

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcio triidrato).  
Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcio triidrato).  
Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcio triidrato).  
Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcio triidrato).

#### Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film di Atorvastatina Accord 10 mg contiene 23,38 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa rivestita con film di Atorvastatina Accord 20 mg contiene 46,76 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa rivestita con film di Atorvastatina Accord 40 mg contiene 93,52 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa rivestita con film di Atorvastatina Accord 80 mg contiene 187,04 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Atorvastatina Accord 10 mg compresse rivestite con film:

Compresse rivestite con film bianche-biancastre di forma rotonda, biconvesse, con diametro di circa 5,6 mm, marcate con "FU1" su un lato e lisce dall'altro lato.

Atorvastatina Accord 20 mg compresse rivestite con film:

Compresse rivestite con film bianche-biancastre di forma rotonda, biconvesse, con diametro di circa 7,1 mm, marcate con "FU2" su un lato e lisce dall'altro lato.

Atorvastatina Accord 40 mg compresse rivestite con film:

Compresse rivestite con film bianche-biancastre di forma rotonda, biconvesse, con diametro di circa 9,6 mm, marcate con "FU3" su un lato e lisce dall'altro lato.

Atorvastatina Accord 80 mg compresse rivestite con film:

Compresse rivestite con film bianche-biancastre di forma rotonda, biconvesse, con diametro di circa 12,1 mm, marcate con "FU4" su un lato e lisce dall'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Atorvastatina Accord 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 combinata (mista) (corrispondente ai Tipi IIa e IIb della classificazione di Fredrickson) quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche è inadeguata.

Atorvastatina Accord 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 adulti ad alto rischio per un primo evento cardiovascolare (vedere paragrafo 5.1), in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio.

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

### Posologia

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

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 combinata (mista)

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

#### Ipercolesterolemia familiare eterozigote

I pazienti devono iniziare con Atorvastatina Accord 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 combinato 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).

Il dosaggio 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.

#### Compromissione renale

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

#### Compromissione epatica

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

### Co-somministrazione con altri medicinali

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

### Anziani

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

### Popolazione pediatrica

#### Ipercolesterolemia

L'uso 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 con Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote, la dose iniziale raccomandata di atorvastatina è di 10 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). La dose può essere aumentata fino a 80 mg al giorno, in accordo alla risposta individuale e alla tollerabilità. Le dosi possono essere personalizzate in base all'obiettivo raccomandato della terapia. Gli aggiustamenti devono essere fatti ad intervalli di 4 o più settimane. La titolazione della dose fino a 80 mg al giorno è supportata dai dati degli studi negli adulti e dai limitati dati clinici dagli studi nei bambini con Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

I dati disponibili relativi alla sicurezza e l'efficacia, derivati dagli studi open-label, sono limitati nei bambini con Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote di età compresa tra 6 e 10 anni. L'atorvastatina non è indicata per il trattamento dei pazienti di età inferiore ai 10 anni. I dati al momento disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2 ma non possono essere fatte raccomandazioni sulla posologia.

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

### Modo di somministrazione

Atorvastatina Accord è per uso orale. Ogni dose giornaliera di atorvastatina viene somministrata in dose unica e la somministrazione può essere effettuata in qualsiasi momento della giornata, con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

Atorvastatina Accord è controindicato nei pazienti:

- con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- con malattia epatica in fase attiva o con inspiegabili persistenti aumenti delle transaminasi sieriche oltre 3 volte il limite normale superiore.
- trattati con antivirali antiepatite C glecaprevir/pibrentasvir.
- durante 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**

#### Effetti sul fegato

Devono essere effettuati test di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento e in seguito periodicamente.

I pazienti che presentano qualsiasi segno o sintomo indicativo di danno epatico devono essere sottoposti a test di 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 (ULN), si raccomanda la riduzione della dose o l'interruzione di Atorvastatina Accord (vedere paragrafo 4.8).

Atorvastatina Accord deve essere impiegato con cautela in pazienti che consumano abbondanti quantità di alcol e/o che hanno una storia di malattia epatica.

#### Prevenzione dell'ictus mediante riduzione aggressiva dei livelli di colesterolo (studio SPARCL)

Una analisi post-hoc dei sottotipi di ictus nei pazienti senza malattia coronarica (CHD) che avevano avuto un ictus o un attacco ischemico transitorio recente (TIA), ha evidenziato un'incidenza più elevata di ictus emorragico nei pazienti che avevano iniziato il trattamento con atorvastatina 80 mg rispetto al gruppo placebo. L'aumento del rischio è stato osservato in particolare nei pazienti con precedente ictus emorragico o infarto lacunare al momento dell'arruolamento nello studio. Per i pazienti con precedente ictus emorragico o infarto lacunare, il rapporto rischio/beneficio derivante dall'impiego di atorvastatina 80 mg è incerto e prima di iniziare il trattamento deve essere considerato attentamente il rischio potenziale di ictus emorragico (vedere paragrafo 5.1).

#### Effetti sulla muscolatura scheletrica

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

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

#### Prima del trattamento

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

- Compromissione renale
- Ipotiroidismo
- Storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari
- Precedente storia di tossicità muscolare associata all'impiego di una statina o di un fibrato
- Precedente storia di malattia epatica e/o quando vengono assunte considerevoli quantità di alcol
- Negli anziani (età > 70 anni) la necessità di effettuare queste misurazioni deve essere valutata in base alla presenza di altri fattori predisponenti alla rhabdomiolisi
- Situazioni in cui si verificano aumenti nei livelli plasmatici, come le interazioni (vedere paragrafo 4.5) e in gruppi specifici di pazienti incluse sottopopolazioni genetiche (vedere paragrafo 5.2).

In tali situazioni, il rischio del trattamento deve essere valutato in relazione al possibile beneficio e se ne raccomanda il monitoraggio clinico.

Se i livelli di CK sono significativamente elevati rispetto ai valori basali (> 5 volte il limite normale superiore) il trattamento non deve essere iniziato.

#### Misurazione della creatin chinasi

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

#### Durante il trattamento

- Ai pazienti deve essere chiesto di segnalare tempestivamente 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 CK. Se questi livelli risultano significativamente aumentati (> 5 volte il limite normale superiore), il trattamento deve essere interrotto.
- Se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani, anche se i livelli di CK sono  $\leq 5$  volte il limite normale superiore, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.
- Se i sintomi si risolvono e i livelli di CK si normalizzano, può essere presa in considerazione la possibilità di riavviare il trattamento con atorvastatina o con un'altra statina alla dose più bassa ed effettuare un accurato monitoraggio.
- L'atorvastatina deve essere interrotta se compaiono aumenti dei livelli di CK clinicamente significativi (> 10 volte il limite normale superiore) o se è diagnosticata o sospettata una rhabdomiolisi.

#### Trattamento concomitante con altri medicinali

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

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

L'atorvastatina non deve essere co-somministrata con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso di acido fusidico sistemico è considerato indispensabile, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati riportati casi di rhabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) nei pazienti trattati con acido fusidico e statine in associazione (vedere paragrafo 4.5). Il paziente deve essere avvisato di consultare immediatamente un medico se manifesta sintomi di debolezza muscolare, dolore o dolorabilità.

La terapia con statine può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali, qualora sia necessaria una terapia sistemica prolungata con acido fusidico, ad esempio, per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di atorvastatina e acido fusidico deve essere presa in considerazione esclusivamente caso per caso e sotto stretto controllo medico.

#### Pneumopatia interstiziale

Con alcune statine sono stati segnalati casi eccezionali di pneumopatia interstiziale, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). I sintomi che si manifestano possono comprendere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (affaticamento, calo ponderale e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato una pneumopatia interstiziale, la terapia con statine deve essere interrotta.

#### Diabete Mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine come classe aumentano il glucosio nel sangue e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare il diabete in futuro, possono produrre un livello di iperglicemia tale da rendere necessaria l'assistenza formale del paziente diabetico. Il rischio, tuttavia, viene

superato riducendo il rischio vascolare con le statine e pertanto non deve essere una ragione per interrompere il trattamento con le statine. I pazienti a rischio (glucosio a digiuno da 5,6 a 6,9 mmol/L, BMI>30 kg/m<sup>2</sup>, aumento dei trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia dal punto di vista clinico che biochimico in conformità alle linee guida nazionali.

#### Popolazione pediatrica

Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla crescita e lo sviluppo sessuale negli studi a 3 anni basati sulla valutazione della maturazione generale o dello sviluppo, sulla valutazione del Tanner Stage e sulla misura di altezza e peso (vedere paragrafo 4.8).

#### Eccipienti

##### **Atorvastatina Accord contiene lattosio.**

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

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

#### Effetti della co-somministrazione di altri medicinali sull'atorvastatina

L'atorvastatina viene metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato dei trasportatori epatici, del polipeptide organico trasportatore di anioni 1B1 (OATP1B1) e del trasportatore 1B3 (OATP1B3). I metaboliti dell'atorvastatina sono substrati di OATP1B1. L'atorvastatina è anche identificata come substrato della proteina di resistenza multifarmaco 1 (MDR1) e della proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP), che può limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare dell'atorvastatina (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione concomitante di medicinali inibitori del CYP3A4 o proteine di trasporto può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e un aumento del rischio di miopia. Il rischio potrebbe anche aumentare con la somministrazione concomitante di atorvastatina con altri medicinali che potrebbero indurre miopia, 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 (per es. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo alcuni antivirali utilizzati nel trattamento dell'HCV (ad es. elbasvir/grazoprevir) e gli inibitori delle proteasi dell'HIV, inclusi ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, ecc) se possibile, deve essere evitata. Nei casi in cui la co-somministrazione di questi medicinali con atorvastatina non possa essere evitata, devono essere prese in considerazione dosi iniziali e dosi massime più basse e si raccomanda un adeguato monitoraggio clinico di questi pazienti (vedere Tabella 1).

Inibitori moderati del CYP3A4 (per es. eritromicina, diltiazem, verapamil e fluconazolo) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (vedere Tabella 1). Un aumento del rischio di miopia è stato osservato con l'uso di eritromicina in combinazione con le statine. Non sono stati condotti studi di interazione 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 l'inizio della terapia o dopo aggiustamento della dose dell'inibitore.

#### Induttori del CYP3A4

La somministrazione concomitante di atorvastatina e induttori del citocromo P450 3A (ad es. efavirenz, rifampicina, erba di S. Giovanni) può determinare riduzioni variabili delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. A causa del duplice meccanismo di interazione della rifampicina (induzione del citocromo P450 3A e inibizione del trasportatore OATP1B1 a livello dell'epatocita), si raccomanda la somministrazione contemporanea di atorvastatina e rifampicina, in quanto una

somministrazione ritardata di atorvastatina dopo somministrazione di rifampicina è stata associata a una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. L'effetto della rifampicina sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti è tuttavia non nota e se la co-somministrazione non può essere evitata i pazienti devono essere attentamente monitorati per l'efficacia.

#### Inibitori del trasporto

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

#### Gemfibrozil/derivati dell'acido fibrico

L'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato a eventi correlati alla muscolatura inclusa rhabdomiolisi. Il rischio di tali eventi può aumentare in caso di somministrazione contemporanea di derivati dell'acido fibrico e atorvastatina. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, si deve usare la dose più bassa di atorvastatina per il raggiungimento dell'effetto terapeutico e i pazienti devono essere adeguatamente monitorati (vedere paragrafo 4.4).

#### Ezetimibe

L'uso di ezetimibe da solo è associato a eventi correlati alla muscolatura inclusa rhabdomiolisi. Il rischio di tali eventi può aumentare in caso di somministrazione contemporanea di ezetimibe e atorvastatina. Per questi pazienti si raccomanda un monitoraggio clinico appropriato.

#### Colestipolo

Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono risultate ridotte (rapporto della concentrazione di atorvastatina: 0,74) quando è stato somministrato colestipolo insieme a atorvastatina. Tuttavia, gli effetti sui lipidi sono risultati maggiori quando atorvastatina e colestipolo sono stati somministrati contemporaneamente rispetto a quando sono stati somministrati da soli.

#### Acido fusidico

Il rischio di miopatia inclusa la rhabdomiolisi può essere aumentato con la somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico con statine. Il meccanismo di questa interazione (farmacodinamico o farmacocinetico, o entrambi) è ancora sconosciuto. Sono stati riportati casi di rhabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) nei pazienti trattati con questa associazione.

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

#### Colchicina

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

#### Effetti di atorvastatina su medicinali somministrati contemporaneamente

##### Digossina

Quando sono state somministrate in concomitanza dosi multiple di digossina e atorvastatina 10 mg, le concentrazioni di digossina allo steady-state sono leggermente aumentate. I pazienti che assumono digossina devono essere controllati in maniera appropriata.

##### Contraccettivi orali

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

##### Warfarin

In uno studio clinico su pazienti in trattamento cronico con warfarin, la somministrazione concomitante di atorvastatina 80 mg al giorno ha causato una piccola diminuzione di circa 1,7 secondi nel tempo di protrombina durante i primi 4 giorni di assunzione, che è ritornato normale entro 15 giorni di trattamento con atorvastatina. Sebbene siano stati segnalati solo casi molto rari di interazioni con anticoagulante clinicamente significativi, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare la terapia con atorvastatina nei pazienti in trattamento con anticoagulanti cumarinici e abbastanza spesso nel corso della terapia, per assicurarsi che non vi siano alterazioni significative 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.

#### 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.

#### Interazioni

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

Co-somministrazione di medicinali e dosaggio	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Rapporto di AUC <sup>&amp;</sup>	Raccomandazioni cliniche <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 giorni (14 – 21 giorni)	40 mg giorno 1, 10 mg giorno 20	9,4	Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione con atorvastatina, non superare 10 mg di atorvastatina al giorno. Si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Telaprevir 750 mg ogni 8 ore, 10 giorni	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/giorno, dose stabile	10 mg OD per 28 giorni	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	20 mg OD per 4 giorni	5,9	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	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID da 5-7 giorni, aumenti fino a 400 mg BID all'8 giorno), 4-18 giorni, 30 min dopo la dose di atorvastatina	40 mg OD per 4 giorni	3,9	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	3,4	
Itraconazolo 200 mg OD, 4 giorni	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14	10 mg OD per 4 giorni	2,5	



giorni			
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 4 giorni	2,3	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 28 giorni	1,74	Nessuna raccomandazione specifica
Succo di pompelmo, 240 mL OD*	40 mg, SD	1,37	L'assunzione concomitante di grandi quantità di succo di pompelmo e atorvastatina non è raccomandato.
Diltiazem 240 mg OD, 28 giorni	40 mg, SD	1,51	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	1,33	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Amlodipina 10 mg, dose singola	80 mg, SD	1,18	Nessuna raccomandazione specifica
Cimetidina 300 mg QID, 2 settimane	10 mg OD per 2 settimane	1,00	Nessuna raccomandazione specifica
Colestipolo 10 g BID, 24settimane	40 mg OD per 8 settimane	0,74**	Nessuna raccomandazione specifica
Sospensioni antiacide di magnesio e idrossido di alluminio, 30 ml QID, 17 giorni	10 mg OD per 15 settimane	0,66	Nessuna raccomandazione specifica
Efavirenz 600 mg OD, 14 giorni	10 mg per 3 giorni	0,59	Nessuna raccomandazione specifica
Rifampina 600 mg OD, 7 giorni (co-somministrazione)	40 mg SD	1,12	Se la co-somministrazione non può essere evitata, si raccomanda la somministrazione concomitante di atorvastatina con rifampina con monitoraggio clinico.
Rifampina 600 mg OD, 5 giorni (dosi separate)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	40 mg SD	1,35	Si raccomanda la dose iniziale più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 giorni	40 mg SD	1,03	Si raccomanda la dose iniziale più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Boceprevir 800 mg TID, 7 giorni	40 mg SD	2,3	Si raccomanda la dose iniziale più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti. La dose di atorvastatina non deve superare la dose giornaliera di 20 mg durante co-somministrazione con boceprevir.
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 giorni	10 mg OD per 7 giorni	8,3	La co-somministrazione con prodotti contenenti glecaprevir o pibrentasvir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 giorni	10 mg SD	1,95	<u>La dose di atorvastatina non deve superare una dose giornaliera di 20 mg durante la co-somministrazione con prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir.</u>

\* Rappresenta il rapporto di trattamento (co-somministrazione medicinale più atorvastatina versus atorvastatina da sola).

# Vedere paragrafi 4.4 e 4.5 per significatività clinica.

\* Contiene una o più componenti che inibiscono il CYP3A4 e può 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 (atorvastatina e metaboliti) di inibitori attivi della HMG-CoA riducessi di 1,3 volte.  
 \*\* Rapporto basato sull'assunzione di un singolo campione 8-16 ore dopo la dose. OD = una volta al giorno; SD = dose singola; BID = due volte al giorno; TID = tre volte al giorno; QID = quattro volte al giorno.

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

Atorvastatina e posologia	Medicinali co-somministrati		
	Medicinale/Dose (mg)	Rapporto di AUC <sup>&amp;</sup>	Raccomandazioni cliniche
80 mg OD per 10 giorni	Digossina 0.25 mg OD, 20 giorni	1,15	I pazienti che assumono digossina devono essere adeguatamente monitorati.
40 mg OD per 22 giorni	Contraccettivi orali OD, 2 mesi - noretindrone 1 mg - etinilestradiolo 35 µg	1,28 1,19	Nessuna raccomandazione specifica
80 mg OD per 15 giorni	*Fenazone, 600 mg SD	1,03	Nessuna raccomandazione specifica
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 giorni	1,08	Nessuna raccomandazione specifica
10 mg, OD per 4 giorni	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 giorni	0,73	Nessuna raccomandazione specifica
10 mg OD per 4 giorni	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	0,99	Nessuna raccomandazione specifica

<sup>&</sup> Rappresenta il rapporto di trattamento (co-somministrazione del medicinale più atorvastatina versus atorvastatina da sola).

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile

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

##### Gravidanza

Atorvastatina Accord è controindicata durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). La sicurezza nella donna in gravidanza non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.3). Non sono stati effettuati studi clinici controllati con atorvastatina nelle donne in gravidanza. Sono state ricevute rare segnalazioni di anomalie congenite in seguito ad esposizione intrauterina agli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Il trattamento materno con atorvastatina può ridurre i livelli fetali di mevalonato, che è un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico, e di norma l'interruzione della terapia con medicinali ipolipemizzanti durante la gravidanza dovrebbe avere un impatto minimo sul rischio a lungo termine associato all'ipercolesterolemia primaria.

Per queste ragioni, Atorvastatina Accord non deve essere utilizzata nelle donne in gravidanza, nelle donne che cercano una gravidanza o che sospettino una gravidanza. Il trattamento con Atorvastatina Accord deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a quando non sia stato escluso lo stato di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

### Allattamento

Non è noto se l'atorvastatina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno umano. Nel ratto, le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono simili a quelle riscontrate nel latte (vedere paragrafo 5.3). A causa delle potenziali reazioni avverse gravi, le donne che assumono Atorvastatina Accord non devono allattare al seno i loro bambini (vedere paragrafo 4.3). L'atorvastatina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

### Fertilità

Negli studi sugli animali l'atorvastatina non ha indotto effetti sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

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

Atorvastatina Accord 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 un database di 16.066 pazienti trattati (8755 con atorvastatina vs 7311 con placebo) per un periodo medio di 53 settimane, il 5,2% dei pazienti trattati con atorvastatina ha interrotto il trattamento a causa di reazioni avverse rispetto al 4,0% dei pazienti trattati con placebo.

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

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

### Infezioni ed infestazioni

Comune: nasofaringite.

### 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, esantema della cute, prurito, alopecia.

Raro: edema angioneurotico, dermatite bollosa incluso 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 articolare, dolore alla schiena.

Non comune: dolore al collo, affaticamento muscolare.

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

Molto raro: sindrome simil lupoide.

Non nota: miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4).

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

Molto raro: ginecomastia.

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

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

#### Esami diagnostici

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

Non comune: test delle urine positivo ai leucociti.

Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, in pazienti trattati con atorvastatina sono stati segnalati aumenti delle transaminasi sieriche. Queste modifiche sono state di solito lievi e transitorie e non hanno richiesto la sospensione del trattamento. Aumenti clinicamente importanti (> 3 volte il limite normale superiore) delle transaminasi sieriche sono stati osservati nello 0,8% dei pazienti trattati con atorvastatina. Questi aumenti sono risultati dose-dipendenti e reversibili in tutti i pazienti.

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

#### Popolazione pediatrica

I pazienti pediatrici di età compresa tra i 10 e i 17 anni trattati con atorvastatina avevano un profilo di reazioni avverse generalmente simile a quello dei pazienti trattati con placebo, gli episodi avversi più comuni osservati in entrambi i gruppi sono stati infezioni, indipendentemente dalla valutazione di causalità. Non sono stati osservati effetti clinici significativi sulla crescita e sulla maturazione sessuale in uno studio a 3 anni basato sulla valutazione dello sviluppo e della maturazione generale, sulla valutazione dello stadio di Tanner e sulla misura di altezza e peso. Il profilo di sicurezza e tollerabilità nei pazienti pediatrici era simile al profilo di sicurezza noto di atorvastatina nei pazienti adulti.

Il database sulla sicurezza clinica include i dati di sicurezza relativi a 520 pazienti pediatriche trattate con atorvastatina, tra cui 7 pazienti di età inferiore ai 6 anni, 121 pazienti nel range di età 6-9 anni e 392 pazienti tra 10-17 anni. Sulla base dei dati disponibili la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini sono simili a quelli negli adulti.

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

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

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

5.

## **PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

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

L'atorvastatina abbassa il colesterolo plasmatico e le concentrazioni sieriche delle lipoproteine, inibendo la HMG-CoA reduttasi, e di conseguenza la biosintesi del colesterolo epatico, ed aumenta il numero di recettori epatici 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 medicinali ipolipemizzanti.

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

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

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

#### Ipercolesterolemia familiare omozigote

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

#### Aterosclerosi

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

I risultati dello studio sono stati ottenuti con la dose di 80 mg. Pertanto non possono essere estrapolati alla dose più bassa.

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 per quanto riguarda la prevenzione primaria e secondaria di eventi cardiovascolari 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 in uno studio randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo l'Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm(ASCOTT-LLA). 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  $\geq$  55anni, fumo, 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 antipertensiva (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 stato il seguente:

Evento	Riduzioni Rischio Relativo(%)	N. di Eventi (Atorvastatina vs Placebo)	Riduzione Rischio Assoluto <sup>1</sup> (%)	p-value
CHD fatale e MI non fatale	36%	100 vs 154	1,1%	0,0005
Eventi cardiovascolari totali e procedure di rivascularizzazione	20%	389 vs 483	1,9%	0,0008
Eventi coronarici totali	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

<sup>1</sup>Basata sulla differenza nei tassi grezzi 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 stato il seguente:



Evento	Riduzioni Rischio Relativo (%)	N. di Eventi (Atorvastatina vs Placebo)	Riduzione Rischio Assoluto <sup>1</sup> (%)	p-value
Eventi cardiovascolari maggiori (IMA fatale e non-fatale, IM silente, decesso da CHD acuta, angina instabile, CABG, PTCA, rivascolarizzazione, ictus)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
IM (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

<sup>1</sup>Basata sulla differenza nei tassi grezzi degli eventi chi si sono verificati nel periodo follow-up mediano di 3,9 anni.

IMA = infarto acuto del miocardio; CABG = intervento by-pass aortocoronarico;

CHD = coronaropatia; IM = infarto miocardico; PTCA = angioplastica coronarica transluminale percutanea.

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

#### Ictus ricorrente

Nel corso dello studio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), sono stati valutati gli effetti di atorvastatina 80 mg una volta al giorno o placebo sull'ictus in 4731 pazienti che avevano avuto ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA) nei 6 mesi precedenti e che non presentavano una storia di coronaropatia (CHD). Il 60% dei pazienti erano di sesso maschile di età compresa tra i 21 e 92anni (età media 63 anni) 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 (3,3mmol/L) durante il trattamento con placebo. Il follow-up mediano era di 4,9 anni.

Atorvastatina 80 mg ha ridotto il rischio dell'endpoint primario di ictus fatale o non fatale del 15% (HR 0,85; 95% IC, 0,72-1,00; p=0,05 o 0,84; 95% IC, 0,71-0,99; p=0,03 dopo aggiustamento dei fattori basali) rispetto a placebo. La mortalità da tutte le cause è stata del 9,1% (216/2365) per atorvastatina rispetto all'8,9%(211/2366) del placebo.

Un'analisi post-hoc ha messo in evidenza che atorvastatina 80 mg ha ridotto l'incidenza di ictus ischemico (218/2365, 9,2% versus 274/2366, 11,6%, p=0,01) e ha aumentato l'incidenza di ictus emorragico (55/2365, 2,3% versus 33/2366, 1,4%, p=0,02) rispetto a placebo.

- Il rischio di ictus emorragico è aumentato nei pazienti arruolati nello studio con precedente ictus emorragico (7/45 atorvastatina versus 2/48 placebo; HR 4,06; 95% IC, 0,84 – 19,57) e il rischio di ictus ischemico è simile per i due gruppi (3/45 atorvastatina versus 2/48 placebo; HR 1,64; 95% IC, 0,27–9,82).
- Il rischio di ictus emorragico è aumentato nei pazienti arruolati nello studio e con precedente infarto lacunare (20/708 atorvastatina versus 4/701 placebo; HR 4,99; 95% IC, 1,71-14,61), ma in questi pazienti si è anche ridotto il rischio di ictus ischemico (79/708 atorvastatina versus 102/701 placebo; HR 0,76; 95% IC, 0,57-1,02). È possibile che il rischio netto di ictus sia maggiore nei pazienti con precedente infarto lacunare che assumono atorvastatina 80 mg una volta al giorno.

La mortalità da tutte le cause è stata del 15,6% (7/45) per 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

##### *Ipcolesterolemia 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  $\geq 4$  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  $\geq 2$ .

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

I valori medi di colesterolo LDL, colesterolo totale, colesterolo VLDL e apolipoproteina B si sono ridotti alla 2a settimana in tutti i soggetti. Nei soggetti nei quali la dose è stata raddoppiata sono state osservate ulteriori riduzioni già all'inizio della 2a 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 8a settimana, la variazione percentuale rispetto al basale per il colesterolo LDL e per il colesterolo totale è stata in media rispettivamente del 40% e del 30% per tutto l'intervallo di esposizione al farmaco.

In un secondo studio in aperto, a braccio singolo, sono stati arruolati 271 bambini HeFH di sesso maschile e femminile di età compresa tra 6 e 15 anni e sono stati trattati con atorvastatina per un periodo di tre anni. Inclusione nello studio richiedeva la presenza di comprovato HeFH e un livello di LDL-C al basale  $\geq 4$  mmol/L (circa 152 mg/dL). Lo studio includeva 139 bambini allo stadio di sviluppo di Tanner 1 (generalmente nel range di età compreso tra 6-10 anni). La dose di atorvastatina (una volta al giorno) è stata inizialmente di 5 mg (compressa masticabile) nei bambini con meno di 10 anni di età. Bambini con età uguale o superiore ai 10 anni avevano iniziato con 10 mg di atorvastatina (una volta al giorno). Dosaggi più alti dovevano essere aumentati gradualmente per tutti i bambini fino al raggiungimento dell'obiettivo del LDL-C  $< 3,35$  mmol/L. la dose media pesata per i bambini da 6 a 9 anni era 19,6 mg e la dose media pesata per i bambini di età uguale o superiore ai 10 anni era 23,9 mg.

Il valore medio al basale (+/- DS) di LDL-C era 6,12 (1,26) mmol/L che corrisponde approssimativamente a 233 (48) mg/dL. Per i risultati finali vedere la Tabella 3 di seguito.

I dati dimostravano che non c'era nessun effetto farmacologico su alcuni parametri relativi alla crescita e allo sviluppo (cioè, altezza, peso, IMC, stadio di Tanner, Valutazione di investigazione della Maturazione e dello Sviluppo complessivo) in soggetti pediatrici ed adolescenti con HeFH che hanno ricevuto un trattamento a base di atorvastatina durante uno studio di 3 anni. Non c'era stata nessuna Investigazione-valutazione farmacologica osservata nell'altezza, peso, IMC per età o per genere sessuale per visita.

**TABELLA 3 Effetti nell'abbassamento dei lipidi di Atorvastatina in Ragazzi e Ragazze Adolescenti con Ipercolesterolemia familiare eterozigote (mmol/L)**

Timepoint	N	TC (S.D.)	LDL-C (D.S.)	HDL-C (D.S.)	TG (D.S.)	Apo B (D.S.)#
Basale	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
Mese 30	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
Mese 36/ET	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***

TC= colesterolo totale; LDL-C = lipoproteina colesterolo a bassa densità-C; HDL-C = lipoproteina colesterolo ad alta densità-C; TG = trigliceridi; Apo B = apolipoproteina B; "Mese 36/ET" include i dati della visita finale per i soggetti che hanno concluso la partecipazione prima del timepoint dei 36 mesi schedulati così come i dati dei 36 mesi completi per i soggetti che concludono la partecipazione a 36 mesi; "\*" = N Mese 30 per questo parametro era 207; "\*\*" = N Basale per questo parametro era 270; "\*\*\*" = N Mese 36/ET per questo parametro era 243; "#" = g/L per Apo B.

### 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 in 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 26a 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 aumenta in proporzione alla dose di atorvastatina. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità delle compresse rivestite con film è pari al 95% - 99% rispetto alla soluzione orale di atorvastatina. La biodisponibilità assoluta dell'atorvastatina è circa il 12% e la disponibilità sistemica dell'attività inibente la HMG-CoA 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 in percentuale  $\geq 98\%$ .

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

L'atorvastatina è un substrato dei trasportatori epatici, del polipeptide organico trasportatore di anioni 1B1 (OATP1B1) e del trasportatore 1B3 (OATP1B3). I metaboliti dell'atorvastatina sono substrati di OATP1B1. L'atorvastatina è anche identificata come substrato dei trasportatori di efflusso proteina di

resistenza multifarmaco 1 (MDR1) e proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP), che può limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare dell'atorvastatina.

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

#### Popolazioni speciali

##### Anziani

Le concentrazioni plasmatiche dell'atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi nell'anziano sano sono più elevate di quelle del giovane adulto, mentre gli effetti sui lipidi sono paragonabili a quelli osservati in popolazioni di pazienti più giovani.

##### Popolazione pediatrica

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

##### Sesso di appartenenza

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

##### Compromissione renale

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

##### Compromissione epatica

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

##### Polimorfismo SLC1B1

L'assorbimento epatico di tutti gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, inclusa l'atorvastatina, coinvolgono il trasportatore OATP1B1. Nei pazienti con polimorfismo SLC1B1 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 (SLC1B1 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 possibili conseguenze sull'efficacia.

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

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

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

Calcio carbonato  
Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Idrossipropilcellulosa  
Polisorbato 80  
Magnesio stearato

#### Film di rivestimento

Ipromellosa 2910, macrogol 8000, titanio diossido (E171) e talco

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

36 mesi

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25° C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister OPA/Alu/PVC-Alu contenente 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse rivestite con film.

Confezioni ospedaliere contenenti 50, 84, 100, 200 (10 x 20) o 500 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center,  
Moll de Barcelona,  
s/n, Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,

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

044963015 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 4 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963027 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963039 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963041- "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963054 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963066 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963078 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963080 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963092 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963104 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963116 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963128 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963130 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE INBLISTEROPA/  
AL/PVC/AL  
044963142 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963155 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN  
BLISTEROPA/AL/PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA  
044963167 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 84 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA  
044963179 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA  
044963181 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA  
044963193 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 500 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA  
44963205 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 4 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963217 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963229 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963231 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963243 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963256 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963268 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL

044963270 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963282 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963294 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963306 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963318 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963320 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963332 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963344 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA  
044963357 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA  
044963369 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA  
044963371- "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA  
044963383 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 500 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA  
044963395 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 4 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963407 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963419 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963421- "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963433 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963445 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963458 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963460 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963472 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963484 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963496 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963508 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963510 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963522 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963534 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA  
044963546 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA



044963559 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA  
044963561- "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA  
044963573 - "40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 500 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA  
044963585 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 4 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963597 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963609 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963611 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963623 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963635 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963647 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963650 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963662 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963674 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963686 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963698 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963700 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE  
INBLISTEROPA/AL/PVC/AL  
044963712 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL  
044963724 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA  
044963736 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA  
044963748 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE  
INBLISTEROPA/AL/PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA  
044963751 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA  
044963763 - "80 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 500 COMPRESSE INBLISTER  
OPA/AL/PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA

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

Data della prima autorizzazione: 20 Marzo 2018

Data del rinnovo più recente:

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

|