 040088167/M

Atorvastatina Ranbaxy Italia 40 mg compresse rivestite con film – 14 cpr. in Al/Al blister  
AIC n° 040088282/M

Atorvastatina Ranbaxy Italia 40 mg compresse rivestite con film – 28 cpr. in Al/Al blister  
AIC n° 040088306/M

Atorvastatina Ranbaxy Italia 40 mg compresse rivestite con film – 30 cpr. in Al/Al blister  
AIC n° 040088318/M

Atorvastatina Ranbaxy Italia 40 mg compresse rivestite con film – 56 cpr. in Al/Al blister  
AIC n° 040088332/M

Atorvastatina Ranbaxy Italia 40 mg compresse rivestite con film – 100 cpr. in Al/Al blister  
AIC n° 040088371/M

Atorvastatina Ranbaxy Italia 80 mg compresse rivestite con film – 14 cpr. in Al/Al blister  
AIC n° 040088510/M

Atorvastatina Ranbaxy Italia 80 mg compresse rivestite con film – 28 cpr. in Al/Al blister  
AIC n° 040088496/M

Atorvastatina Ranbaxy Italia 80 mg compresse rivestite con film – 30 cpr. in Al/Al blister  
AIC n° 040088484/M

Atorvastatina Ranbaxy Italia 80 mg compresse rivestite con film – 56 cpr. in Al/Al blister  
AIC n° 040088460/M

Atorvastatina Ranbaxy Italia 80 mg compresse rivestite con film – 100 cpr. in Al/Al blister  
AIC n° 040088421/M

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

Novembre 2011

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

Maggio 2013