

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ATORVASTATINA PENSA 10 mg compresse rivestite con film

ATORVASTATINA PENSA 20 mg compresse rivestite con film

ATORVASTATINA PENSA 40 mg compresse rivestite con film

ATORVASTATINA PENSA 80 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg atorvastatina (come atorvastatina calcio).

Ogni compressa contiene 20 mg atorvastatina (come atorvastatina calcio).

Ogni compressa contiene 40 mg atorvastatina (come atorvastatina calcio).

Ogni compressa contiene 80 mg atorvastatina (come atorvastatina calcio).

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film di Atorvastatina Pensa 10 mg contiene 64 mg di lattosio monoidrato e approssimativamente 3,88 mg di saccarosio.

Ogni compressa rivestita con film di Atorvastatina Pensa 20 mg contiene 128 mg di lattosio monoidrato e approssimativamente 7,77 mg di saccarosio.

Ogni compressa rivestita con film di Atorvastatina Pensa 40 mg contiene 256 mg di lattosio monoidrato e approssimativamente 15,53 mg di saccarosio.

Ogni compressa rivestita con film di Atorvastatina Pensa 80 mg contiene 512 mg di lattosio monoidrato e approssimativamente 31,07 mg di saccarosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Atorvastatina Pensa 10mg, 20mg e 40mg: Cilindriche, biconvesse, rivestite, di color bianco, con una linea di frattura e con impresso AT1/AT2/AT4 su un lato.

Atorvastatina Pensa 80 mg: Oblunghe, biconvesse, rivestite, di color bianco, con una linea di frattura e con impresso AT8 su un 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 PENZA è indicato in aggiunta alla dieta per ridurre i livelli elevati di colesterolo totale, colesterolo LDL, apolipoproteina B e trigliceridi nei pazienti adulti, adolescenti e bambini di età di 10 o più anni di età affetti da ipercolesterolemia primaria inclusa ipercolesterolemia familiare (variante eterozigote) o iperlipidemia combinata (mista) (corrispondente ai Tipi IIa e IIb della classificazione di Fredrickson), quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche è inadeguata.

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

#### Prevenzione della malattia cardiovascolare

Prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti adulti ad alto rischio per un primo evento cardiovascolare (vedere paragrafo 5.1), in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Il paziente deve essere posto a dieta standard ipolipidica prima di ricevere ATORVASTATINA PENZA e deve continuare la dieta durante il trattamento con ATORVASTATINA PENZA.

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 iperlipidemia combinata (mista)*

La maggioranza dei pazienti sono stati controllati con ATORVASTATINA PENZA 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 PENZA 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.

#### Pazienti con compromissione renale

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

#### Pazienti con compromissione epatica

ATORVASTATINA PENZA deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4 e 5.2). ATORVASTATINA PENZA è controindicato 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.

### Uso pediatrico

#### 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 su, la dose iniziale raccomandata è di atorvastatina 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 indicato nel trattamento di pazienti di età inferiore ai 10 anni.

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

#### 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).

#### Modo di somministrazione

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

### **4.3 Controindicazioni**

ATORVASTATINA PENZA è controindicato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Malattia epatica in fase attiva o con inspiegabili persistenti aumenti delle transaminasi, oltre 3 volte il limite normale superiore
- Gravidanza, allattamento e nelle donne in età fertile che non usano appropriate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6).
- Pazienti trattati con antivirali antiepatite C glecaprevir/pibrentasvir

#### **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 PENZA (vedere paragrafo 4.8).

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

##### Prima del trattamento

L'atorvastatina deve essere prescritta con cautela in pazienti con fattori predisponenti alla rabdomiolisi. Il livello della creatinfosfochinasi (CPK) 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 rabdomiolisi
- 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 CPK sono significativamente elevati rispetto ai valori basali (> 5 volte il limite normale superiore) il trattamento non deve essere iniziato.

#### Misurazione della creatinfosfochinasi

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

#### Durante il trattamento

- I pazienti devono essere avvertiti di comunicare prontamente episodi di dolore muscolare, crampi o debolezza, in particolare se associati a malessere o febbre.
- Se questi sintomi si verificano quando un paziente è in trattamento con atorvastatina, devono essere misurati i livelli di CPK. Se questi livelli risultano significativamente aumentati rispetto ai valori basali (> 5 volte il limite normale superiore), il trattamento deve essere interrotto.
- Se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani, anche se i livelli di CPK sono  $\leq 5$  volte il limite normale superiore, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

- Se i sintomi si risolvono e i livelli di CPK si normalizzano, può essere presa in considerazione la possibilità di riavviare il trattamento con atorvastatina o con un'altra statina al dosaggio più basso ed effettuare un accurato monitoraggio.
- Il trattamento con atorvastatina deve essere interrotto se compaiono aumenti di CPK clinicamente significativi (> 10 volte il limite normale superiore) o se è diagnosticata o sospettata una rhabdomiolisi.

#### Trattamento concomitante con altri medicinali

Il rischio di rhabdomiolisi aumenta quando atorvastatina viene somministrata insieme ad alcuni medicinali che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina come potenti inibitori del CYP3A4 o proteine di trasporto (es. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo e inibitori delle proteasi dell'HIV incluso 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 creatinichinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

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

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).

#### Uso pediatrico

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

#### 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 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 stia sviluppando 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 il diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Il rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con statine e, pertanto, non dovrebbe essere un motivo di interruzione del trattamento con statine. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6-6,9 mmol / L, BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, elevati trigliceridi, ipertensione) devono essere sottoposti a controlli clinici e biochimici secondo le linee guida nazionali.

#### Eccipienti

ATORVASTATINA PENZA contiene lattosio monoidrato. 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 Pensa contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

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

##### Effetto dei medicinali co-somministrati su atorvastatina

L'atorvastatina viene metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato dei trasportatori epatici, del polipeptide organico trasportatore di anioni 1B1 (OATP1B1) e del trasportatore 1B3 (OATP1B3). I metaboliti dell'atorvastatina sono substrati di OATP1B1. L'atorvastatina è anche identificata come substrato della proteina di resistenza multifarmaco 1 (MDR1) e della proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP), che può limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare dell'atorvastatina (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione concomitante di medicinali inibitori del CYP3A4 o delle 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 fibrico 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, alcuni antivirali utilizzati nel trattamento dell'HCV (ad es. elbasvir/grazoprevir) e inibitori della proteasi dell'HIV, inclusi ritonavir, lopinavir, 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 e dosi massime più basse 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 per valutare gli effetti di amiodarone o verapamil sull'atorvastatina. Sia amiodarone che verapamil sono noti per l'attività di inibizione del CYP3A4 e la co-somministrazione con atorvastatina può risultare in un aumento dell'esposizione all'atorvastatina. Pertanto la dose massima più bassa deve essere considerata e un monitoraggio

clinico del paziente è raccomandato quando si usano in concomitanza gli inibitori moderati del CYP3A4. Si raccomanda un monitoraggio clinico adeguato dopo inizio della terapia o dopo aggiustamento della dose dell'inibitore.

#### Induttori del CYP3A4

La somministrazione concomitante di atorvastatina e induttori del citocromo P450 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 non è tuttavia nota e se la co-somministrazione non può essere evitata i pazienti devono essere attentamente monitorati per l'efficacia.

#### Inibitori del trasporto

Gli inibitori delle proteine di trasporto (es. ciclosporina) 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 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 PENZA. Tuttavia, gli effetti sui lipidi sono risultati maggiori quando ATORVASTATINA PENZA 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, con atorvastatina e acido fusidico somministrati in concomitanza sono stati riportati eventi legati alla muscolatura, inclusa la rabdomiolisi,. Il meccanismo di questa interazione non è noto. I pazienti devono essere attentamente monitorati e può essere appropriato sospendere temporaneamente il trattamento con atorvastatina.

### Colchicina

Nonostante non siano stati condotti studi sull'interazione tra atorvastatina e colchicina, sono stati segnalati dei casi di miopatia quando atorvastatina è stata somministrata in concomitanza con la colchicina, pertanto occorre prestare attenzione nella prescrizione di atorvastatina con colchicina.

### Effetti di atorvastatina su medicinali somministrati in concomitanza

#### Digossina

La somministrazione contemporanea di dosi ripetute di digossina e atorvastatina 10 mg ha leggermente 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 PENZA 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 agli 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 sanguinamenti o ad altre variazioni del tempo di protrombina in pazienti non in trattamento con 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)	Variazioni AUC <sup>§</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
Telaprevir 750 mg ogni 8 ore, 10 giorni	20 mg SD	↑ 7,9 volte	
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 al giorno 8), 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 giorni	10 mg OD per 4 giorni	↑ 3,3 volte	
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	
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 raccomandata.
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
Cimetidina 300 mg QID, 2 settimane	10 mg OD per 4 settimane	↓ meno di 1% <sup>^</sup>	Nessuna raccomandazione specifica
Sospensioni antiacide di magnesio e idrossido di alluminio, 30 mL QID, 2 settimane	10 mg OD per 4 settimane	↓ 35% <sup>^</sup>	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 contemporanea di

			atorvastatina con rifampicina e il 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
Fenofibrato 160 mg OD, 7 giorni	40 mg SD	↑ 3%	Si raccomanda la dose i più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti
Boceprevir 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 nei quali la co-somministrazione con boceprevir sia necessaria, non superare la dose giornaliera di 20 mg di atorvastatina
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).
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.

& Dati di variazione espresso in x-volte rappresentano una semplice rapporto 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 sezione 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) hanno aumentato l'AUC di atorvastatina di 2,5 volte e l'AUC attivo (atorvastatina e metaboliti).

^ 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

Agenzia Italiana del Farmaco

& Dati delle variazioni in % rappresentano la differenza % relativa a atorvastatina da sola (es: 0% =  
Tabella 2: Effetti di atorvastatina sulla farmacocinetica di medicinali somministrati in concomitanza

Atorvastatina e regime di dose  
Medicinali co-somministrati  
Medicinale/Dose (mg) Variazioni AUC<sup>&</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 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 for 4 giorni  
Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 giorni Nessun cambiamento Nessuna raccomandazione specifica.

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



## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Pazienti in età fertile

Durante il trattamento, le donne in età fertile devono usare un metodo di contraccezione adeguato (vedere paragrafo 4.3).

### Gravidanza

ATORVASTATINA PENZA 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 riduttasi. 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 dei medicinali ipolipidemizzanti durante la gravidanza, ha un piccolo impatto sul rischio a lungo termine associato all'ipercolesterolemia primaria.

Per tali ragioni, ATORVASTATINA PENZA non deve essere usato nelle donne in gravidanza o che stanno provando a restare incinta o che sospettano di essere incinta. Il trattamento con ATORVASTATINA PENZA 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.).

### Allattamento

Non è noto se l'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 dei suoi potenziali effetti indesiderati le donne che assumono ATORVASTATINA PENZA 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 PENZA 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 PENZA, 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 ( $\leq 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

##### Infezioni ed infestazioni:

Comune: nasofaringite

##### Disturbi 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

Raro: edema angioneurotico, dermatiti bollose (inclusi eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica)

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

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

Non comune: dolore al collo, affaticamento muscolare

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

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 alla sede di somministrazione

Non comune: malessere, astenia, dolore al petto, edema periferico, affaticamento, ipertensione

### Esami diagnostici

Comune: test della funzionalità epatica anormale, aumento della creatinfosfochinasi

Non comune: test delle urine positivo ai leucociti

Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, in pazienti trattati con ATORVASTATINA PENZA 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 PENZA. Questi aumenti sono risultati dose-dipendenti e reversibili in tutti i pazienti.

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

### 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 sierica

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.

I seguenti eventi avversi sono stati riportati con l'uso di statine:

- Disfunzione sessuale
- Depressione
  - Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, soprattutto nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)
  - Diabete mellito: la frequenza dipenderà dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno  $\geq 5,6$  mmol /L , BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, trigliceridi alti, 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:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

L'atorvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA riduttasi, l'enzima limitante la velocità di conversione del 3-idrossi-3-metil-glutaril Coenzima A ad acido mevalonico, un precursore degli steroli, incluso il colesterolo. I trigliceridi e il colesterolo sintetizzati nel fegato sono incorporati in lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e immessi nel plasma per essere distribuiti

ai tessuti periferici. Le lipoproteine a bassa densità (LDL) sono formate a partire dalle VLDL e sono catabolizzate principalmente dal recettore ad alta affinità per le LDL (recettore LDL).

L'atorvastatina abbassa il colesterolo plasmatico e le concentrazioni sieriche delle lipoproteine, inibendo la HMG-CoA riduttasi, e di conseguenza la biosintesi del colesterolo epatico, ed aumenta il numero di recettori LDL 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 endpoints cardiovascolari (per es. necessità di rivascolarizzazione, infarto del miocardio non fatale, morte coronarica) non è stato valutato in questo studio.

Nel gruppo atorvastatina, il colesterolo LDL si è ridotto a un valore medio di 2,04 mmol/L  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dL  $\pm$  30) rispetto a un valore basale pari a 3,89 mmol/L  $\pm$  0,7 (150 mg/dL  $\pm$  28) e nel gruppo pravastatina il colesterolo LDL si è ridotto a un valore medio di 2,85 mmol/L  $\pm$  0,7 (110 mg/dL  $\pm$  26) rispetto a un valore basale di 3,89 mmol/L  $\pm$  0,7 (150 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 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 mg è stata valutata in 3.086 pazienti (atorvastatina n=1.538; placebo n=1.548) con sindrome coronarica acuta (infarto del miocardio non-Q o angina instabile). Il trattamento è stato avviato durante la fase acuta dopo il ricovero ospedaliero ed è durato per un periodo di 16 settimane. Il trattamento con atorvastatina 80 mg/die ha aumentato il tempo di comparsa dell'endpoint primario combinato, definito come decesso per qualsiasi causa,

infarto del miocardio non fatale, arresto cardiaco con rianimazione o angina pectoris con evidenza 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 endpoints 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)  $\leq 6,5$  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-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- value
(CHD fatale e IM non fatale)	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Eventi cardiovascolari totali e procedure di rivascolarizzazione	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008



Eventi coronarici totali	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006
--------------------------	-----	-------------	------	--------

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

CDH= malattia coronarica; 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 compresa tra 40 e i 75 anni, senza storia pregressa di patologia cardiovascolare e con LDL-C  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) e TG  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Tutti i pazienti presentavano almeno 1 dei seguenti fattori di rischio: ipertensione, tabagismo in atto, retinopatia, microalbuminuria o macroalbuminuria.

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

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

:

Eventi di riduzione del rischio (Atorvastatina vs. placebo) Assoluti<sup>1</sup>

(%) Eventi cardiovascolari maggiori 37,8% vs. 32,2% (IMA acuto fatale e non-fatale, IM silente, decesso da CHD acuta, angina instabile, CABG, PTCA, rivascolarizzazione, ictus) 48,2% vs. 42,3% (IMA fatale e non-fatale, IM silente) Ictus (fatale e non-fatale) 4,8% vs. 3,9% (fatale, IM silente) 0,163 vs. 0,070

<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 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 allo stadio 1 della scala Tanner. La Coorte B comprendeva 24 bambini, da 10 a 17 anni di età allo stadio  $\geq 2$  della scala Tanner.

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° settimana e se l'atorvastatina era stata ben tollerata.

I valori medi di LDL-C, TC, VLDL-C e Apo B sono diminuiti 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 stata 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 versus 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, ipercolesterolemia combinata (mista), ipercolesterolemia primaria e nella prevenzione degli eventi cardiovascolari (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso

pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

L'atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 a derivati orto- e para-idrossilati e a vari prodotti di beta-ossidazione. Oltre ad altre vie metaboliche, questi prodotti sono anche metabolizzati attraverso la glucuronidazione. In vitro, l'inibizione della HMG-CoA riduttasi da parte dei metaboliti orto- e para-idrossilati è equivalente a quella dell'atorvastatina. Circa il 70% dell'attività inibente circolante a carico della HMG-CoA riduttasi è attribuita ai metaboliti attivi.

### Eliminazione

L'atorvastatina è eliminata principalmente nella bile dopo metabolismo epatico e/o extraepatico. Tuttavia, non sembra che il medicinale sia sottoposto a un significativo ricircolo enteroepatico. Nell'uomo, l'emivita media di eliminazione plasmatica di atorvastatina è di circa 14 ore. L'emivita dell'attività inibente la HMG-CoA riduttasi è approssimativamente di 20 - 30 ore per l'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 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, 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 basale di C-LDL  $\geq 4$  mmol / L sono stati trattati con 5 o 10 mg di compresse masticabili o 10 o 20 mg di compresse rivestite di atorvastatina una volta al giorno, rispettivamente. Il peso corporeo era l'unica covariante significativa nel modello farmacocinetico della popolazione trattata con atorvastatina. La clearance orale apparente di atorvastatina nei soggetti pediatrici sembrava simile agli adulti con l'utilizzo di equazioni allometriche in base al 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:  $C_{max}$  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.

#### Pazienti con compromissione renale:

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

#### Pazienti con compromissione epatica:

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

#### 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 e 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 0-24h 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 tossiche per le madri è stata osservata una tossicità fetale nei ratti e nei conigli. Lo sviluppo della 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 placentare. 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  
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 Speciali precauzioni per la conservazione**

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

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

**Astuccio di cartone contenente blisters Al/Al da 14, 28, 30, 56, 100 compresse**  
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

## **6.6 Precauzioni per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tali medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

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

Pensa Pharma S.p.A.  
Via Ippolito Rosellini, 12  
20124 Milano  
Italia



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

040090021 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Al/Al  
040090045 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Al/Al  
040090058 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Al/Al  
040090072 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Al/Al  
040090110 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Al/Al  
040090161 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Al/Al  
040090209 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Al/Al  
040090223 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Al/Al  
040090235 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Al/Al  
040090300 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Al/Al  
040090312 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Al/Al  
040090336 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Al/Al  
040090375 - "40 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Al/Al  
040090425 - "80 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Al/Al  
040090464 - "80 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Al/Al  
040090488 - "80 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Al/Al  
040090490 - "80 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Al/Al

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

09/05/2012

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