

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg, 20 mg, 40 mg o 80 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcio triidrato).

Eccipienti con effetto noto:

10 mg: ogni compressa contiene 33 mg di lattosio monoidrato  
20 mg: ogni compressa contiene 66 mg di lattosio monoidrato  
40 mg: ogni compressa contiene 131 mg di lattosio monoidrato  
80 mg: ogni compressa contiene 262 mg di lattosio monoidrato

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

10 mg: compresse bianco-biancastro, di forma ellittica, larghe circa 5 mm e lunghe circa 10 mm, con impresso "AS 10" su un lato e lisce sull'altro lato.

20 mg: compresse bianco-biancastro, di forma ellittica, larghe circa 6 mm e lunghe circa 12 mm, con impresso "AS 20" su un lato e lisce sull'altro lato.

40 mg: compresse bianco-biancastro, di forma ellittica, larghe circa 8 mm e lunghe circa 15 mm, con impresso "AS 40" su un lato e lisce sull'altro lato.

80 mg: compresse bianco-biancastro, di forma ellittica, larghe circa 10 mm e lunghe circa 19 mm, con impresso "AS 80" su un lato e lisce sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Ip colesterolemia

L'atorvastatina è indicata in aggiunta alla dieta per ridurre i livelli elevati di colesterolo totale, colesterolo LDL, apolipoproteina B, e trigliceridi in adulti, adolescenti e bambini di età uguale o

superiore ai 10 anni con ipercolesterolemia primaria, inclusa ipercolesterolemia familiare (variante eterozigote) o iperlipidemia combinata (mista) (corrispondente ai tipi IIa e IIb secondo la classificazione di Frederickson), quando la risposta alla dieta o ad altre misure farmacologiche è inadeguata.

L'atorvastatina è anche indicata per ridurre il colesterolo totale e il colesterolo LDL in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per 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 ipolipidica prima di ricevere atorvastatina e deve continuare la dieta durante il trattamento con Atorvastatina.

Le dosi devono essere determinate individualmente 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 dose devono essere fatti ad intervalli di 4 settimane o più. La dose massima è 80 mg una volta al giorno.

### Ipercolesterolemia primaria e iperlipidemia mista

La maggior parte dei pazienti è stata controllata con 10 mg di atorvastatina una volta al giorno. Entro due settimane si osserva una risposta terapeutica e la massima risposta terapeutica si raggiunge di solito entro 4 settimane. La risposta viene mantenuta durante la terapia cronica.

### Ipercolesterolemia familiare eterozigote

I pazienti devono iniziare con 10 mg di atorvastatina 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 associato un sequestrante degli acidi biliari insieme a 40 mg di atorvastatina una volta al giorno.

### Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sono disponibili solamente dati limitati (vedere paragrafo 5.1).

La dose di atorvastatina in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote è da 10 a 80 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). In questi pazienti l'atorvastatina deve essere utilizzata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per esempio 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 al giorno. Per ottenere i livelli di colesterolo (LDL) previsti dalle attuali linee guida, possono essere necessarie dosi più elevate.

### Insufficienza renale

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

### Insufficienza epatica

L'atorvastatina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). L'atorvastatina è controindicata in pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

### Uso 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 generale.

### Uso pediatrico

#### Ipercolesterolemia

L'uso in pediatria deve essere effettuato da specialisti con esperienza nel trattamento dell'iperlipemia pediatrica e i pazienti devono essere esaminati regolarmente per valutarne i progressi.

Nei pazienti di età uguale o superiore ai 10 anni, la dose iniziale raccomandata di atorvastatina è 10 mg al giorno, con titolazione fino a 20 mg al giorno. La titolazione deve essere effettuata in base alla risposta individuale e alla tollerabilità dei pazienti pediatrici. Le informazioni sulla sicurezza nei pazienti pediatrici trattati con dosi superiori a 20 mg, corrispondenti a circa 0,5 mg/kg, sono limitate.

L'esperienza nei bambini tra i 6 e i 10 anni di età è limitata (vedere paragrafo 5.1). L'atorvastatina non è indicata nel trattamento di pazienti di età inferiore a 10 anni.

Per questa popolazione di pazienti possono essere più appropriate altre forme farmaceutiche/concentrazioni.

### Co-somministrazione con altri medicinali

Nei pazienti che assumono gli agenti antivirali antiepatite C elbasvir/grazoprevir in concomitanza con atorvastatina, la dose di atorvastatina non deve superare 20 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### Metodo di somministrazione

L'atorvastatina è per uso orale. Ogni dose giornaliera di atorvastatina viene somministrata in dose unica e può essere somministrata a qualunque ora del giorno con o senza cibo.

## **4.3 Controindicazioni**

L'atorvastatina è controindicata in pazienti:

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

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

### Effetti sul fegato

Devono essere effettuati test di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento e periodicamente in tempi successivi. I pazienti che presentano qualsiasi segno o sintomo indicativi di danno epatico, devono essere sottoposti a test di funzionalità epatica. I pazienti che presentano aumento delle transaminasi devono essere controllati fino alla normalizzazione dei valori. Qualora persista un aumento delle transaminasi oltre 3 volte il limite normale superiore (ULN), si raccomanda la riduzione della dose o l'interruzione di atorvastatina (vedere paragrafo 4.8).

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

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

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 un'incidenza più elevata di ictus emorragico nei pazienti che avevano iniziato il trattamento con atorvastatina 80 mg rispetto al gruppo placebo. L'aumento del rischio è stato osservato in particolare nei pazienti con precedente ictus emorragico o infarto lacunare al momento dell'arruolamento nello studio. Per i pazienti con precedente ictus emorragico o infarto lacunare, il rapporto rischio/beneficio derivante dall'impiego di atorvastatina 80 mg non è chiaro e prima di iniziare il trattamento deve essere considerato attentamente il rischio potenziale di ictus emorragico (vedere paragrafo 5.1)

### Effetti sulla muscolatura scheletrica

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

### Prima del trattamento

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

- Compromissione renale
- Ipotiroidismo
- Storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari
- Precedente storia di tossicità muscolare associata ad una statina o un fibrato
  - Precedente storia di malattia epatica e/o quando vengono assunte considerevoli quantità di alcool
  - Negli anziani (età > 70 anni) la necessità di effettuare queste misurazioni deve essere valutata in base alla presenza di altri fattori predisponenti alla rabdomiolisi
  - Situazioni in si verificano aumenti dei livelli plasmatici, come le interazioni (vedere paragrafo 4.5) e popolazioni specifici 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 creatin-chinasi

La creatininchinasi (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 al basale (> 5 volte il limite normale superiore), i livelli di CK devono essere nuovamente misurati entro i 5-7 giorni successivi per confermare i risultati.

#### Durante il trattamento

- I pazienti devono essere avvertiti di comunicare prontamente episodi di dolore muscolare, crampi o debolezza, in particolare se associati a malessere o febbre.
- Se questi sintomi si verificano quando un paziente è in trattamento con atorvastatina, devono essere misurati i livelli di CK. Se questi livelli risultano significativamente aumentati (> 5 volte il limite normale superiore), il trattamento deve essere interrotto.
- Se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani, anche se i livelli di CK sono  $\geq$  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 alla dose più bassa ed effettuare un accurato monitoraggio.
- Il trattamento con atorvastatina deve essere interrotto se compaiono aumenti di CK clinicamente significativi (> 10 volte il limite normale superiore) o se è diagnosticata o sospettata una rhabdomiolisi.

#### Trattamento concomitante con altri medicinali

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

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

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

Atorvastatina non deve essere somministrata contemporaneamente con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso sistemico di acido fusidico è considerato essenziale, il trattamento con la statina deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati riferiti casi di rhabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) in pazienti che avevano assunto questa associazione (vedere

paragrafo 4.5). Il paziente deve essere avvertito di rivolgersi immediatamente al medico se si manifestano sintomi di debolezza muscolare, dolore o indolenzimento.

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

In circostanze eccezionali, per cui è necessario il trattamento prolungato con acido fusidico, ad esempio, per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di somministrazione contemporanea di Atorvastatina Ranbaxy e acido fusidico deve essere considerata solo sulla base di ogni singolo caso e sotto stretto controllo medico.

#### Uso pediatrico

La sicurezza relativa allo sviluppo nella popolazione pediatrica non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.8).

#### Malattia polmonare interstiziale

Sono stati riportati casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale con alcune statine, specialmente con terapie a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Le caratteristiche che si presentano possono includere dispnea, tosse non produttiva e peggioramento dello stato di salute (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente ha sviluppato malattia polmonare interstiziale, la terapia con le statine deve essere interrotta.

#### Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6 - 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/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 contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

#### Effetti sull'atorvastatina di medicinali somministrati in concomitanza

L'atorvastatina viene metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato dei trasportatori epatici, del polipeptide organico trasportatore di anioni 1B1 (OATP1B1) e del trasportatore 1B3 (OATP1B3). I metaboliti dell'atorvastatina sono substrati di OATP1B1. L'atorvastatina è anche identificata come substrato della proteina di resistenza multifarmaco 1 (MDR1) e della proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP), che può limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare dell'atorvastatina (vedere paragrafo 5.2).

La co-somministrazione di inibitori del CYP3A4 o di proteine di trasporto può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e un aumento del rischio di miopatia. Il rischio può anche essere aumentato dalla somministrazione concomitante di medicinali che possono indurre miopatia, quali i derivati dell'acido fibrinico e ezetimibe (vedere paragrafo 4.4).

#### Inibitori del CYP3A4

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

Gli inibitori moderati del CYP3A4 (per esempio 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 associazione con statine. Non sono stati condotti studi di interazione per valutare gli effetti di amiodarone o verapamil sulla atorvastatina. Sia amiodarone che verapamil sono noti inibitori dell'attività del CYP3A4 e la somministrazione concomitante con atorvastatina può risultare in un aumento dell'esposizione alla atorvastatina. Pertanto, deve essere presa in considerazione una dose massima più bassa di atorvastatina e si raccomanda un monitoraggio clinico appropriato del paziente quando si utilizzano in concomitanza gli inibitori moderati del CYP3A4. Si raccomanda un monitoraggio clinico appropriato dopo l'inizio della terapia o a seguito dell'aggiustamento della dose dell'inibitore.

#### Induttori del CYP 3A4

La somministrazione concomitante di atorvastatina e degli induttori del citocromo P450 3A4 (per esempio 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 3A4 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 somministrazione concomitante non può essere evitata, i pazienti devono essere attentamente monitorati per l'efficacia.

#### Inibitori del trasporto

Gli inibitori delle proteine di trasporto (per esempio la ciclosporina) possono aumentare l'esposizione sistemica di atorvastatina (vedere tabella 1). L'effetto dell'inibizione dei trasportatori epatici sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti non è noto. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, si raccomanda una riduzione della dose e un monitoraggio clinico sull'efficacia (vedere tabella 1).

#### Gemfibrozil/derivati dell'acido fibrnico

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

#### Ezetimibe

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

### Colestipolo

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

### Acido fusidico

Il rischio di miopatia, compresa la rhabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico con le statine. Il meccanismo di questa interazione (che sia farmacodinamica o farmacocinetica, o entrambe) non è ancora noto. Sono stati riferiti casi di rhabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) in pazienti che assumevano questa associazione.

Se il trattamento sistemico con acido fusidico è considerato essenziale, il trattamento con atorvastatina deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. **Vedere anche paragrafo 4.4.**

### Colchicina

Sebbene non siano stati condotti studi di interazione con atorvastatina e colchicina, casi di miopatia sono stati segnalati con atorvastatina somministrata in concomitanza con colchicina, e deve essere usata cautela quando si prescrive atorvastatina con colchicina.

### Effetti di atorvastatina su medicinali somministrati in concomitanza

#### Digossina

La somministrazione contemporanea di dosi multiple di digossina e atorvastatina 10 mg ha lievemente 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 e di un contraccettivo orale ha determinato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di noretindrone e di etinilestradiolo.

#### Warfarin

In uno studio clinico in pazienti in trattamento cronico con warfarin, la somministrazione concomitante di atorvastatina 80 mg al giorno ha causato una lieve diminuzione di circa 1,7 secondi nel tempo di protrombina durante i primi 4 giorni di dosaggio che è tornata a livelli normali entro 15 giorni di trattamento con atorvastatina. Sebbene siano stati riportati solo casi rari clinicamente significativi di interazioni con anticoagulanti, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare la terapia con atorvastatina in pazienti che assumono anticoagulanti cumarinici e frequentemente durante la terapia, per assicurarsi che non si verifichino alterazioni significative del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati ad intervalli solitamente raccomandati nei pazienti in trattamento con anticoagulanti cumarinici. Se la dose di atorvastatina viene modificata o interrotta, deve essere ripetuta la stessa procedura. La terapia con atorvastatina non è stata associata a sanguinamento o alterazioni del tempo di protrombina in pazienti che non assumevano anticoagulanti.



### Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione con altri medicinali sono stati condotti solo negli adulti. Non è nota l'entità delle interazioni nella popolazione pediatrica. Le interazioni sopra descritte per gli adulti e le avvertenze riportate nel paragrafo 4.4 devono essere tenute in considerazione per la popolazione pediatrica.

Tabella 1. Effetti di medicinali somministrati in concomitanza sulla farmacocinetica di atorvastatina

Medicinale somministrato in concomitanza e regime di dose	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Modificazione nell'AUC <sup>&amp;</sup>	Raccomandazione clinica <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 giorni (giorni 14-21)	40 mg al giorno 1, 10 mg al giorno 20	↑ 9,4 volte	Nei casi in cui è necessaria la somministrazione concomitante con atorvastatina, non superare 10 mg di atorvastatina al giorno. Si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti
Telaprevir 750 mg ogni 8 ore, 10 giorni	20 mg SD	↑ 7,9 volte	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/die, dose stabile	10 mg OD per 28 giorni	↑ 8,7 volte	
Glecaprevir 400 mg OD/Pibrentasvir 120 mg OD, 7 giorni	10 mg OD per 7 giorni	8,3	La co-somministrazione con prodotti contenenti glecaprevir o pibrentasvir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Lopinavir 400 mg BID / Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	20 mg OD per 4 giorni	↑ 5,9 volte	Nei casi in cui è necessaria la somministrazione concomitante con atorvastatina, sono raccomandate dosi di mantenimento più basse di atorvastatina. A dosi di atorvastatina superiori a 20 mg, si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Claritromicina 500 mg BID, 9 giorni	80 mg OD per 8 giorni	↑ 4,4 volte	
Saquinavir 400 mg BID / Ritonavir (300 mg BID dai giorni 5-7, aumentato a 400 mg BID al giorno 8), giorni 4-18, 30 min dopo la dose di atorvastatina	40 mg OD per 4 giorni	↑ 3,9 volte	Nei casi in cui è necessaria la somministrazione concomitante con atorvastatina, sono raccomandate dosi di mantenimento più basse di atorvastatina. A dosi di atorvastatina superiori a 40 mg, si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Darunavir 300 mg BID / Ritonavir 100 mg BID, 9	10 mg OD per 4 giorni	↑ 3,3 volte	

giorni			
Itraconazolo 200 mg OD, 4 giorni	40 mg SD	↑ 3,3 volte	
Fosamprenavir 700 mg BID / Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 4 giorni	↑ 2,5 volte	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 4 giorni	↑ 2,3 volte	
Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 giorni	10 mg SD	1,95	La dose di atorvastatina non deve superare una dose giornaliera di 20 mg durante la co-somministrazione con prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 28 giorni	↑ 1,7 volte ^	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 raccomandata.
Diltiazem 240 mg OD, 28 giorni	40 mg, SD	↑ 51%	Dopo l'inizio o in seguito all'aggiustamento di dose di diltiazem, si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti.
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	10 mg, SD	↑ 33%^	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Amlodipina 10 mg, SD	80 mg, SD	↑ 18%	Nessuna raccomandazione specifica.
Cimetidina 300 mg 4 QID, 2 settimane	10 mg OD per 2 settimane	↓ meno di 1%^	Nessuna raccomandazione specifica.
Sospensione antiacida di magnesio e idrossidi di alluminio	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 (somministrato in concomitanza)	40 mg SD	↑ 30%	Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, si raccomanda la somministrazione contemporanea di atorvastatina con rifampicina con monitoraggio clinico.
Rifampicina 600 mg OD, 5 giorni (dosi separate)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	40 mg SD	↑ 35%	Si raccomanda la dose iniziale più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.

Fenofibrate 160 mg OD, 7 giorni	40 mg SD	↑ 3%	Si raccomanda la dose iniziale più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Brocprevir 800 mg TID, 7 giorni	40 mg SD	↑ 2,3 volte	Si raccomanda la dose iniziale più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti. Nei casi in cui è necessaria la somministrazione contemporanea con boceprevir, non superare i 20 mg di atorvastatina al giorno.

& I dati forniti come cambiamento di x-volte rappresentano semplicemente un rapporto tra la somministrazione concomitante e l'atorvastatina in monoterapia (per esempio 1 volta = nessun cambiamento). I dati forniti come cambiamento percentuale rappresentano la differenza percentuale relativamente all'atorvastatina in monoterapia (per esempio 0% = nessun cambiamento).

# Vedere paragrafi 4.4 e 4.5 per il significato clinico.

\* Contiene uno o più componenti che inibiscono il CYP3A4 e che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati dal CYP3A4. L'assunzione di un bicchiere da 240 ml di succo di pompelmo ha causato una riduzione dell'AUC di 20,4% per il metabolita attivo ortoidrossi. Grandi quantità di succo di pompelmo (oltre 1,2 l al giorno per 5 giorni) hanno aumentato l'AUC di atorvastatina di 2,5 volte e l'AUC dell'attivo (atorvastatina e metaboliti).

^Attività equivalente dell'atorvastatina totale

L'aumento è indicato come "↑", la diminuzione come "↓"

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

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

Atorvastatina e regime di dose	Medicinali somministrati in concomitanza		
	Medicinale /Dose (mg)	Modificazione nell'AUC <sup>&amp;</sup>	Raccomandazione clinica
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	Contraccettivo orale OD, 2 mesi - noretindrone 1 mg - etinilestradiolo 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Nessuna raccomandazione specifica.
80 mg OD per 15 giorni	* Fenazone, 600 mg SD	↑ 3%	Nessuna raccomandazione specifica.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 giorni	Nessun cambiamento	Nessuna raccomandazione specifica.
10 mg, OD per 4 giorni	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 giorni	↓ 27%	Nessuna raccomandazione specifica.
10 mg, OD per 4 giorni	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	Nessun cambiamento	Nessuna raccomandazione specifica.

& I dati forniti come cambiamento percentuale rappresentano la differenza percentuale relativamente all'atorvastatina in monoterapia (per esempio 0% = nessun cambiamento).

\* La somministrazione concomitante di dosi multiple di atorvastatina e fenazone hanno mostrato un effetto lieve o nullo sulla clearance di fenazone.

L'aumento è indicato come "↑", la diminuzione come "↓"

OD = 1 volta al giorno; SD = dose singola

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne in età fertile

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

### Gravidanza

Atorvastatina Ranbaxy è controindicata 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 state ricevute rare segnalazioni di anomalie congenite in seguito ad esposizione intrauterina a inibitori delle HMG-CoA reduttasi. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Il trattamento della madre con atorvastatina può ridurre i livelli fetali di mevalonato che è un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e di solito l'interruzione di medicinali ipolipemizzanti durante la gravidanza ha uno scarso impatto sul rischio a lungo termine associato alla ipercolesterolemia primaria.

Per queste ragioni, Atorvastatina Ranbaxy non deve essere utilizzata nelle donne in gravidanza, che pianificano una gravidanza o che sospettano di essere in gravidanza. Il trattamento con Atorvastatina Ranbaxy deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a che non sia stato valutato se la paziente è in stato di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

### Allattamento

Non è noto se atorvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Nei ratti le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono simili a quelle nel latte (vedere paragrafo 5.3). A causa del potenziale di gravi reazioni avverse, le donne che assumono atorvastatina non devono allattare al seno i loro bambini (vedere paragrafo 4.3). Atorvastatina è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

### Fertilità

Negli studi animali l'atorvastatina non ha avuto effetto sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

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

Sulla base dei dati degli studi clinici e dell'esperienza post-marketing, la seguente tabella presenta il profilo delle reazioni avverse per atorvastatina.

Le frequenze stimate degli eventi si basano sulla seguente convenzione: comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $\geq 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### Infezioni e infestazioni

Comune: nasofaringite.

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: trombocitopenia.

#### Disturbi del sistema immunitario

Comune: reazioni allergiche.

Molto raro: anafilassi.

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: iperglicemia

Non comune: ipoglicemia, 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, eruzione cutanea, 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, lacerazione muscolare, tendinopatia a volte complicata da rottura

Molto raro: sindrome simil-lupoide

Frequenza non nota: **miopatia necrotizzante** immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4).

### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro: ginecomastia.

### Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione

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

### Esami diagnostici

Comune: anomalie nei test della funzionalità epatica, aumento della creatininchinasi nel sangue

Non comune: urina positiva ai globuli bianchi.

Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, in pazienti trattati con atorvastatina sono stati segnalati aumenti delle transaminasi sieriche. Queste alterazioni sono state di solito lievi e transitorie 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 si sono verificati aumenti nei livelli di creatininchinasi (CK) di oltre 3 volte il limite normale superiore nel 2,5% dei pazienti trattati con atorvastatina, in modo simile ad altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. Nello 0,4% dei pazienti trattati con atorvastatina si sono osservati valori oltre 10 volte il limite normale superiore (vedere paragrafo 4.4).

### Popolazione pediatrica

Il database degli studi clinici di sicurezza include dati di sicurezza per 249 pazienti pediatrici trattati con atorvastatina di cui 7 pazienti di età inferiore a 6 anni. L'età di 14 pazienti era compresa tra 6 e 9 anni e quella di 228 pazienti tra 10 e 17 anni.

### Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea.

### Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale.

### Esami diagnostici

Comune: aumento dell'alanina-animotransferasi, aumento della creatina fosfochinasi sierica.

Sulla base dei dati disponibili si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano gli stessi degli adulti. L'esperienza sulla sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica è attualmente limitata.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riferiti con alcune statine:

- disfunzione sessuale
- depressione
- casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, in particolare 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).

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

## **4.9 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 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 del 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 del fegato, 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 nella

riduzione del colesterolo LDL in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote, una popolazione che solitamente non risponde a medicinali ipolipemizzanti.

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

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

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

#### Ipercolesterolemia familiare omozigote

In uno studio multicentrico di 8 settimane open-label per uso compassionevole con una fase di estensione opzionale di lunghezza variabile, sono stati arruolati 335 pazienti, 89 dei quali con ipercolesterolemia familiare omozigote. In questi 89 pazienti, la riduzione percentuale media nel C-LDL era di circa 20%. L'atorvastatina veniva somministrata a dosi fino a 80 mg a giorno.

#### Aterosclerosi

Nello studio Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study (REVERSAL) è stato valutato l'effetto di un trattamento ipolipemizzante intensivo con atorvastatina 80 mg e di un trattamento ipolipemizzante 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 ipolipemizzante aggressivo sugli endpoint cardiovascolari (per esempio necessità di rivascolarizzazione, infarto del miocardio non fatale, morte coronarica) non è stato valutato in questo studio.

Nel gruppo atorvastatina, il colesterolo LDL si è ridotto a un valore medio di 2,04 mmol ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) rispetto a un valore basale pari a 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 28) e nel gruppo pravastatina il colesterolo LDL si è ridotto a un valore medio di 2,85 mmol/L ± 0,7 (110 mg/dL ± 26) rispetto a un valore basale di 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p<0,0001). L'atorvastatina ha anche ridotto significativamente il CT medio del 34,1% (pravastatina: -18,4% p<0,0001), i livelli medi di TG del 20% (pravastatina: -6,8%, p<0,0009), e i livelli medi di apolipoproteina B del 39,1% (pravastatina: -22,0%, p<0,0001). L'atorvastatina ha determinato un incremento medio del colesterolo HDL del 2,9% (pravastatina: +5,6%, p=NS). È stata osservata una riduzione media della PCR pari al 36,4% nel gruppo atorvastatina rispetto alla riduzione del 5,2% osservata nel gruppo pravastatina (p<0,0001).

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

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



In questo studio, l'effetto ipolipemizzante aggressivo dell'atorvastatina sui principali endpoint cardiovascolari non è stato investigato. Pertanto, non è noto il significato clinico di questi risultati per immagini per la prevenzione primaria e secondaria di eventi cardiovascolari.

#### Sindrome coronarica acuta

Nello studio MIRACL, atorvastatina 80 mg è stata valutata in 3.086 pazienti (atorvastatina n=1538; placebo n=1548) con sindrome coronarica acuta (infarto miocardico senza onda Q o angina instabile). Il trattamento è stato iniziato durante la fase acuta dopo ospedalizzazione ed è durata per un periodo di 16 settimane. Il trattamento con atorvastatina 80 mg al giorno ha aumentato il tempo di insorgenza dell'endpoint primario combinato, definito come morte per tutte le cause, infarto miocardico non fatale, arresto cardiaco con rianimazione o angina pectoris con evidenza di ischemia miocardica che richiede ospedalizzazione, indicando una riduzione del rischio del 16% (p=0,048). Ciò è dovuto principalmente ad una riduzione del 26% del rischio di un nuovo ricovero per angina pectoris con evidenza di ischemia miocardica (p=0,018). Gli altri endpoint secondari non hanno raggiunto una propria significatività statistica (in totale: placebo: 22,2%, atorvastatina: 22,4%).

Il profilo di sicurezza di atorvastatina nello studio MIRACL è risultato coerente con quanto descritto al paragrafo 4.8.

#### Prevenzione della malattia cardiovascolare

L'effetto di atorvastatina sulla coronaropatia fatale e non fatale è stato valutato in uno 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)  $\leq$  6,5 mmol/l (251 mg/dl). Tutti i pazienti presentavano almeno 3 dei predefiniti fattori di rischio cardiovascolare: sesso maschile, età  $\geq$  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 al giorno (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-value
CHD fatale e IM 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 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 colesterolo LDL  $\leq$  4,14 mmol/l (160 mg/dl) e trigliceridi  $\leq$  6,78 mmol/l (600 mg/dl). Tutti i pazienti presentavano almeno 1 dei seguenti fattori di rischio: ipertensione, tabagismo in atto, retinopatia, microalbuminuria o macroalbuminuria.

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

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

Evento	Riduzione Rischio Relativo (%)	N. di Eventi (Atorvastatina vs. placebo)	Riduzione Rischio Assoluto <sup>1</sup> (%)	p-value
Eventi cardiovascolari maggiori (IMA fatale e non-fatale, IM silente, decesso da CHD acuta, angina instabile, CABG, PTCA, rivascolarizzazione, ictus)	37%	83 vs 127	3,2%	0,0010
IM (IM acuto fatale e non-fatale, AMI, IM silente)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Ictus (fatale e non-fatale)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

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

IMA = infarto acuto del miocardio; CABG = intervento di by-pass aortocoronarico; CHD = coronaropatia; IM = infarto del miocardio; PTCA = angioplastica coronarica transluminale per cutanea.

Non sono state osservate differenze nell'effetto del trattamento in relazione al sesso di appartenenza, all'età o al livello basale di colesterolo LDL del paziente. 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 colesterolo LDL al basale pari a 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Il valore medio di colesterolo LDL 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 di alcuni fattori basali) rispetto a placebo. La mortalità totale da tutte le cause è stata del 9,1% (216/2365) per atorvastatina vs. l'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 con precedente ictus emorragico 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 stato 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 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 pediatriche di età 6-17 anni*

È stato condotto uno studio aperto di 8 settimane per valutare la farmacocinetica, la farmacodinamica e la sicurezza e tollerabilità di atorvastatina in bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote confermata geneticamente e con colesterolo LDL al basale  $\geq 4$  mmol/l. Sono stati arruolati in totale 39 bambini e adolescenti tra i 6 e i 17 anni di età. Il gruppo A includeva 15 bambini tra i 6 e i 12 anni allo stadio 1 della scala Tanner. Il gruppo B includeva 24 bambini tra i 10 e i 17 anni di età allo stadio  $\geq 2$  della scala Tanner.

La dose iniziale di atorvastatina era di 5 mg al giorno in forma una compressa masticabile nel gruppo A e 10 mg al giorno nella formulazione in compresse nel gruppo B. Se il soggetto non aveva raggiunto il colesterolo LDL target di  $< 3,35$  mmol/l alla settimana 4 e l'atorvastatina era ben tollerata, era consentito il raddoppiamento della dose.

I valori medi di LDL-C, TC, VLDL-C e apolipoproteina B si riducevano in tutti i soggetti entro la settimana 2. Nei soggetti la cui dose è stata raddoppiata, sono state osservate ulteriori riduzioni già all'inizio della settimana 2, prima valutazione, dopo aumento della dose. Le riduzioni percentuali medie dei parametri lipidici sono state simili per entrambi i gruppi, indipendentemente dal fatto che i soggetti siano rimasti alla dose iniziale o l'abbiano raddoppiata. Alla settimana 8, in media, il cambiamento percentuale rispetto al basale nel colesterolo LDL e nel colesterolo totale è stata rispettivamente di circa 40% e 30%, nell'intervallo di esposizione.

### *Ipercolesterolemia familiare omozigote in pazienti pediatriche di età 10-17 anni*

In uno studio controllato verso placebo, in doppio cieco, seguito da uno studio in aperto, 187 ragazzi e ragazze in fase postmenarca di età compresa tra i 10 e i 17 anni (età media 14,1 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (FH) o grave ipercolesterolemia sono stati randomizzati ad atorvastatina (n=140) o placebo (n=47) per 26 settimane e poi sono stati tutti trattati con atorvastatina per 26 settimane. Il dosaggio di atorvastatina (una volta al giorno) era di 10 mg per le prime 4 settimane e poi aumentato fino a 20 mg se il colesterolo LDL era >3,36 mmol/l. L'atorvastatina ha ridotto in maniera significativa i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi e apolipoproteina B durante la fase in doppio cieco di 26 settimane. Il valore medio di colesterolo LDL ottenuto era di 3,38 mmol/l (intervallo: 1,81-6,26 mmol/l) nel gruppo di atorvastatina rispetto a 5,91 mmol/l (intervallo: 3,93-9,96 mmol/l) nel gruppo placebo durante la fase in doppio cieco di 26 settimane.

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

Uno studio per uso compassionevole in pazienti con ipercolesterolemia grave (inclusa ipercolesterolemia omozigote) includeva 46 pazienti pediatrici trattati con atorvastatina titolata secondo la risposta (alcuni soggetti venivano trattati con 80 mg di atorvastatina al giorno). Lo studio è durato 3 anni: il colesterolo LDL si riduceva del 36%.

L'efficacia a lungo termine della terapia con atorvastatina nell'infanzia per la riduzione della morbilità e mortalità negli adulti non è stata stabilita.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con atorvastatina nei bambini di età compresa tra 0 e 6 anni per il trattamento dell'ipercolesterolemia eterozigote e nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote, nell'ipercolesterolemia mista, nell'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 di atorvastatina è pari al 95% - 99% di quella della soluzione orale. La biodisponibilità assoluta dell'atorvastatina è circa il 12% e la disponibilità sistemica dell'attività inibente le HMG-CoA reduttasi è circa il 30%. La bassa disponibilità sistemica è attribuita alla clearance presistemica a livello della mucosa gastrointestinale e/o al metabolismo epatico di primo passaggio.

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

L'atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 a derivati orto- e para-idrossilati e a vari prodotti di beta-ossidazione. Oltre ad altre vie metaboliche, questi prodotti sono anche metabolizzati attraverso la

glucuronidazione. In vitro l'inibizione delle HMG-CoA reduttasi da parte dei metaboliti orto- e para-idrossilati è equivalente a quella dell'atorvastatina. Circa il 70% dell'attività inibitoria circolante a carico delle HMG-CoA reduttasi è attribuita ai metaboliti attivi.

#### Eliminazione

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

L'atorvastatina è un substrato dei trasportatori epatici, del polipeptide organico trasportatore di anioni 1B1 (OATP1B1) e del trasportatore 1B3 (OATP1B3). I metaboliti dell'atorvastatina sono substrati di OATP1B1. L'atorvastatina è anche identificata come substrato dei trasportatori di efflusso proteina di resistenza multifarmaco 1 (MDR1) e proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP), che può limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare dell'atorvastatina.

#### Popolazioni speciali

*Anziani:* le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi nell'anziano sano sono più elevate di quelle del giovane adulto mentre gli effetti sui lipidi sono simili a quelle osservate nei pazienti più giovani.

*Pazienti pediatrici:* in uno studio in aperto di 8 settimane, pazienti pediatrici allo stadio 1 della scala Tanner (N=15) e stadio  $\geq 2$  della scala Tanner (N=24) (età 6-17 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote e colesterolo LDL al basale  $\geq 4$  mmol/l sono stati trattati rispettivamente con 5 o 10 mg di atorvastatina in compresse masticabili o con 10-20 mg di atorvastatina in compresse rivestite con film una volta al giorno. Il peso corporeo era l'unica covariante significativa nel modello farmacocinetico della popolazione trattata con atorvastatina. La clearance orale apparente nei soggetti pediatrici appariva simile a quella degli adulti con l'utilizzo di equazioni allometriche in base al peso corporeo. Sono state osservate riduzioni consistenti nel colesterolo LDL e nel colesterolo totale nella gamma di esposizioni di atorvastatina e o-idrossiatorvastatina.

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

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

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

*Polimorfismo SLOC1B1:* l'assorbimento epatico di tutti gli inibitori della HMG-CoA reduttasi inclusa atorvastatina coinvolge il trasportatore OATP1B1. Nei pazienti con polimorfismo SLCO1B1 c'è il rischio di aumentata esposizione ad atorvastatina, che può condurre ad un aumento del rischio di rhabdmiolisi (vedere paragrafo 4.4). Il polimorfismo nel gene che codifica OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) è associato all'esposizione ad atorvastatina di 2,4 volte più elevata (AUC) rispetto a individui senza questa variante di genotipo (c. 521TT). In questi pazienti è possibile anche un

assorbimento epatico geneticamente insufficiente dell'atorvastatina. Le possibili conseguenze sull'efficacia non sono note.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

L'atorvastatina è risultata negativa per il potenziale mutageno e clastogenico in una batteria di 4 test in vitro e in un saggio in vivo. L'atorvastatina non è risultata cancerogena nel ratto, ma dosi elevate nei topi (che causano AUC nelle 24 h 6-11 volte maggiore di quella raggiunta nell'uomo alle dosi raccomandate più alte) hanno mostrato adenomi epatocellulari nei maschi e carcinomi epatocellulari nelle femmine.

Da studi sperimentali animali c'è evidenza che gli inibitori della HMG-CoA reduttasi possano influenzare lo sviluppo degli embrioni o il feto. Nel ratto, nel coniglio e nel cane l'atorvastatina non ha avuto effetto sulla fertilità e non è stata teratogena, tuttavia a dose tossiche per la madre è stata osservata tossicità fetale nel ratto e nel coniglio. Lo sviluppo della prole del ratto era ritardato e la sopravvivenza post-natale ridotta durante l'esposizione delle madri ad alte dosi di atorvastatina. Nel ratto, c'è evidenza di trasmissione placentare. Nei ratti le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina sono simili a quelle nel latte. Non è noto se l'atorvastatina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte umano.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

calcio carbonato (E170)  
cellulosa microcristallina (E460)  
lattosio monoidrato  
croscarmellosa sodica (E468)  
polisorbato 80 (E433)  
idrossipropilcellulosa (E463)  
magnesio stearato (E470b).

*Rivestimento della compressa:*

ipromellosa (E464)  
macrogol 8000  
titanio diossido (E171)  
talco (E553b)  
simeticone emulsione  
cera candelilla (solo per le compresse da 10 mg, 20 mg e 40 mg) (E902)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede nessuna speciale condizione di conservazione.

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

**Confezioni in blister in lamina formata a freddo:** foglio di alluminio + PVC e poliammide con sostegno di un foglio di alluminio rivestito con lacca saldata a caldo sul lato interno.

**Confezioni in blister in lamina formata a freddo con essiccante incorporato:** poliammina orientata/foglio d'alluminio/PE + essiccante con rivestimento in HDPE, con copertura laminata in foglio di alluminio.

**Confezioni:** 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98 e 100

Numero di compresse per blister: 5, 6, 7 e 10.

Numero di blister nella confezione esterna: multipli di 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 12 e 14.

È possibile che non tutte le confezioni siano 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**

10 mg compresse rivestite con film – 10 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678017

10 mg compresse rivestite con film – 14 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678029

10 mg compresse rivestite con film – 20 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678690

10 mg compresse rivestite con film – 28 compresse n blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678702

10 mg compresse rivestite con film – 30. compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678031

10 mg compresse rivestite con film – 50 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678043

10 mg compresse rivestite con film – 84 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678056

10 mg compresse rivestite con film – 90 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678714

10 mg compresse rivestite con film – 98 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678068

10 mg compresse rivestite con film – 100 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678070

20 mg compresse rivestite con film – 10 compresse in blister

OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678082  
20 mg compresse rivestite con film – 14 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678094  
20 mg compresse rivestite con film – 20 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678726  
20 mg compresse rivestite con film – 28 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678738  
20 mg compresse rivestite con film – 30 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678106  
20 mg compresse rivestite con film – 50 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678118  
20 mg compresse rivestite con film – 84 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678120  
20 mg compresse rivestite con film – 90 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678740  
20 mg compresse rivestite con film – 98 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678132  
20 mg compresse rivestite con film – 100 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678144

40 mg compresse rivestite con film – 10 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678157  
40 mg compresse rivestite con film – 14 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678169  
40 mg compresse rivestite con film – 20 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678753  
40 mg compresse rivestite con film – 28 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678765  
40 mg compresse rivestite con film – 30 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678171  
40 mg compresse rivestite con film – 50 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678183  
40 mg compresse rivestite con film – 84 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678195  
40 mg compresse rivestite con film – 90 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678777  
40 mg compresse rivestite con film – 98 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678207  
40 mg compresse rivestite con film – 100 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678219



80 mg compresse rivestite con film – 10 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678221  
80 mg compresse rivestite con film – 14 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678233  
80 mg compresse rivestite con film – 20 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678789  
80 mg compresse rivestite con film – 28 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678791  
80 mg compresse rivestite con film – 30 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678245  
80 mg compresse rivestite con film – 50 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678258  
80 mg compresse rivestite con film – 84 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678260  
80 mg compresse rivestite con film – 90 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678803  
80 mg compresse rivestite con film – 98 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678272  
80 mg compresse rivestite con film – 100 compresse in blister  
OPA/AL/PE-HDPE/AL - AIC n. 040678284

10 mg compresse rivestite con film – 10 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678296  
10 mg compresse rivestite con film – 14 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678308  
10 mg compresse rivestite con film – 20 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL – AIC n. 040678575  
10 mg compresse rivestite con film – 28 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678587  
10 mg compresse rivestite con film – 30 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678310  
10 mg compresse rivestite con film – 50 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678322  
10 mg compresse rivestite con film – 84 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678334  
10 mg compresse rivestite con film – 90 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678599  
10 mg compresse rivestite con film – 98 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678346  
10 mg compresse rivestite con film – 100 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678359

20 mg compresse rivestite con film – 10 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678361  
20 mg compresse rivestite con film – 14 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678373  
20 mg compresse rivestite con film – 20 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL – AIC n. 040678601  
20 mg compresse rivestite con film – 28 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678613  
20 mg compresse rivestite con film – 30 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678385  
20 mg compresse rivestite con film – 50 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678397  
20 mg compresse rivestite con film – 84 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678409  
20 mg compresse rivestite con film – 90 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678625  
20 mg compresse rivestite con film – 98 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678411  
20 mg compresse rivestite con film – 100 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678423

40 mg compresse rivestite con film – 10 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678435  
40 mg compresse rivestite con film – 14 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678447  
40 mg compresse rivestite con film – 20 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL – AIC n. 040678637  
40 mg compresse rivestite con film – 28 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678649  
40 mg compresse rivestite con film – 30 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678450  
40 mg compresse rivestite con film – 50 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678462  
40 mg compresse rivestite con film – 84 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678474  
40 mg compresse rivestite con film – 90 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678652  
40 mg compresse rivestite con film – 98 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678486  
40 mg compresse rivestite con film – 100 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678498

80 mg compresse rivestite con film – 10 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678500  
80 mg compresse rivestite con film – 14 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678512  
80 mg compresse rivestite con film – 20 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL – AIC n. 040678664  
80 mg compresse rivestite con film – 28 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678676  
80 mg compresse rivestite con film – 30 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678524  
80 mg compresse rivestite con film – 50 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678536  
80 mg compresse rivestite con film – 84 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678548  
80 mg compresse rivestite con film – 90 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678688  
80 mg compresse rivestite con film – 98 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678551  
80 mg compresse rivestite con film – 100 compresse in blister  
AL/PVC/poliammide/AL - AIC n. 040678563

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**  
Dicembre 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**