

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAFOIS

10 mg compressa rivestita con film.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita contiene 10 mg di atorvastatina (come atorvastatina–calcio).

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film di forma ellittica, concava, di colore bianco sporco.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

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

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

Prevenzione della malattia cardiovascolare

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il paziente deve essere posto a dieta standard ipolipidica, per abbassare il colesterolo, prima di ricevere TAFOIS e deve continuare la dieta durante il trattamento con TAFOIS.

La posologia deve essere personalizzata tenendo conto dei livelli basali di colesterolo LDL, dell'obiettivo della terapia e della risposta del paziente.

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

Ipercolesterolemia primaria e iperlipemia mista

La maggioranza dei pazienti sono stati controllati con TAFOIS 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 TAFOIS 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 somministrata, in combinazione, un sequestrante degli acidi biliari insieme a 40 mg di atorvastatina una volta al giorno.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sono disponibili solo dati limitati (vedere paragrafo 5.1).

La dose di atorvastatina in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote è compresa tra 10 e 80 mg/die (vedere paragrafo 5.1). In questi pazienti l'atorvastatina deve essere impiegata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

Prevenzione della malattia cardiovascolare

Negli studi di prevenzione primaria è stata impiegata la dose di 10 mg/die. Per ottenere i livelli di colesterolo (LDL) previsti dalle attuali linee guida, possono essere necessarie dosi più elevate.

Posologia in pazienti con insufficienza renale

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

Posologia in pazienti con insufficienza epatica

TAFOS deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4 e 5.2). TAFOS è controindicato in pazienti con malattia del fegato in fase attiva (vedere paragrafo 4.3)

Impiego negli anziani

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

Uso pediatrico

Ipercolesterolemia:

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

Per i pazienti di età uguale o superiore ai 10 anni, la dose iniziale raccomandata di atorvastatina è di 10 mg al giorno con una 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 di sicurezza per i pazienti pediatrici trattati con dosi superiori ai 20 mg, corrispondenti a circa 0,5 mg/kg, sono limitate.

L'esperienza nei bambini di età compresa tra 6-10 anni è limitata (vedere paragrafo 5.1). L'atorvastatina non è indicata per il trattamento dei pazienti di età inferiore ai 10 anni.

Altre forme farmaceutiche/concentrazioni possono essere più appropriate per questa popolazione di pazienti.

Modo di somministrazione

TAFOS 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

TAFOS è controindicato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti del medicinale
- 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).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 alla 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, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

Effetti sul fegato

Devono essere effettuate prove di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento e periodicamente in tempi successivi. I pazienti che presentino qualsiasi segno o sintomi indicativi di danno epatico dovranno essere sottoposti a test di controllo della funzionalità 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 TAFOIS (vedere paragrafo 4.8).

TAFOIS 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 attentamente considerato 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 rabdomiolisi, una condizione potenzialmente fatale caratterizzata da marcati aumenti di creatinfosfochinasi (CPK) (> 10 volte il limite normale superiore), mioglobinemia e mioglobinuria che possono portare alla insufficienza renale.

Prima del trattamento

L'atorvastatina deve essere prescritta con cautela in pazienti con fattori predisponenti 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 qualsiasi possibile causa 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 suoi livelli di CPK. Se tali livelli risultano significativamente aumentati rispetto ai valori basali (> 5 volte il limite normale superiore), il trattamento deve essere interrotto.
- Se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani, anche se i livelli di CPK sono ≤ 5 volte il limite normale superiore, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.
- Se i sintomi si risolvono e i livelli di CPK si normalizzano, può essere presa in considerazione la possibilità di riavviare il trattamento con atorvastatina o con un'altra statina al dosaggio più basso ed effettuare un accurato monitoraggio.
- Il trattamento con atorvastatina deve essere interrotto se compaiono aumenti di CPK clinicamente significativi (> 10 volte il limite normale superiore) o se è diagnosticata o sospettata una rhabdomiolisi.

Trattamento concomitante con altri medicinali

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

Nei casi in cui è necessaria la somministrazione concomitante di questi medicinali e atorvastatina, devono essere attentamente valutati i rischi e i benefici del trattamento. Quando i pazienti stanno assumendo medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di atorvastatina, si raccomanda l'impiego di una dose iniziale più bassa di atorvastatina. Inoltre, in caso di trattamento concomitante 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 deve essere evitato e pertanto la sospensione temporanea di atorvastatina può essere presa in considerazione durante la terapia con acido fusidico (vedere paragrafo 4.5).

Malattia polmonare interstiziale

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

Uso pediatrico

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su atorvastatina

L'atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato delle proteine di trasporto, ovvero il trasportatore epatico OATP1B1. La somministrazione concomitante di medicinali inibitori del CYP3A4 o proteine di trasporto può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e un aumento del rischio di miopatia. Il rischio potrebbe anche aumentare con la somministrazione concomitante di atorvastatina e di altri medicinali che potrebbero 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 e inibitori della proteasi dell'HIV, inclusi ritonavir, lopinovir, atazanavir, indinavir, darunavir, ecc) se possibile, deve essere evitata. Nei casi in cui la co-somministrazione di questi medicinali con atorvastatina non può essere evitata devono essere prese in considerazione dosi iniziali più basse e dosi massime 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 che hanno valutato gli effetti di amiodarone o verapamil sull'atorvastatina.

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

Induttori del CYP3A4

La somministrazione concomitante di atorvastatina e induttori del citocromo P450 3A4 (ad es. efavirenz, rifampicina, erba di S. Giovanni) può determinare riduzioni variabili delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. A causa del duplice meccanismo di interazione della rifampicina (induzione del citocromo P450 3A e inibizione del trasportatore OATP1B1 a livello dell'epatocita), si raccomanda la somministrazione contemporanea di atorvastatina e rifampicina, in quanto una somministrazione ritardata di atorvastatina dopo somministrazione di rifampicina, è stata associata a una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. L'effetto della rifampicina sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti è tuttavia non nota e se la co-somministrazione non può essere evitata i pazienti devono essere attentamente monitorati per l'efficacia.

Inibitori delle proteine di trasporto

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

Gemfibrozil/derivati dell'acido fibrico

L'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato a eventi correlati alla muscolatura inclusa la rhabdmiolisi. 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 rhabdmiolisi. 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 TAFOIS. Tuttavia, gli effetti sui lipidi sono risultati maggiori quando TAFOIS e colestipolo sono stati somministrati contemporaneamente rispetto a quando sono stati somministrati da soli.

Acido fusidico

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

Effetti di atorvastatina su altri medicinali

Digossina

Quando dosi ripetute di digossina e atorvastatina 10 mg erano somministrate contemporaneamente, le concentrazioni di digossina allo stato stazionario erano lievemente aumentate. I pazienti che assumono digossina devono essere controllati in maniera appropriata.

Contraccettivi orali

La somministrazione contemporanea di TAFOIS con 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, durante i primi 4 giorni di assunzione, una piccola riduzione (pari a circa 1,7 secondi), del tempo di protrombina che è poi tornato normale entro 15 giorni dall'inizio del trattamento con atorvastatina. Sebbene siano stati riportati solo casi molto rari e clinicamente significativi, di interazioni con anticoagulante, 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 del tempo di protrombina. Una volta che è stato documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati ad intervalli solitamente raccomandati in pazienti in trattamento con anticoagulanti cumarinici. Se le dosi di atorvastatina vengono modificate o interrotte, deve essere ripetuta la stessa procedura. La terapia con atorvastatina non è stata associata a sanguinamenti o ad altre variazioni del tempo di protrombina in pazienti non in trattamento con anticoagulanti.

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

Co-somministrazione di medicinali e dosaggio	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Variazioni AUC *	Raccomandazioni cliniche #
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 giorni (14 – 21 giorni)	40 mg giorno 1, 10 mg giorno 20	↑ 9,4 volte	Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione con atorvastatina, non superare 10 mg al giorno. Si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Ciclosporina 5,2 mg/kg/giorno, dose stabile	10 mg OD per 28 giorni	↑ 8,7 volte	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	20 mg OD per 4 giorni	↑ 5,9 volte	Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione con atorvastatina,

Co-somministrazione di medicinali e dosaggio	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Variazioni AUC &	Raccomandazioni cliniche #
Claritromicina 500 mg BID, 9 giorni	80 mg OD per 8 giorni	↑ 4,4 volte	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.
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID da 5-7 giorni, aumenti fino a 400 mg BID all'ottavo giorno), 5-18 giorni, 30 min dopo la dose di atorvastatina	40 mg OD per 4 giorni	↑ 3,9 volte	Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione con atorvastatina, si raccomandano dosi di mantenimento di atorvastatina più basse. Con dosi di atorvastatina che superano 40 mg, si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 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 ^	Nessuna raccomandazione specifica.
Succo di pompelmo, 240 ml OD *	40 mg, SD	↑ 37%	E' da evitare l'assunzione concomitante di grandi quantità di succo di pompelmo e atorvastatina.
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% ^	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% ^	Nessuna raccomandazione specifica.
Sospensioni antiacide di magnesio e idrossido di alluminio, 30 ml QID, 2 settimane	10 mg OD per 4 settimane	↓ 35% ^	Nessuna raccomandazione specifica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 giorni	10 mg per 3 giorni	↓ 41%	Nessuna raccomandazione specifica
Rifampicina 600 mg OD, 7 giorni (co-somministrazione)	40 mg SD	↑ 30%	Se la co-somministrazione non può essere evitata, si raccomanda la somministrazione concomitante di atorvastatina con rifampicina e il monitoraggio clinico.
Rifampicina 600 mg OD, 5 giorni (dosi separate)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	40mg SD	↑ 35%	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 giorni	40mg SD	↑ 3%	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.

- & Dati di variazione espresso in x-volte rappresentano un 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) aumentano 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

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

Atorvastatina e posologia	Medicinali co-somministrati		
	Medicinale/Dose (mg)	Variazioni AUC &	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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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.

- & Dati delle variazioni in % rappresentano la differenza % relativa a atorvastatina da sola (i.e., 0% = nessuna variazione)
- * Co-somministrazione di dosi multiple di atorvastatina e fenazone hanno mostrato lievi oppure nessun effetto individuabile nella clearance di fenazone

Aumento è indicato con “↑”, diminuzione con “↓”

OD = una volta al giorno; SD = dose singola

Popolazione pediatrica

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare un metodo di contraccezione adeguato (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza

TAFOIS è controindicato durante la 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 reduttasi. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

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

Per tali ragioni, TAFOIS non deve essere usato nelle donne in gravidanza o che stanno provando ad avere una gravidanza o che sospettano di essere in stato di gravidanza. Il trattamento con TAFOIS 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 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 TAFOIS non devono allattare (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 maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

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

TAFOIS 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 (8.755 con atorvastatina vs 7.311 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 TAFOIS, 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 ($< 1/10.000$).

Infezioni ed 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, eruzioni cutanee, prurito, alopecia.

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico 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

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, piresia

Esami diagnostici

Comune: valori anormali nel test di funzionalità epatica, aumento della creatinfosfochinasi

Non comune: test delle urine positivo ai leucociti

Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, in pazienti trattati con TAFOIS sono stati segnalati aumenti delle transaminasi sieriche. Tali 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 TAFOIS. 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 TAFOIS, in modo simile ad altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. Nello 0,4% dei pazienti trattati con TAFOIS sono stati osservati livelli oltre 10 volte il limite normale superiore (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Il database sulla sicurezza clinica include i dati di sicurezza relativi a 249 pazienti pediatrici trattati con atorvastatina, tra cui 7 pazienti di età inferiore ai 6 anni, 14 pazienti nel range di età 6-9 anni e 228 pazienti tra 10-17 anni.

Patologie del sistema nervoso

Comune: Cefalea

Patologie gastrointestinali

Comune: Dolore addominale

Esami diagnostici

Comune: Aumento della alanina-aminotransferasi, aumento della fosfochinasi sierica

Sulla base dei dati disponibili, si prevede che la frequenza, tipologia e gravità delle reazioni avverse nei bambini sia la stessa degli adulti. L'esperienza sulla sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica è al momento limitata.

I seguenti eventi avversi sono stati riportati con l'uso di statine (effetti di classe):

- Disfunzione sessuale
- Depressione
- Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, soprattutto nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)
- Diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno \geq 5,6 mmol/L, BMI $>$ 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

4.9 Sovradosaggio

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

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificatrici dei lipidi, non associate. 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 prodotti nel fegato sono incorporati in lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e immessi nel plasma per essere distribuiti ai tessuti periferici. Le lipoproteine a bassa densità (LDL) sono formate a partire dalle VLDL e sono catabolizzate principalmente dal recettore ad alta affinità per le LDL (recettore LDL).

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

L'atorvastatina riduce la produzione di LDL e il numero di particelle di LDL. L'atorvastatina determina un cospicuo e prolungato aumento di attività recettoriale di LDL, unitamente a una utile modificazione della

qualità delle particelle di LDL circolanti. L'atorvastatina è efficace nel ridurre il colesterolo LDL in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote, una popolazione che solitamente non risponde a farmaci ipolipemizzanti.

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

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

Ipercolesterolemia familiare omozigote

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

Aterosclerosi

Nello studio REVERSAL (*Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study*) 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 del trattamento ipolipemizzante aggressivo sugli endpoint cardiovascolari (per es. necessità di rivascolarizzazione, infarto del miocardio non fatale, morte coronarica) non è stato valutato in questo studio.

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

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

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

L'effetto 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 evidenze di ischemia miocardica richiedente ospedalizzazione, indicando una riduzione del rischio del 16% ($p = 0,048$). Ciò è stato dovuto principalmente a una riduzione del 26% del rischio di un nuovo ricovero per angina pectoris con evidenze di ischemia miocardica ($p = 0,018$). Gli altri endpoint secondari non hanno raggiunto singolarmente una significatività statistica (complessivamente: Placebo: 22,2%; Atorvastatina: 22,4%).

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

Prevenzione della malattia cardiovascolare

L'effetto di atorvastatina sulla coronaropatia fatale e non fatale è stato valutato nel braccio ipolipemizzante dello studio ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*), studio randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo. I pazienti erano ipertesi, di età compresa tra 40 e 79 anni, senza pregresso infarto del miocardio o trattamento per angina e con livelli di colesterolo totale (CT) $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Tutti i pazienti presentavano almeno 3 dei predefiniti fattori di rischio cardiovascolare: sesso maschile, età ≥ 55 anni, tabagismo, diabete, storia di coronaropatia in parente di primo grado, CT:HDL-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 ¹ (%)	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

¹Basata 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 40 - 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 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 ¹ (%)	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 (IMA fatale e non- fatale, IM silente)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Ictus (fatale e non-fatale)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

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

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

Non sono state osservate differenze nell'effetto del trattamento in relazione al sesso di appartenenza, all'età o al livello basale di LDL-C. È stata osservata una tendenza positiva del tasso di mortalità (82 decessi nel gruppo placebo vs. 61 decessi nel gruppo atorvastatina, $p = 0,0592$).

Ictus ricorrente

Nel corso dello studio SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), sono stati valutati gli effetti di atorvastatina 80 mg una volta al giorno o placebo sull'ictus in 4.731 pazienti che avevano avuto ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA) nei 6 mesi precedenti e che non presentavano una storia di coronaropatia (CHD). Il 60% dei pazienti era 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 al placebo. La mortalità da tutte le cause è stata del 9,1% (216/2.365) per atorvastatina rispetto all'8,9% (211/2.366) del placebo.

Un'analisi post-hoc ha messo in evidenza che atorvastatina 80 mg ha ridotto l'incidenza di ictus ischemico (218/2.365, 9,2% *versus* 274/2.366, 11,6%, $p = 0,01$) e ha aumentato l'incidenza di ictus emorragico (55/2.365, 2,3% *versus* 33/2.366, 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 Pazienti Pediatrici di età 6-17 anni

E' stato condotto uno studio in aperto di 8 settimane per valutare la farmacocinetica, la farmacodinamica e la sicurezza e tollerabilità di atorvastatina nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote confermata geneticamente e con colesterolo LDL al basale ≥ 4 mmol/l. In totale sono stati arruolati 39 bambini e adolescenti, di età 6-17 anni. Il gruppo A ha incluso 15 bambini di età 6-12 anni e Stadio di Tanner 1. Il gruppo B ha incluso 24 bambini di età 10-17 anni e Stadio di Tanner ≥ 2 .

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

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

Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote nei Pazienti Pediatrici di età 10-17 anni

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'atorvastatina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale; le massime concentrazioni plasmatiche (C_{max}) si raggiungono entro 1 - 2 ore. L'entità dell'assorbimento 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 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 il 98% e più.

Metabolismo

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

Escrezione

L'atorvastatina è eliminata principalmente nella bile dopo metabolismo epatico e/o extraepatico. Tuttavia, non sembra che il medicinale sia sottoposto a un significativo ricircolo enteroepatico. Nell'uomo, il tempo medio di dimezzamento (emivita) per l'eliminazione dell'atorvastatina plasmatica 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.

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

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.

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

Insufficienza epatica: le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi appaiono notevolmente aumentate (circa 16 volte la C_{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 rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4). Il polimorfismo nel gene codificato OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) è associato all'esposizione di atorvastatina più alta di 2,4 volte (AUC) rispetto a individui senza la variante genotipo (c.521TT). Un assorbimento geneticamente insufficiente di atorvastatina è anche possibile in questi pazienti. Non sono note le possibili conseguenze sull'efficacia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'atorvastatina è risultata negativa per il potenziale mutagenico e clastogenico in una batteria di 4 tests *in vitro* ed in un saggio *in vivo*. L'atorvastatina non è risultata cancerogena nei ratti, ma alte dosi nei topi (risultanti in 6-11 volte la AUC 0-24 h 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 possono avere effetti sullo sviluppo embrionale o sul feto. Nei ratti, conigli e cani, l'atorvastatina non ha mostrato effetti sulla fertilità e non si è dimostrata teratogena, tuttavia con dosi ritenute tossiche per le madri è stata osservata una tossicità fetale nei ratti e nei conigli. Nel ratto lo sviluppo di progenie è stato ritardato 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 rilevate nel latte. Non è noto se atorvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: Cellulosa microcristallina, Sodio carbonato anidro, Maltosio, Croscarmellosa sodica, Magnesio stearato.

Rivestimento della compressa: Ipromellosa, Idrossipropilcellulosa, Trietile citrato, Polisorbato 80, Titanio diossido.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astucci contenenti un blister in alluminio da 10 o 30 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Regulatech s.a.s.

Via Passo di Fargorida, 4

20148 Milano - Italia

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione: AIC n° 040910010 - "10 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in Blister

Confezione: AIC n° 040910022 - "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in Blister

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Gennaio 2013

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO: 23 Gennaio 2013

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAFOIS

20 mg compressa rivestita con film.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita contiene 20 mg di atorvastatina (come atorvastatina–calcio).

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film di forma ellittica, concava, di colore bianco sporco.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

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

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

Prevenzione della malattia cardiovascolare

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il paziente deve essere posto a dieta standard ipolipidica, per abbassare il colesterolo, prima di ricevere TAFOIS e deve continuare la dieta durante il trattamento con TAFOIS.

La posologia deve essere personalizzata tenendo conto dei livelli basali di colesterolo LDL, dell'obiettivo della terapia e della risposta del paziente.

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

Ipercolesterolemia primaria e iperlipemia mista

La maggioranza dei pazienti sono stati controllati con TAFOIS 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 TAFOIS 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, in combinazione, un sequestrante degli acidi biliari insieme a 40 mg di atorvastatina una volta al giorno.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sono disponibili solo dati limitati (vedere paragrafo 5.1).

La dose di atorvastatina in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote è compresa tra 10 e 80 mg/die (vedere paragrafo 5.1). In questi pazienti l'atorvastatina deve essere impiegata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

Prevenzione della malattia cardiovascolare

Negli studi di prevenzione primaria è stata impiegata la dose di 10 mg/die. Per ottenere i livelli di colesterolo (LDL) previsti dalle attuali linee guida, possono essere necessarie dosi più elevate.

Posologia in pazienti con insufficienza renale

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

Posologia in pazienti con insufficienza epatica

TAFOS deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4 e 5.2). TAFOS è controindicato in pazienti con malattia del fegato in fase attiva (vedere paragrafo 4.3)

Impiego negli anziani

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

Uso pediatrico

Ipercolesterolemia:

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

Per i pazienti di età uguale o superiore ai 10 anni, la dose iniziale raccomandata di atorvastatina è di 10 mg al giorno con una 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 di sicurezza per i pazienti pediatrici trattati con dosi superiori ai 20 mg, corrispondenti a circa 0,5 mg/kg, sono limitate.

L'esperienza nei bambini di età compresa tra 6-10 anni è limitata (vedere paragrafo 5.1). L'atorvastatina non è indicata per il trattamento dei pazienti di età inferiore ai 10 anni.

Altre forme farmaceutiche/concentrazioni possono essere più appropriate per questa popolazione di pazienti.

Modo di somministrazione

TAFOS 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

TAFOS è controindicato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti del medicinale
- 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).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 alla 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, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

Effetti sul fegato

Devono essere effettuate prove di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento e periodicamente in tempi successivi. I pazienti che presentino qualsiasi segno o sintomi indicativi di danno epatico dovranno essere sottoposti a test di controllo della funzionalità 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 TAFOS (vedere paragrafo 4.8).

TAFOS 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 attentamente considerato 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 rabdomiolisi, una condizione potenzialmente fatale caratterizzata da marcati aumenti di creatinfosfochinasi (CPK) (> 10 volte il limite normale superiore), mioglobinemia e mioglobinuria che possono portare alla insufficienza renale.

Prima del trattamento

L'atorvastatina deve essere prescritta con cautela in pazienti con fattori predisponenti 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 qualsiasi possibile causa 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 suoi livelli di CPK. Se tali 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 rhabdmiolisi.

Trattamento concomitante con altri medicinali

Il rischio di rhabdmiolisi 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, ecc). Il rischio di miopatia può aumentare anche con l'uso concomitante di gemfibrozil e altri derivati dall'acido fibrico, eritromicina, niacina ed ezetimibe. Se possibile, in alternativa a questi medicinali, devono essere prese in considerazione terapie alternative (prive di interazioni).

Nei casi in cui è necessaria la somministrazione concomitante di questi medicinali e atorvastatina, devono essere attentamente valutati i rischi e i benefici del trattamento. Quando i pazienti stanno assumendo medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di atorvastatina, si raccomanda l'impiego di una dose iniziale più bassa di atorvastatina. Inoltre, in caso di trattamento concomitante 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 deve essere evitato e pertanto la sospensione temporanea di atorvastatina può essere presa in considerazione durante la terapia con acido fusidico (vedere paragrafo 4.5).

Malattia polmonare interstiziale

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

Uso pediatrico

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su atorvastatina

L'atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato delle proteine di trasporto, ovvero il trasportatore epatico OATP1B1. La somministrazione concomitante di medicinali inibitori del CYP3A4 o proteine di trasporto può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e un aumento del rischio di miopatia. Il rischio potrebbe anche aumentare con la somministrazione concomitante di atorvastatina e di altri medicinali che potrebbero 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 e inibitori della proteasi dell'HIV, inclusi ritonavir, lopinovir, atazanavir, indinavir, darunavir, ecc) se possibile, deve essere evitata. Nei casi in cui la co-somministrazione di questi medicinali con atorvastatina non può essere evitata devono essere prese in considerazione dosi iniziali più basse e dosi massime 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 che hanno valutato gli effetti di amiodarone o verapamil sull'atorvastatina.

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

Induttori del CYP3A4

La somministrazione concomitante di atorvastatina e induttori del citocromo P450 3A4 (ad es. efavirenz, rifampicina, erba di S. Giovanni) può determinare riduzioni variabili delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. A causa del duplice meccanismo di interazione della rifampicina (induzione del citocromo P450 3A e inibizione del trasportatore OATP1B1 a livello dell'epatocita), si raccomanda la somministrazione contemporanea di atorvastatina e rifampicina, in quanto una somministrazione ritardata di atorvastatina dopo somministrazione di rifampicina, è stata associata a una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. L'effetto della rifampicina sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti è tuttavia non nota e se la co-somministrazione non può essere evitata i pazienti devono essere attentamente monitorati per l'efficacia.

Inibitori delle proteine di trasporto

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

Gemfibrozil/derivati dell'acido fibrico

L'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato a eventi correlati alla muscolatura inclusa la 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 TAFOIS. Tuttavia, gli effetti sui lipidi sono risultati maggiori quando TAFOIS e colestipolo sono stati somministrati contemporaneamente rispetto a quando sono stati somministrati da soli.

Acido fusidico

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

Effetti di atorvastatina su altri medicinali

Digossina

Quando dosi ripetute di digossina e atorvastatina 10 mg erano somministrate contemporaneamente, le concentrazioni di digossina allo stato stazionario erano lievemente aumentate. I pazienti che assumono digossina devono essere controllati in maniera appropriata.

Contraccettivi orali

La somministrazione contemporanea di TAFOIS con 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, durante i primi 4 giorni di assunzione, una piccola riduzione (pari a circa 1,7 secondi), del tempo di protrombina che è poi tornato normale entro 15 giorni dall'inizio del trattamento con atorvastatina. Sebbene siano stati riportati solo casi molto rari e clinicamente significativi, di interazioni con anticoagulante, 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 del tempo di protrombina. Una volta che è stato documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati ad intervalli solitamente raccomandati in pazienti in trattamento con anticoagulanti cumarinici. Se le dosi di atorvastatina vengono modificate o interrotte, deve essere ripetuta la stessa procedura. La terapia con atorvastatina non è stata associata a sanguinamenti o ad altre variazioni del tempo di protrombina in pazienti non in trattamento con anticoagulanti.

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

Co-somministrazione di medicinali e dosaggio	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Variazioni AUC *	Raccomandazioni cliniche #
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 giorni (14 – 21 giorni)	40 mg giorno 1, 10 mg giorno 20	↑ 9,4 volte	Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione con atorvastatina, non superare 10 mg al giorno. Si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Ciclosporina 5,2 mg/kg/giorno, dose stabile	10 mg OD per 28 giorni	↑ 8,7 volte	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	20 mg OD per 4 giorni	↑ 5,9 volte	Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione con atorvastatina, si raccomandano dosi di mantenimento di atorvastatina più basse. Con dosi di atorvastatina che superano 20 mg, si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Claritromicina 500 mg BID, 9 giorni	80 mg OD per 8 giorni	↑ 4,4 volte	

Co-somministrazione di medicinali e dosaggio	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Variazioni AUC &	Raccomandazioni cliniche #
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID da 5-7 giorni, aumenti fino a 400 mg BID all'ottavo giorno), 5-18 giorni, 30 min dopo la dose di atorvastatina	40 mg OD per 4 giorni	↑ 3,9 volte	Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione con atorvastatina, si raccomandano dosi di mantenimento di atorvastatina più basse. Con dosi di atorvastatina che superano 40 mg, si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 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 ^	Nessuna raccomandazione specifica.
Succo di pompelmo, 240 ml OD *	40 mg, SD	↑ 37%	E' da evitare l'assunzione concomitante di grandi quantità di succo di pompelmo e atorvastatina.
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% ^	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% ^	Nessuna raccomandazione specifica.
Sospensioni antiacide di magnesio e idrossido di alluminio, 30 ml QID, 2 settimane	10 mg OD per 4 settimane	↓ 35% ^	Nessuna raccomandazione specifica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 giorni	10 mg per 3 giorni	↓ 41%	Nessuna raccomandazione specifica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 giorni (co-somministrazione)	40 mg SD	↑ 30%	Se la co-somministrazione non può essere evitata, si raccomanda la somministrazione concomitante di atorvastatina con rifampicina e il monitoraggio clinico.
Rifampicina 600 mg OD, 5 giorni (dosi separate)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	40mg SD	↑ 35%	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 giorni	40mg SD	↑ 3%	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.

& Dati di variazione espresso in x-volte rappresentano un 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) aumentano 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

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

Atorvastatina e posologia	Medicinali co-somministrati		
	Medicinale/Dose (mg)	Variazioni AUC &	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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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.

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

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

Aumento è indicato con “↑”, diminuzione con “↓”

OD = una volta al giorno; SD = dose singola

Popolazione pediatrica

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare un metodo di contraccezione adeguato (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza

TAFOIS è controindicato durante la 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 reduttasi. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

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

Per tali ragioni, TAFOIS non deve essere usato nelle donne in gravidanza o che stanno provando ad avere una gravidanza o che sospettano di essere in stato di gravidanza. Il trattamento con TAFOIS 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 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 TAFOIS non devono allattare (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 maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

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

TAFOIS 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 (8.755 con atorvastatina vs 7.311 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 TAFOIS, 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 ($< 1/10.000$).

Infezioni ed 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, eruzioni cutanee, prurito, alopecia.

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico 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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

Esami diagnostici

Comune: valori anormali nel test di funzionalità epatica, aumento della creatinfosfochinasi

Non comune: test delle urine positivo ai leucociti

Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, in pazienti trattati con TAFOIS sono stati segnalati aumenti delle transaminasi sieriche. Tali 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 TAFOIS. 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 TAFOIS, in modo simile ad altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. Nello 0,4% dei pazienti trattati con TAFOIS sono stati osservati livelli oltre 10 volte il limite normale superiore (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Il database sulla sicurezza clinica include i dati di sicurezza relativi a 249 pazienti pediatriche trattate con atorvastatina, tra cui 7 pazienti di età inferiore ai 6 anni, 14 pazienti nel range di età 6-9 anni e 228 pazienti

tra 10-17 anni.

Patologie del sistema nervoso
Comune: Cefalea

Patologie gastrointestinali
Comune: Dolore addominale

Esami diagnostici
Comune: Aumento della alanina-aminotransferasi, aumento della fosfochinasi sierica

Sulla base dei dati disponibili, si prevede che la frequenza, tipologia e gravità delle reazioni avverse nei bambini sia la stessa degli adulti. L'esperienza sulla sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica è al momento limitata.

I seguenti eventi avversi sono stati riportati con l'uso di statine (effetti di classe):

- Disfunzione sessuale
- Depressione
- Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, soprattutto nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)
- Diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno \geq 5,6 mmol/L, BMI $>$ 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

4.9 Sovradosaggio

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

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificatrici dei lipidi, non associate. 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 prodotti nel fegato sono incorporati in lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e immessi nel plasma per essere distribuiti ai tessuti periferici. Le lipoproteine a bassa densità (LDL) sono formate a partire dalle VLDL e sono catabolizzate principalmente dal recettore ad alta affinità per le LDL (recettore LDL).

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

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

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

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

Ipercolesterolemia familiare omozigote

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

Aterosclerosi

Nello studio REVERSAL (*Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study*) 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 del trattamento ipolipemizzante aggressivo sugli endpoint cardiovascolari (per es. necessità di rivascolarizzazione, infarto del miocardio non fatale, morte coronarica) non è stato valutato in questo studio.

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

I risultati dello studio sono stati ottenuti con le dosi 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 evidenze di ischemia miocardica richiedente ospedalizzazione, indicando una riduzione del rischio del 16% (p = 0,048). Ciò è stato dovuto principalmente a una riduzione del 26% del rischio di un nuovo ricovero per angina pectoris con evidenze di ischemia

miocardica (p = 0,018). Gli altri endpoint secondari non hanno raggiunto singolarmente una significatività statistica (complessivamente: Placebo: 22,2%; Atorvastatina: 22,4%).

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

Prevenzione della malattia cardiovascolare

L'effetto di atorvastatina sulla coronaropatia fatale e non fatale è stato valutato nel braccio ipolipemizzante dello studio ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*), studio randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo. I pazienti erano ipertesi, di età compresa tra 40 e 79 anni, senza pregresso infarto del miocardio o trattamento per angina e con livelli di colesterolo totale (CT) \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 ¹ (%)	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

¹Basata 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 40 - 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 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 ¹ (%)	p-value
Eventi cardiovascolari maggiori [IMA fatale e non-fatale, IM silente, decesso da CHD acuta, angina instabile, CABG, PTCA, rivascularizzazione, ictus]	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
IM (IMA fatale e non fatale, IM silente)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Ictus (fatale e nonfatale)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

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

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

Non sono state osservate differenze nell'effetto del trattamento in relazione al sesso di appartenenza, all'età o al livello basale di LDL-C. È stata osservata una tendenza positiva del tasso di mortalità (82 decessi nel gruppo placebo vs. 61 decessi nel gruppo atorvastatina, $p = 0,0592$).

Ictus ricorrente

Nel corso dello studio SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), sono stati valutati gli effetti di atorvastatina 80 mg una volta al giorno o placebo sull'ictus in 4.731 pazienti che avevano avuto ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA) nei 6 mesi precedenti e che non presentavano una storia di coronaropatia (CHD). Il 60% dei pazienti era 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% (216/2.365) per atorvastatina rispetto all'8,9% (211/2.366) del placebo.

Un'analisi post-hoc ha messo in evidenza che atorvastatina 80 mg ha ridotto l'incidenza di ictus ischemico (218/2.365, 9,2% *versus* 274/2.366, 11,6%, $p = 0,01$) e ha aumentato l'incidenza di ictus emorragico (55/2.365, 2,3% *versus* 33/2.366, 1,4%, $p = 0,02$) rispetto al placebo.

- Il rischio di ictus emorragico è aumentato nei pazienti arruolati nello studio con precedente ictus emorragico (7/45 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 Pazienti Pediatrici di età 6-17 anni

E' stato condotto uno studio in aperto di 8 settimane per valutare la farmacocinetica, la farmacodinamica e la sicurezza e tollerabilità di atorvastatina nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote confermata geneticamente e con colesterolo LDL al basale ≥ 4 mmol/l. In totale sono stati arruolati 39 bambini e adolescenti, di età 6-17 anni. Il gruppo A ha incluso 15 bambini di età 6-12 anni e Stadio di Tanner 1. Il gruppo B ha incluso 24 bambini di età 10-17 anni e Stadio di Tanner ≥ 2 .

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

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

Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote nei Pazienti Pediatrici di età 10-17 anni

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'atorvastatina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale; le massime concentrazioni plasmatiche (C_{max}) si raggiungono entro 1 - 2 ore. L'entità dell'assorbimento 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 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 il 98% e più.

Metabolismo

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

Escrezione

L'atorvastatina è eliminata principalmente nella bile dopo metabolismo epatico e/o extraepatico. Tuttavia, non sembra che il medicinale sia sottoposto a un significativo ricircolo enteroepatico. Nell'uomo, il tempo medio di dimezzamento (emivita) per l'eliminazione dell'atorvastatina plasmatica 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.

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

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.

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

Insufficienza epatica: le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi appaiono notevolmente aumentate (circa 16 volte la C_{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 SLOC1B1 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 (SLOC1B1 c.521CC) è associato all'esposizione di atorvastatina più alta di 2,4 volte (AUC) rispetto a individui senza la variante genotipo (c.521TT). Un assorbimento geneticamente insufficiente di atorvastatina è anche possibile in questi pazienti. Non sono note le possibili conseguenze sull'efficacia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'atorvastatina è risultata negativa per il potenziale mutagenico e clastogenico in una batteria di 4 tests *in vitro* ed in un saggio *in vivo*. L'atorvastatina non è risultata cancerogena nei ratti, ma alte dosi nei topi

(risultanti in 6-11 volte la AUC 0-24 h 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 possono avere effetti sullo sviluppo embrionale o sul feto. Nei ratti, conigli e cani, l'atorvastatina non ha mostrato effetti sulla fertilità e non si è dimostrata teratogena, tuttavia con dosi ritenute tossiche per le madri è stata osservata una tossicità fetale nei ratti e nei conigli. Nel ratto lo sviluppo di progenie è stato ritardato 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 rilevate nel latte. Non è noto se atorvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: Cellulosa microcristallina, Sodio carbonato anidro, Maltosio, Croscarmellosa sodica, Magnesio stearato.

Rivestimento della compressa: Ipromellosa, Idrossipropilcellulosa, Trietile citrato, Polisorbato 80, Titanio diossido.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astucci contenenti un blister in alluminio da 10 o 30 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Regulatech s.a.s.

Via Passo di Fargorida, 4

20148 Milano - Italia

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione: AIC n° 040910034 - "20 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in Blister

Confezione: AIC n° 040910046 - "20 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in Blister

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Gennaio 2013

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO: 23 Gennaio 2013

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAFOIS

40 mg compressa rivestita con film.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita contiene 40 mg di atorvastatina (come atorvastatina–calcio).

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film di forma ellittica, concava, di colore bianco sporco.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

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

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

Prevenzione della malattia cardiovascolare

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il paziente deve essere posto a dieta standard ipolipidica, per abbassare il colesterolo, prima di ricevere TAFOIS e deve continuare la dieta durante il trattamento con TAFOIS.

La posologia deve essere personalizzata tenendo conto dei livelli basali di colesterolo LDL, dell'obiettivo della terapia e della risposta del paziente.

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

Ipercolesterolemia primaria e iperlipemia mista

La maggioranza dei pazienti sono stati controllati con TAFOIS 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 TAFOIS 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, in combinazione, un sequestrante degli acidi biliari insieme a 40 mg di atorvastatina una volta al giorno.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sono disponibili solo dati limitati (vedere paragrafo 5.1).

La dose di atorvastatina in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote è compresa tra 10 e 80 mg/die (vedere paragrafo 5.1). In questi pazienti l'atorvastatina deve essere impiegata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

Prevenzione della malattia cardiovascolare

Negli studi di prevenzione primaria è stata impiegata la dose di 10 mg/die. Per ottenere i livelli di colesterolo (LDL) previsti dalle attuali linee guida, possono essere necessarie dosi più elevate.

Posologia in pazienti con insufficienza renale

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

Posologia in pazienti con insufficienza epatica

TAFOS deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4 e 5.2). TAFOS è controindicato in pazienti con malattia del fegato in fase attiva (vedere paragrafo 4.3)

Impiego negli anziani

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

Uso pediatrico

Ipercolesterolemia:

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

Per i pazienti di età uguale o superiore ai 10 anni, la dose iniziale raccomandata di atorvastatina è di 10 mg al giorno con una 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 di sicurezza per i pazienti pediatrici trattati con dosi superiori ai 20 mg, corrispondenti a circa 0,5 mg/kg, sono limitate.

L'esperienza nei bambini di età compresa tra 6-10 anni è limitata (vedere paragrafo 5.1). L'atorvastatina non è indicata per il trattamento dei pazienti di età inferiore ai 10 anni.

Altre forme farmaceutiche/concentrazioni possono essere più appropriate per questa popolazione di pazienti.

Modo di somministrazione

TAFOS 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

TAFOS è controindicato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti del medicinale
- 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).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 alla 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, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

Effetti sul fegato

Devono essere effettuate prove di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento e periodicamente in tempi successivi. I pazienti che presentino qualsiasi segno o sintomi indicativi di danno epatico dovranno essere sottoposti a test di controllo della funzionalità 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 TAFOIS (vedere paragrafo 4.8).

TAFOIS 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 attentamente considerato 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 rabdomiolisi, una condizione potenzialmente fatale caratterizzata da marcati aumenti di creatinfosfochinasi (CPK) (> 10 volte il limite normale superiore), mioglobinemia e mioglobinuria che possono portare alla insufficienza renale.

Prima del trattamento

L'atorvastatina deve essere prescritta con cautela in pazienti con fattori predisponenti 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 qualsiasi possibile causa 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 suoi livelli di CPK. Se tali livelli risultano significativamente aumentati rispetto ai valori basali (> 5 volte il limite normale superiore), il trattamento deve essere interrotto.
- Se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani, anche se i livelli di CPK sono ≤ 5 volte il limite normale superiore, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.
- Se i sintomi si risolvono e i livelli di CPK si normalizzano, può essere presa in considerazione la possibilità di riavviare il trattamento con atorvastatina o con un'altra statina al dosaggio più basso ed effettuare un accurato monitoraggio.
- Il trattamento con atorvastatina deve essere interrotto se compaiono aumenti di CPK clinicamente significativi (> 10 volte il limite normale superiore) o se è diagnosticata o sospettata una rhabdomiolisi.

Trattamento concomitante con altri medicinali

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

Nei casi in cui è necessaria la somministrazione concomitante di questi medicinali e atorvastatina, devono essere attentamente valutati i rischi e i benefici del trattamento. Quando i pazienti stanno assumendo medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di atorvastatina, si raccomanda l'impiego di una dose iniziale più bassa di atorvastatina. Inoltre, in caso di trattamento concomitante 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 deve essere evitato e pertanto la sospensione temporanea di atorvastatina può essere presa in considerazione durante la terapia con acido fusidico (vedere paragrafo 4.5).

Malattia polmonare interstiziale

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

Uso pediatrico

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su atorvastatina

L'atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato delle proteine di

trasporto, ovvero il trasportatore epatico OATP1B1. La somministrazione concomitante di medicinali inibitori del CYP3A4 o proteine di trasporto può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e un aumento del rischio di miopatia. Il rischio potrebbe anche aumentare con la somministrazione concomitante di atorvastatina e di altri medicinali che potrebbero 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 e inibitori della proteasi dell'HIV, inclusi ritonavir, lopinovir, atazanavir, indinavir, darunavir, ecc) se possibile, deve essere evitata. Nei casi in cui la co-somministrazione di questi medicinali con atorvastatina non può essere evitata devono essere prese in considerazione dosi iniziali più basse e dosi massime 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 che hanno valutato gli effetti di amiodarone o verapamil sull'atorvastatina.

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

Induttori del CYP3A4

La somministrazione concomitante di atorvastatina e induttori del citocromo P450 3A4 (ad es. efavirenz, rifampicina, erba di S. Giovanni) può determinare riduzioni variabili delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. A causa del duplice meccanismo di interazione della rifampicina (induzione del citocromo P450 3A e inibizione del trasportatore OATP1B1 a livello dell'epatocita), si raccomanda la somministrazione contemporanea di atorvastatina e rifampicina, in quanto una somministrazione ritardata di atorvastatina dopo somministrazione di rifampicina, è stata associata a una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. L'effetto della rifampicina sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti è tuttavia non nota e se la co-somministrazione non può essere evitata i pazienti devono essere attentamente monitorati per l'efficacia.

Inibitori delle proteine di trasporto

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

Gemfibrozil/derivati dell'acido fibrico

L'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato a eventi correlati alla muscolatura inclusa la 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 TAFOIS. Tuttavia, gli effetti sui lipidi sono risultati maggiori quando TAFOIS e colestipolo sono stati somministrati contemporaneamente rispetto a quando sono stati somministrati da soli.

Acido fusidico

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

Effetti di atorvastatina su altri medicinali

Digossina

Quando dosi ripetute di digossina e atorvastatina 10 mg erano somministrate contemporaneamente, le concentrazioni di digossina allo stato stazionario erano lievemente aumentate. I pazienti che assumono digossina devono essere controllati in maniera appropriata.

Contraccettivi orali

La somministrazione contemporanea di TAFOIS con 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, durante i primi 4 giorni di assunzione, una piccola riduzione (pari a circa 1,7 secondi), del tempo di protrombina che è poi tornato normale entro 15 giorni dall'inizio del trattamento con atorvastatina. Sebbene siano stati riportati solo casi molto rari e clinicamente significativi, di interazioni con anticoagulante, 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 del tempo di protrombina. Una volta che è stato documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati ad intervalli solitamente raccomandati in pazienti in trattamento con anticoagulanti cumarinici. Se le dosi di atorvastatina vengono modificate o interrotte, deve essere ripetuta la stessa procedura. La terapia con atorvastatina non è stata associata a sanguinamenti o ad altre variazioni del tempo di protrombina in pazienti non in trattamento con anticoagulanti.

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

Co-somministrazione di medicinali e dosaggio	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Variazioni AUC *	Raccomandazioni cliniche #
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 giorni (14 – 21 giorni)	40 mg giorno 1, 10 mg giorno 20	↑ 9,4 volte	Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione con atorvastatina, non superare 10 mg al giorno. Si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Ciclosporina 5,2 mg/kg/giorno, dose stabile	10 mg OD per 28 giorni	↑ 8,7 volte	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	20 mg OD per 4 giorni	↑ 5,9 volte	Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione con atorvastatina, si raccomandano dosi di mantenimento di atorvastatina più basse. Con dosi di atorvastatina che superano 20 mg, si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Claritromicina 500 mg BID, 9 giorni	80 mg OD per 8 giorni	↑ 4,4 volte	

Co-somministrazione di medicinali e dosaggio	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Variazioni AUC &	Raccomandazioni cliniche #
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID da 5-7 giorni, aumenti fino a 400 mg BID all'ottavo giorno), 5-18 giorni, 30 min dopo la dose di atorvastatina	40 mg OD per 4 giorni	↑ 3,9 volte	Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione con atorvastatina, si raccomandano dosi di mantenimento di atorvastatina più basse. Con dosi di atorvastatina che superano 40 mg, si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 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 ^	Nessuna raccomandazione specifica.
Succo di pompelmo, 240 ml OD *	40 mg, SD	↑ 37%	E' da evitare l'assunzione concomitante di grandi quantità di succo di pompelmo e atorvastatina.
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% ^	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% ^	Nessuna raccomandazione specifica.
Sospensioni antiacide di magnesio e idrossido di alluminio, 30 ml QID, 2 settimane	10 mg OD per 4 settimane	↓ 35% ^	Nessuna raccomandazione specifica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 giorni	10 mg per 3 giorni	↓ 41%	Nessuna raccomandazione specifica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 giorni (co-somministrazione)	40 mg SD	↑ 30%	Se la co-somministrazione non può essere evitata, si raccomanda la somministrazione concomitante di atorvastatina con rifampicina e il monitoraggio clinico.
Rifampicina 600 mg OD, 5 giorni (dosi separate)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	40mg SD	↑ 35%	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 giorni	40mg SD	↑ 3%	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.

& Dati di variazione espresso in x-volte rappresentano un 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) aumentano 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

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

Atorvastatina e posologia	Medicinali co-somministrati		
	Medicinale/Dose (mg)	Variazioni AUC &	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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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.

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

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

Aumento è indicato con “↑”, diminuzione con “↓”

OD = una volta al giorno; SD = dose singola

Popolazione pediatrica

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare un metodo di contraccezione adeguato (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza

TAFOIS è controindicato durante la 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 reduttasi. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

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

Per tali ragioni, TAFOIS non deve essere usato nelle donne in gravidanza o che stanno provando ad avere una gravidanza o che sospettano di essere in stato di gravidanza. Il trattamento con TAFOIS 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 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 TAFOIS non devono allattare (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 maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

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

TAFOIS 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 (8.755 con atorvastatina vs 7.311 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 TAFOIS, 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 ($< 1/10.000$).

Infezioni ed 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, eruzioni cutanee, prurito, alopecia.

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico 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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

Esami diagnostici

Comune: valori anormali nel test di funzionalità epatica, aumento della creatinfosfochinasi

Non comune: test delle urine positivo ai leucociti

Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, in pazienti trattati con TAFOIS sono stati segnalati aumenti delle transaminasi sieriche. Tali 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 TAFOIS. 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 TAFOIS, in modo simile ad altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. Nello 0,4% dei pazienti trattati con TAFOIS sono stati osservati livelli oltre 10 volte il limite normale superiore (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Il database sulla sicurezza clinica include i dati di sicurezza relativi a 249 pazienti pediatriche trattate con atorvastatina, tra cui 7 pazienti di età inferiore ai 6 anni, 14 pazienti nell'intervallo di età 6-9 anni e 228

pazienti tra 10-17 anni.

Patologie del sistema nervoso

Comune: Cefalea

Patologie gastrointestinali

Comune: Dolore addominale

Esami diagnostici

Comune: Aumento della alanina-aminotransferasi, aumento della fosfochinasi sierica

Sulla base dei dati disponibili, si prevede che la frequenza, tipologia e gravità delle reazioni avverse nei bambini sia la stessa degli adulti. L'esperienza sulla sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica è al momento limitata.

I seguenti eventi avversi sono stati riportati con l'uso di statine (effetti di classe):

- Disfunzione sessuale
- Depressione
- Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, soprattutto nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)
- Diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno \geq 5,6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

4.9 Sovradosaggio

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

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificatrici dei lipidi, non associate. 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 prodotti nel fegato sono incorporati in lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e immessi nel plasma per essere distribuiti ai tessuti periferici. Le lipoproteine a bassa densità (LDL) sono formate a partire dalle VLDL e sono catabolizzate principalmente dal recettore ad alta affinità per le LDL (recettore LDL).

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

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

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

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

Ipercolesterolemia familiare omozigote

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

Aterosclerosi

Nello studio REVERSAL (*Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study*) 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 del trattamento ipolipemizzante aggressivo sugli endpoint cardiovascolari (per es. necessità di rivascolarizzazione, infarto del miocardio non fatale, morte coronarica) non è stato valutato in questo studio.

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

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

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

L'effetto 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 evidenze di ischemia miocardica richiedente ospedalizzazione, indicando una riduzione del rischio del 16% (p = 0,048). Ciò è stato dovuto principalmente a una riduzione del 26% del rischio di un nuovo ricovero per angina pectoris con evidenze di ischemia

miocardica (p = 0,018). Gli altri endpoint secondari non hanno raggiunto singolarmente una significatività statistica (complessivamente: Placebo: 22,2%; Atorvastatina: 22,4%).

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

Prevenzione della malattia cardiovascolare

L'effetto di atorvastatina sulla coronaropatia fatale e non fatale è stato valutato nel braccio ipolipemizzante dello studio ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*), studio randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo. I pazienti erano ipertesi, di età compresa tra 40 e 79 anni, senza pregresso infarto del miocardio o trattamento per angina e con livelli di colesterolo totale (CT) \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 ¹ (%)	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

¹Basata 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 40 - 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 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 ¹ (%)	p-value
Eventi cardiovascolari maggiori [IMA fatale e non-fatale, IM silente, decesso da CHD acuta, angina instabile, CABG, PTCA, rivascularizzazione, ictus]	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
IM (IMA fatale e non- fatale, IM silente)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Ictus (fatale e non-fatale)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

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

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

Non sono state osservate differenze nell'effetto del trattamento in relazione al sesso di appartenenza, all'età o al livello basale di LDL-C. È stata osservata una tendenza positiva del tasso di mortalità (82 decessi nel gruppo placebo vs. 61 decessi nel gruppo atorvastatina, $p = 0,0592$).

Ictus ricorrente

Nel corso dello studio SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), sono stati valutati gli effetti di atorvastatina 80 mg una volta al giorno o placebo sull'ictus in 4.731 pazienti che avevano avuto ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA) nei 6 mesi precedenti e che non presentavano una storia di coronaropatia (CHD). Il 60% dei pazienti era 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 al placebo. La mortalità da tutte le cause è stata del 9,1% (216/2.365) per atorvastatina rispetto all'8,9% (211/2.366) del placebo.

Un'analisi post-hoc ha messo in evidenza che atorvastatina 80 mg ha ridotto l'incidenza di ictus ischemico (218/2.365, 9,2% *versus* 274/2.366, 11,6%, $p = 0,01$) e ha aumentato l'incidenza di ictus emorragico (55/2.365, 2,3% *versus* 33/2.366, 1,4%, $p = 0,02$) rispetto al placebo.

- Il rischio di ictus emorragico è aumentato nei pazienti arruolati nello studio con precedente ictus emorragico (7/45 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 Pazienti Pediatrici di età 6-17 anni

E' stato condotto uno studio in aperto di 8 settimane per valutare la farmacocinetica, la farmacodinamica e la sicurezza e tollerabilità di atorvastatina nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote confermata geneticamente e con colesterolo LDL al basale ≥ 4 mmol/l. In totale sono stati arruolati 39 bambini e adolescenti, di età 6-17 anni. Il gruppo A ha incluso 15 bambini di età 6-12 anni e Stadio di Tanner 1. Il gruppo B ha incluso 24 bambini di età 10-17 anni e Stadio di Tanner ≥ 2 .

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

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

Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote nei Pazienti Pediatrici di età 10-17 anni

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'atorvastatina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale; le massime concentrazioni plasmatiche (C_{max}) si raggiungono entro 1 - 2 ore. L'entità dell'assorbimento 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 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 il 98% e più.

Metabolismo

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

Escrezione

L'atorvastatina è eliminata principalmente nella bile dopo metabolismo epatico e/o extraepatico. Tuttavia, non sembra che il medicinale sia sottoposto a un significativo ricircolo enteroepatico. Nell'uomo, il tempo medio di dimezzamento (emivita) per l'eliminazione dell'atorvastatina plasmatica 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.

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

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.

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

Insufficienza epatica: le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi appaiono notevolmente aumentate (circa 16 volte la C_{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 SLOC1B1 c'è il rischio di aumento nell'esposizione di atorvastatina che può condurre a un aumento del rischio di rhabdmiolisi (vedere paragrafo 4.4). Il polimorfismo nel gene codificato OATP1B1 (SLOC1B1 c.521CC) è associato all'esposizione di atorvastatina più alta di 2,4 volte (AUC) rispetto a individui senza la variante genotipo (c.521TT). Un assorbimento geneticamente insufficiente di atorvastatina è anche possibile in questi pazienti. Non sono note le possibili conseguenze sull'efficacia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'atorvastatina è risultata negativa per il potenziale mutagenico e clastogenico in una batteria di 4 tests *in vitro* ed in un saggio *in vivo*. L'atorvastatina non è risultata cancerogena nei ratti, ma alte dosi nei topi

(risultanti in 6-11 volte la AUC 0-24 h 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 possono avere effetti sullo sviluppo embrionale o sul feto. Nei ratti, conigli e cani, l'atorvastatina non ha mostrato effetti sulla fertilità e non si è dimostrata teratogena, tuttavia con dosi ritenute tossiche per le madri è stata osservata una tossicità fetale nei ratti e nei conigli. Nel ratto lo sviluppo di progenie è stato ritardato 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 rilevate nel latte. Non è noto se atorvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: Cellulosa microcristallina, Sodio carbonato anidro, Maltosio, Croscarmellosa sodica, Magnesio stearato.

Rivestimento della compressa: Ipromellosa, Idrossipropilcellulosa, Trietile citrato, Polisorbato 80, Titanio diossido.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astucci contenenti un blister in alluminio da 10 o 30 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Regulatech s.a.s.

Via Passo di Fargorida, 4

20148 Milano - Italia

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione: AIC n° 040910059 - "40 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in Blister

Confezione: AIC n° 040910061 - "40 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in Blister

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Gennaio 2013

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO: 23 Gennaio 2013

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAFOIS

80 mg compressa rivestita con film.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita contiene 80 mg di atorvastatina (come atorvastatina–calcio).

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film di forma ellittica, concava, di colore bianco sporco.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

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

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

Prevenzione della malattia cardiovascolare

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il paziente deve essere posto a dieta standard ipolipidica, per abbassare il colesterolo, prima di ricevere TAFOIS e deve continuare la dieta durante il trattamento con TAFOIS.

La posologia deve essere personalizzata tenendo conto dei livelli basali di colesterolo LDL, dell'obiettivo della terapia e della risposta del paziente.

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

Ipercolesterolemia primaria e iperlipemia mista

La maggioranza dei pazienti sono stati controllati con TAFOIS 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 TAFOIS 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, in combinazione, un sequestrante degli acidi biliari insieme a 40 mg di atorvastatina una volta al giorno.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Sono disponibili solo dati limitati (vedere paragrafo 5.1).

La dose di atorvastatina in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote è compresa tra 10 e 80 mg/die (vedere paragrafo 5.1). In questi pazienti l'atorvastatina deve essere impiegata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

Prevenzione della malattia cardiovascolare

Negli studi di prevenzione primaria è stata impiegata la dose di 10 mg/die. Per ottenere i livelli di colesterolo (LDL) previsti dalle attuali linee guida, possono essere necessarie dosi più elevate.

Posologia in pazienti con insufficienza renale

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

Posologia in pazienti con insufficienza epatica

TAFOIS deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4 e 5.2). TAFOIS è controindicato in pazienti con malattia del fegato in fase attiva (vedere paragrafo 4.3)

Impiego negli anziani

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

Uso pediatrico

Ipercolesterolemia:

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

Per i pazienti di età uguale o superiore ai 10 anni, la dose iniziale raccomandata di atorvastatina è di 10 mg al giorno con una 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 di sicurezza per i pazienti pediatrici trattati con dosi superiori ai 20 mg, corrispondenti a circa 0,5 mg/kg, sono limitate.

L'esperienza nei bambini di età compresa tra 6-10 anni è limitata (vedere paragrafo 5.1). L'atorvastatina non è indicata per il trattamento dei pazienti di età inferiore ai 10 anni.

Altre forme farmaceutiche/concentrazioni possono essere più appropriate per questa popolazione di pazienti.

Modo di somministrazione

TAFOIS 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

TAFOIS è controindicato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti del medicinale
- 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).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 alla 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, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

Effetti sul fegato

Devono essere effettuate prove di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento e periodicamente in tempi successivi. I pazienti che presentino qualsiasi segno o sintomi indicativi di danno epatico dovranno essere sottoposti a test di controllo della funzionalità 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 TAFOS (vedere paragrafo 4.8).

TAFOS 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 attentamente considerato 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 rabdomiolisi, una condizione potenzialmente fatale caratterizzata da marcati aumenti di creatinfosfochinasi (CPK) (> 10 volte il limite normale superiore), mioglobinemia e mioglobinuria che possono portare alla insufficienza renale.

Prima del trattamento

L'atorvastatina deve essere prescritta con cautela in pazienti con fattori predisponenti 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 qualsiasi possibile causa 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 suoi livelli di CPK. Se tali 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, ecc). Il rischio di miopatia può aumentare anche con l'uso concomitante di gemfibrozil e altri derivati dall'acido fibrico, eritromicina, niacina ed ezetimibe. Se possibile, in alternativa a questi medicinali, devono essere prese in considerazione terapie alternative (prive di interazioni).

Nei casi in cui è necessaria la somministrazione concomitante di questi medicinali e atorvastatina, devono essere attentamente valutati i rischi e i benefici del trattamento. Quando i pazienti stanno assumendo medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di atorvastatina, si raccomanda l'impiego di una dose iniziale più bassa di atorvastatina. Inoltre, in caso di trattamento concomitante 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 deve essere evitato e pertanto la sospensione temporanea di atorvastatina può essere presa in considerazione durante la terapia con acido fusidico (vedere paragrafo 4.5).

Malattia polmonare interstiziale

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

Uso pediatrico

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su atorvastatina

L'atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato delle proteine di trasporto, ovvero il trasportatore epatico OATP1B1. La somministrazione concomitante di medicinali inibitori del CYP3A4 o proteine di trasporto può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e un aumento del rischio di miopatia. Il rischio potrebbe anche aumentare con la somministrazione concomitante di atorvastatina e di altri medicinali che potrebbero 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 e inibitori della proteasi dell'HIV, inclusi ritonavir, lopinovir, atazanavir, indinavir, darunavir, ecc) se possibile, deve essere evitata. Nei casi in cui la co-somministrazione di questi medicinali con atorvastatina non può essere evitata devono essere prese in considerazione dosi iniziali più basse e dosi massime 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 che hanno valutato gli effetti di amiodarone o verapamil sull'atorvastatina.

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

Induttori del CYP3A4

La somministrazione concomitante di atorvastatina e induttori del citocromo P450 3A4 (ad es. efavirenz, rifampicina, erba di S. Giovanni) può determinare riduzioni variabili delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. A causa del duplice meccanismo di interazione della rifampicina (induzione del citocromo P450 3A e inibizione del trasportatore OATP1B1 a livello dell'epatocita), si raccomanda la somministrazione contemporanea di atorvastatina e rifampicina, in quanto una somministrazione ritardata di atorvastatina dopo somministrazione di rifampicina, è stata associata a una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. L'effetto della rifampicina sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti è tuttavia non nota e se la co-somministrazione non può essere evitata i pazienti devono essere attentamente monitorati per l'efficacia.

Inibitori delle proteine di trasporto

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

Gemfibrozil/derivati dell'acido fibrico

L'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato a eventi correlati alla muscolatura inclusa la 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 TAFOIS. Tuttavia, gli effetti sui lipidi sono risultati maggiori quando TAFOIS e colestipolo sono stati somministrati contemporaneamente rispetto a quando sono stati somministrati da soli.

Acido fusidico

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

Effetti di atorvastatina su altri medicinali

Digossina

Quando dosi ripetute di digossina e atorvastatina 10 mg erano somministrate contemporaneamente, le concentrazioni di digossina allo stato stazionario erano lievemente aumentate. I pazienti che assumono digossina devono essere controllati in maniera appropriata.

Contraccettivi orali

La somministrazione contemporanea di TAFOIS con 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, durante i primi 4 giorni di assunzione, una piccola riduzione (pari a circa 1,7 secondi), del tempo di protrombina che è poi tornato normale entro 15 giorni dall'inizio del trattamento con atorvastatina. Sebbene siano stati riportati solo casi molto rari e clinicamente significativi, di interazioni con anticoagulante, 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 del tempo di protrombina. Una volta che è stato documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati ad intervalli solitamente raccomandati in pazienti in trattamento con anticoagulanti cumarinici. Se le dosi di atorvastatina vengono modificate o interrotte, deve essere ripetuta la stessa procedura. La terapia con atorvastatina non è stata associata a sanguinamenti o ad altre variazioni del tempo di protrombina in pazienti non in trattamento con anticoagulanti.

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

Co-somministrazione di medicinali e dosaggio	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Variazioni AUC *	Raccomandazioni cliniche #
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 giorni (14 – 21 giorni)	40 mg giorno 1, 10 mg giorno 20	↑ 9,4 volte	Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione con atorvastatina, non superare 10 mg al giorno. Si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Ciclosporina 5,2 mg/kg/giorno, dose stabile	10 mg OD per 28 giorni	↑ 8,7 volte	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	20 mg OD per 4 giorni	↑ 5,9 volte	Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione con atorvastatina,

Co-somministrazione di medicinali e dosaggio	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Variazioni AUC &	Raccomandazioni cliniche #
Claritromicina 500 mg BID, 9 giorni	80 mg OD per 8 giorni	↑ 4,4 volte	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.
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID da 5-7 giorni, aumenti fino a 400 mg BID all'ottavo giorno), 5-18 giorni, 30 min dopo la dose di atorvastatina	40 mg OD per 4 giorni	↑ 3,9 volte	Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione con atorvastatina, si raccomandano dosi di mantenimento di atorvastatina più basse. Con dosi di atorvastatina che superano 40 mg, si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 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 ^	Nessuna raccomandazione specifica.
Succo di pompelmo, 240 ml OD *	40 mg, SD	↑ 37%	E' da evitare l'assunzione concomitante di grandi quantità di succo di pompelmo e atorvastatina.
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% ^	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% ^	Nessuna raccomandazione specifica.
Sospensioni antiacide di magnesio e idrossido di alluminio, 30 ml QID, 2 settimane	10 mg OD per 4 settimane	↓ 35% ^	Nessuna raccomandazione specifica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 giorni	10 mg per 3 giorni	↓ 41%	Nessuna raccomandazione specifica
Rifampicina 600 mg OD, 7 giorni (co-somministrazione)	40 mg SD	↑ 30%	Se la co-somministrazione non può essere evitata, si raccomanda la somministrazione concomitante di atorvastatina con rifampicina e il monitoraggio clinico.
Rifampicina 600 mg OD, 5 giorni (dosi separate)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	40mg SD	↑ 35%	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 giorni	40mg SD	↑ 3%	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.

- & Dati di variazione espresso in x-volte rappresentano un 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) aumentano 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

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

Atorvastatina e posologia	Medicinali co-somministrati		
	Medicinale/Dose (mg)	Variazioni AUC &	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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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.

- & Dati delle variazioni in % rappresentano la differenza % relativa a atorvastatina da sola (i.e., 0% = nessuna variazione)
- * Co-somministrazione di dosi multiple di atorvastatina e fenazone hanno mostrato lievi oppure nessun effetto individuabile nella clearance di fenazone

Aumento è indicato con “↑”, diminuzione con “↓”

OD = una volta al giorno; SD = dose singola

Popolazione pediatrica

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare un metodo di contraccezione adeguato (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza

TAFOIS è controindicato durante la 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 reduttasi. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

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

Per tali ragioni, TAFOIS non deve essere usato nelle donne in gravidanza o che stanno provando ad avere una gravidanza o che sospettano di essere in stato di gravidanza. Il trattamento con TAFOIS 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 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 TAFOIS non devono allattare (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 maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

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

TAFOIS 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 (8.755 con atorvastatina vs 7.311 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 TAFOIS, 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 ($< 1/10.000$).

Infezioni ed 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, eruzioni cutanee, prurito, alopecia.

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico 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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

Esami diagnostici

Comune: valori anormali nel test di funzionalità epatica, aumento della creatinfosfochinasi

Non comune: test delle urine positivo ai leucociti

Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, in pazienti trattati con TAFOIS sono stati segnalati aumenti delle transaminasi sieriche. Tali 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 TAFOIS. 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 TAFOIS, in modo simile ad altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. Nello 0,4% dei pazienti trattati con TAFOIS sono stati osservati livelli oltre 10 volte il limite normale superiore (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Il database sulla sicurezza clinica include i dati di sicurezza relativi a 249 pazienti pediatrici trattati con atorvastatina, tra cui 7 pazienti di età inferiore ai 6 anni, 14 pazienti nel range di età 6-9 anni e 228 pazienti tra 10-17 anni.

Patologie del sistema nervoso

Comune: Cefalea

Patologie gastrointestinali

Comune: Dolore addominale

Esami diagnostici

Comune: Aumento della alanina-aminotransferasi, aumento della fosfochinasi sierica

Sulla base dei dati disponibili, si prevede che la frequenza, tipologia e gravità delle reazioni avverse nei bambini sia la stessa degli adulti. L'esperienza sulla sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica è al momento limitata.

I seguenti eventi avversi sono stati riportati con l'uso di statine (effetti di classe):

- Disfunzione sessuale
- Depressione
- Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, soprattutto nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)
- Diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno \geq 5,6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

4.9 Sovradosaggio

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

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificatrici dei lipidi, non associate. 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 prodotti nel fegato sono incorporati in lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e immessi nel plasma per essere distribuiti ai tessuti periferici. Le lipoproteine a bassa densità (LDL) sono formate a partire dalle VLDL e sono catabolizzate principalmente dal recettore ad alta affinità per le LDL (recettore LDL).

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

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

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

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

Ipercolesterolemia familiare omozigote

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

Aterosclerosi

Nello studio REVERSAL (*Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study*) 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 del trattamento ipolipemizzante aggressivo sugli endpoint cardiovascolari (per es. necessità di rivascolarizzazione, infarto del miocardio non fatale, morte coronarica) non è stato valutato in questo studio.

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

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

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

L'effetto 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 evidenze di ischemia miocardica richiedente ospedalizzazione, indicando una riduzione del rischio del 16% (p = 0,048). Ciò è stato dovuto principalmente a una riduzione del 26% del rischio di un nuovo ricovero per angina pectoris con evidenze di ischemia miocardica (p = 0,018). Gli altri endpoint secondari non hanno raggiunto singolarmente una significatività statistica (complessivamente: Placebo: 22,2%; Atorvastatina: 22,4%)

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

Prevenzione della malattia cardiovascolare

L'effetto di atorvastatina sulla coronaropatia fatale e non fatale è stato valutato nel braccio ipolipemizzante dello studio ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*), studio randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo. I pazienti erano ipertesi, di età compresa tra 40 e 79 anni, senza pregresso infarto del miocardio o trattamento per angina e con livelli di colesterolo totale (CT) \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 ¹ (%)	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

¹Basata 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 40 - 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 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 ¹ (%)	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 (IMA fatale e non- fatale, IM silente)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Ictus (fatale e non-fatale)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

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

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

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

Ictus ricorrente

Nel corso dello studio SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), sono stati valutati gli effetti di atorvastatina 80 mg una volta al giorno o placebo sull'ictus in 4.731 pazienti che avevano avuto ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA) nei 6 mesi precedenti e che non presentavano una storia di coronaropatia (CHD). Il 60% dei pazienti era 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 al placebo. La mortalità da tutte le cause è stata del 9,1% (216/2.365) per atorvastatina rispetto all'8,9% (211/2.366) del placebo.

Un'analisi post-hoc ha messo in evidenza che atorvastatina 80 mg ha ridotto l'incidenza di ictus ischemico (218/2.365, 9,2% versus 274/2.366, 11,6%, p = 0,01) e ha aumentato l'incidenza di ictus emorragico (55/2.365, 2,3% versus 33/2.366, 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 Pazienti Pediatrici di età 6-17 anni

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

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

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

Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote nei Pazienti Pediatrici di età 10-17 anni

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'atorvastatina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale; le massime concentrazioni plasmatiche (C_{max}) si raggiungono entro 1 - 2 ore. L'entità dell'assorbimento 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 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 il 98% e più.

Metabolismo

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

Escrezione

L'atorvastatina è eliminata principalmente nella bile dopo metabolismo epatico e/o extraepatico. Tuttavia, non sembra che il medicinale sia sottoposto a un significativo ricircolo enteroepatico. Nell'uomo, il tempo medio di dimezzamento (emivita) per l'eliminazione dell'atorvastatina plasmatica 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.

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

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.

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

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

Polimorfismo SLOCI1B1: 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 rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4). Il polimorfismo nel gene codificato OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) è associato all'esposizione di atorvastatina più alta di 2,4 volte (AUC) rispetto a individui senza la variante

genotipo (c.521TT). Un assorbimento geneticamente insufficiente di atorvastatina è anche possibile in questi pazienti. Non sono note le possibili conseguenze sull'efficacia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'atorvastatina è risultata negativa per il potenziale mutagenico e clastogenico in una batteria di 4 tests *in vitro* ed in un saggio *in vivo*. L'atorvastatina non è risultata cancerogena nei ratti, ma alte dosi nei topi (risultanti in 6-11 volte la AUC 0-24 h 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 possono avere effetti sullo sviluppo embrionale o sul feto. Nei ratti, conigli e cani, l'atorvastatina non ha mostrato effetti sulla fertilità e non si è dimostrata teratogena, tuttavia con dosi ritenute tossiche per le madri è stata osservata una tossicità fetale nei ratti e nei conigli. Nel ratto, lo sviluppo di prole è stato ritardato 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 rilevate nel latte. Non è noto se atorvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: Cellulosa microcristallina, Sodio carbonato anidro, Maltosio, Croscarmellosa sodica, Magnesio stearato.

Rivestimento della compressa: Ipromellosa, Idrossipropilcellulosa, Trietile citrato, Polisorbato 80, Titanio diossido.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astucci contenenti un blister in alluminio da 30 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Regulatech s.a.s.

Via Passo di Fargorida, 4

20148 Milano - Italia

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione: AIC n° 040910073 - "80 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in Blister

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Gennaio 2013

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO: 23 Gennaio 2013

Agenzia Italiana del Farmaco