

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Atoris 40 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 40 mg, sub formă de atorvastatină calcică 41,44 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 189,528 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, ușor convexe, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie

Atoris este indicat ca adjuvant al dietei pentru scăderea valorilor crescute ale colesterolului (total-C) LDL colesterolului (LDL-C), apolipoproteinei B și trigliceridelor la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani sau peste, cu hipercolesterolemie primară, inclusiv hipercolesterolemia familială (variante heterozigotă) sau hipercolesterolemie combinată (mixtă) (corespunzătoare tipurilor IIa și IIb conform clasificării Fredrickson) când răspunsul la dietă și la alte măsuri non-farmacologice nu este adecvat.

Atoris este, de asemenea, indicat pentru scăderea colesterolului total și LDL-colesterolului la adulții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, ca adjuvant al altor tratamente hipolipemice (de exemplu, afereza-LDL) sau în cazul în care astfel de tratamente nu sunt disponibile.

Prevenția bolilor cardiovasculare

Prevenția evenimentelor cardiovasculare la pacienții adulți la care se estimează că au un risc mare pentru un prim eveniment cardiovascular (vezi pct. 5.1), ca adjuvant pentru corectarea altor factori de risc.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pacientul trebuie să urmeze o dietă hipocolesterolemizantă standard înainte de a începe tratamentul cu Atoris și trebuie să continue această dietă în timpul tratamentului cu Atoris.

Doza trebuie individualizată corespunzător valorilor inițiale ale LDL-colesterolului, obiectivului terapiei, răspunsului terapeutic al pacientului.

Doza inițială uzuală este 10 mg o dată pe zi. Ajustarea dozei trebuie efectuată la intervale de 4 săptămâni sau mai mult. Doza maximă este 80 mg o dată pe zi.

Hipercolesterolemie primară și hiperlipidemie combinată (mixtă)

Majoritatea pacienților răspund bine la administrarea Atoris 10 mg o dată pe zi. Răspunsul terapeutic este evident în următoarele 2 săptămâni, iar răspunsul terapeutic maxim se obține, de obicei, în 4 săptămâni. Răspunsul se menține pe perioada tratamentului cronic.

Hipercolesterolemie familială heterozigotă

Tratamentul trebuie inițiat cu Atoris 10 mg pe zi. Dozele trebuie individualizate și ajustate la fiecare 4 săptămâni, până la doza de 40 mg atorvastatină pe zi. Ulterior, aceeași doză poate fi crescută până la maxim 80 mg pe zi sau se poate asocia cu rășină fixatoare de acizi biliari cu atorvastatină 40 mg o dată pe zi.

Hipercolesterolemie familială homozigotă

Datele disponibile sunt limitate (vezi pct. 5.1).

Doza de atorvastatină la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă este de 10 până la 80 mg pe zi (vezi pct. 5.1). La acești pacienți, atorvastatina trebuie utilizată ca adjuvant la alte tratamente hipolipemiente (de exemplu, afereza LDL) sau în cazul în care astfel de tratamente nu sunt disponibile.

Prevenția bolilor ardiovasculare

În studiile de prevenție primară, doza administrată a fost de 10 mg pe zi. Pentru a obține valori ale LDL-colesterolului conform ghidurilor clinice curente, pot fi necesare doze mai mari.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Atoris trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct.4.4 și 5.2).

Atoris este contraindicat la pacienții cu o afecțiune hepatică activă (vezi pct. 4.3).

Utilizare la vârstnici

Eficacitatea și siguranța la pacienții cu vârsta mai mare de 70 de ani, care utilizează dozele recomandate, sunt similare cu cele întâlnite la populația generală.

Utilizarea la copii și adolescenți

Hipercolesterolemie

Utilizarea la copii și adolescenți trebuie efectuată de către medicii cu experiență în tratamentul hiperlipidemiei la pacienții pediatrici, iar pacienții trebuie reevaluați periodic pentru a determina progresele terapiei.

Pentru pacienții cu hipercolesterolemie familială heterozigotă cu vârsta de peste 10 ani, doza inițială recomandată de atorvastatină este de 10 mg pe zi (vezi pct. 5.1). Doza poate fi crescută la 80 mg pe zi, în funcție de răspuns și tolerabilitate. Dozele trebuie individualizate în conformitate cu obiectivul recomandat al terapiei. Ajustările trebuie făcute la intervale de 4 săptămâni sau mai mult. Titrarea dozei până la 80 mg pe zi este susținută de datele studiului la adulți și de datele clinice limitate din studiile efectuate la copii cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Există date limitate de siguranță și eficacitate disponibile

la copii cu hipercolesterolemie familială heterozigotă cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani, derivată din studii deschise. Atorvastatina nu este indicată în tratamentul pacienților cu vârsta sub 10 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise în pct. 4.8, 5.1 și 5.2 dar nu se poate face nicio recomandare cu privire la o posologie.

Pentru această categorie de pacienți, pot fi mai adecvate alte forme farmaceutice/concentrații ale medicamentului.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

La pacienții cărora li se administrează agenți antivirali elbasvir / grazoprevir împotriva hepatitei cu virus C sau letermovir pentru profilaxia infecției cu citomegalovirus concomitent cu atorvastatină, doza de atorvastatină nu trebuie să depășească 20 mg / zi (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Utilizarea atorvastatinei nu este recomandată la pacienții care iau letermovir administrat concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Mod de administrare

Atoris se administrează pe cale orală. Fiecare doză zilnică de atorvastatină se administrează în doză unică și poate fi luată în orice moment al zilei, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Atoris este contraindicat la pacienții:

- cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții acestui medicament enumerați la pct 6.1.
- cu afecțiuni hepatice active sau cu creșteri persistente neexplicabile ale transaminazelor serice, care depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN).
- în timpul sarcinii, în timpul alăptării precum și la femeile aflate la vârsta fertilă și care nu utilizează metode adecvate de contracepție (vezi pct. 4.6), tratați cu antiviralele glecaprevir/pibrentasvir împotriva hepatitei cu virus C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte hepatice

Înainte de inițierea tratamentului și apoi periodic pe durata tratamentului, trebuie efectuate teste ale funcției hepatice. La pacienții la care în timpul tratamentului se constată semne sau simptome sugestive ale unei afecțiuni hepatice, trebuie testată funcția hepatică. Pacienții la care se observă o creștere a valorii(lor) transaminazelor trebuie monitorizați până la revenirea la valoarea(le) normală(e). În cazul creșterii valorilor transaminazelor de peste 3 față de limita superioară a valorilor normale (LSVN), se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Atoris (vezi pct. 4.8).

Atoris trebuie administrat cu precauție la pacienții care consumă cantități importante de alcool etilic și/sau la cei cu afecțiuni hepatice în antecedente.

Prevenirea accidentelor vasculare cerebrale prin reducerea semnificativă a valorilor colesterolului (SPARCL)

Într-un studiu retrospectiv, referitor la accidente vasculare cerebrale la pacienții fără boală coronariană (BC), care au prezentat recent un accident vascular cerebral sau un accident vascular ischemic tranzitoriu (AVIT), s-a observat o incidență mai mare a accidentelor vasculare cerebrale hemoragice la pacienții în tratament cu atorvastatină 80 mg, comparativ cu pacienții cu placebo. Creșterea riscului a fost mai mare la pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral hemoragic sau cu un infarct lacunar cerebral. La pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral hemoragic sau cu un infarct lacunar cerebral, raportul risc/beneficiu în cazul tratamentului cu atorvastatină 80 mg nu este stabilit; de aceea, înainte de inițierea tratamentului, trebuie luat în considerare riscul potențial al accidentului vascular cerebral hemoragic (vezi pct. 5.1).

Efecte asupra musculaturii scheletice

Atorvastatina, similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, poate afecta rareori musculatura scheletică și determina mialgie, miozită și miopatie, care pot evolua către rabdomioliză, o afecțiune care poate pune viața în pericol, caracterizată prin creșteri marcate ale valorilor creatinkinazei (CK) (> 10 ori limita superioară a valorilor normale), mioglobinemie și mioglobinurie care pot duce la insuficiență renală.

În câteva cazuri, s-a raportat că statinele induc de novo sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistentă (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu Atoris trebuie întrerupt în cazul agravării simptomelor. Au fost raportate recurențe când a fost (re)administrată aceeași statină sau una diferită

Înainte de tratament

Atorvastatina trebuie recomandată cu precauție pacienților cu factori predispozanți pentru rabdomioliză. Concentrația de CK trebuie determinată înaintea inițierii tratamentului cu statine în următoarele situații:

- Insuficiență renală
- Hipotiroidism
- Antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare
- Antecedente de toxicitate musculară indusă de o statină sau de un fibrat
- Antecedente de afecțiuni hepatice și/sau în cazul în care se consumă cantități importante de alcool etilic
- La persoanele vârstnice (cu vârsta peste 70 de ani), necesitatea acestei determinări trebuie luată în considerare în funcție de prezența altor factori predispozanți pentru rabdomioliză
- Situații în care pot apărea creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatice, cum sunt interacțiuni cu alte medicamente sau alte forme de interacțiune (vezi pt. 4.5) și grupe speciale de pacienți, incluzând subgrupuri genetice (vezi pct. 5.2).

În aceste situații, trebuie evaluate riscurile posibile ale tratamentului față de beneficiile urmărite, recomandându-se monitorizarea clinică a pacienților. Dacă valorile inițiale ale CK sunt semnificativ crescute (>5 ori LSVN), tratamentul nu trebuie inițiat.

Determinarea creatinkinazei

Creatinkinaza (CK) nu trebuie determinată după un efort fizic intens sau în prezența oricărei alte cauze posibile de creștere a CK, deoarece interpretarea rezultatelor este dificilă. În cazul în care concentrația de CK este semnificativ mai mare decât valorile normale (>5 ori LSVN), determinarea trebuie repetată după 5-7 zile, pentru confirmarea rezultatelor.

În timpul tratamentului

- Pacienții trebuie rugați să semnaleze imediat durerile musculare, crampele sau senzația de slăbiciune musculară, mai ales dacă aceste simptome sunt însoțite de afectarea stării generale sau febră.
- Dacă aceste simptome apar în timpul tratamentului cu atorvastatină, trebuie determinate valorile CK. Dacă aceste valori sunt semnificativ crescute (>5 ori LSVN), tratamentul trebuie întrerupt.
- Dacă simptomele musculare sunt severe și determină disconfort zilnic, chiar dacă valorile CK sunt crescute $\leq 5 \times$ LSVN, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului. Dacă simptomele dispar și valorile CK revin la normal, poate fi luată în considerare reluarea tratamentului cu atorvastatină sau inițierea unui tratament alternativ cu o altă statină, cu utilizarea dozelor minime și monitorizarea atentă a pacientului.
- Tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt în cazul creșterii clinic semnificative a concentrației CK (>10 x LSVN) sau dacă se suspectează sau se confirmă rabdomioliza.

Tratament concomitent cu alte medicamente

Riscul de rabdomioliză este crescut atunci când atorvastatina se administrează concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică a atorvastatinei, cum ar fi inhibitori potenți ai CYP3A4 sau proteinele de transport (de exemplu ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir și inhibitori ai proteazei HIV, inclusiv ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir / ritonavir etc.) Riscul de miopatie poate fi, de asemenea, crescut cu utilizarea concomitentă de gemfibrozil și alți derivați ai acidului fibric, antivirale pentru tratamentul hepatitei cu virus C (VHC) (de exemplu boceprevir, telaprevir, elbasvir / grazoprevir), ledipasvir/sofosbuvir, eritromicină, niacină sau ezetimibă. Dacă este posibil, trebuie luate în considerare terapii alternative (care nu interacționează) în locul acestor medicamente.

Au fost raportate cazuri foarte rare de miopatie necrotică mediată imun (MNMI) în timpul sau după tratamentul cu unele statine. MNMI este caracterizată clinic prin slăbiciune musculară proximală persistentă și creșterea creatinkinazei serice, care persista în ciuda întreruperii tratamentului cu statine.

În cazul în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu atorvastatina este necesară, trebuie evaluat cu atenție raportul risc/beneficiu. La pacienții în tratament cu medicamente care cresc concentrația plasmatică a atorvastatinei, se recomandă o doză maximă mai scăzută de atorvastatină. În plus, în cazul utilizării inhibitorilor potenți ai CYP3A4, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică de atorvastatină și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți (vezi pct. 4.5).

Atoris nu trebuie administrat concomitent cu forme farmaceutice sistemice ce conțin acid fusidic, de asemenea timp de 7 zile după sistarea acestora. La pacienții la care administrarea sistemică a acidului fusidic este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie suspendat pe durata tratamentului cu acid fusidic. Există raportări de rabdomioliză (inclusiv cazuri letale) la pacienții care au administrat acid fusidic în asociere cu statine (vezi. Pct. 4.5). Pacienții trebuie sfătuiți să solicite consultarea medicului imediat dacă prezintă oricare simptome de slăbiciune musculară, durere sau sensibilitate crescută.

Terapia cu statine poate fi reluată peste 7 zile după administrarea ultimei doze de acid fusidic.

În cazuri excepționale, când este necesară administrarea sistemică îndelungată a acidului fusidic, de exemplu, pentru tratamentul infecțiilor severe, terapia combinată cu Atoris și acid fusidic trebuie luată în considerare de la caz la caz și doar sub monitorizare medicală îndeaproape.

Pneumonie interstițială

În timpul utilizării unor statine, în special în tratamentul de lungă durată, au fost raportate cazuri excepțional de rare de pneumonie interstițială (vezi pct. 4.8). Simptomele prezentate pot include dispnee, tuse neproductivă și alterarea stării generale (fatigabilitate, pierderea greutății corporale și hipertermie). Dacă se suspectează că un pacient a dezvoltat o pneumonie interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Diabet zaharat

Unele dovezi clinice sugerează, că statinele posedă un efect de clasă de creștere a glicemiei și, la unii pacienți, un risc crescut de dezvoltare a diabetului zaharat în viitor; pot determina un nivel al hiperglicemiei care să necesite tratament ca și în cazul diabetului zaharat confirmat. Cu toate acestea, acest risc este contrabalansat de reducerea riscului de afecțiuni vasculare prin utilizarea de statine și, în consecință, nu trebuie să constituie un motiv pentru oprirea tratamentului cu statine. Pacienții cu factori de risc (glicemia în condiții de repaus alimentar 5,6-6,9 mmol/l, IMC>30 kg/m²,

hipertrigliceridemie, hipertensiune arterială) trebuie să fie monitorizați atât clinic, cât și biochimic, conform ghidurilor de la nivel național.

Utilizarea la copii și adolescenți

Nu a fost observat niciun efect semnificativ clinic asupra creșterii și maturizării sexuale într-un studiu de 3 ani bazat pe evaluarea maturizării și dezvoltării generale, evaluarea stadiului Tanner și măsurarea înălțimii și greutatei (vezi pct. 4.8).

Lactoză

Atoris conține lactoză.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză, adică în esență „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra atorvastatinei

Atorvastatina este metabolizată de citocromul P450 3A4 (CYP3A4) și este substrat al proteinelor hepatice de transport, i, polipeptidului de transport al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și transportorului 1B3 (OATP1B3).

Metaboliții atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1.

Atorvastatina este de asemenea identificată ca substrat al proteinei 1 asociată rezistenței plurimedimentoase (MDR1) și al proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă de medicamente care inhibă CYP3A4 sau proteinele de transport, poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de atorvastatină și creșterea riscului de miopatie. De asemenea, riscul poate crește și la administrarea concomitentă de atorvastatină cu alte medicamente cu potențial de inducere a miopatiei, cum sunt derivatele acidului fibric și ezetimib (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Inhibitori ai CYP3A4

S-a demonstrat, că inhibitorii potenți ai CYP3A4 determină creșterea concentrațiilor atorvastatinei (vezi tabelul 1 și informațiile specifice de mai jos). Dacă este posibil, administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol unele antivirale utilizate pentru tratamentul VHC (de exemplu elbasvir/grazoprevir) și inhibitorii proteazei HIV, incluzând ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) trebuie evitată. În cazurile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu atorvastatină nu poate fi evitată, trebuie luate în considerare administrarea unor doze inițiale și doze maxime de atorvastatină mai scăzute și monitorizarea clinică adecvată a pacientului (vezi tabelul 1).

Inhibitorii moderați ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicină, diltiazem, verapamil și fluconazol) pot determina creșterea concentrației plasmatice a atorvastatinei (vezi tabelul 1). În cazul utilizării concomitente a eritromicinei cu statine a fost observată creșterea riscului de miopatie. Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă pentru amiodaronă sau verapamil și atorvastatină. Se știe că atât amiodarona, cât și verapamilul inhibă activitatea CYP3A4, iar administrarea concomitentă de atorvastatină poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei. De aceea, trebuie luată în considerare scăderea dozei maxime de atorvastatină și monitorizarea clinică adecvată

a pacientului, în cazul utilizării concomitente cu inhibitori moderați ai CYP3A4. După inițierea terapiei sau după ajustarea dozei inhibitorului enzimatic se recomandă monitorizare clinică adecvată.

Inductori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă de atorvastatină și inductori ai enzimelor citocromului P450 3A (de exemplu, efavirenz, rifampicină, sunătoare) poate determina reducerea variabilă a concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei. Din cauza mecanismului dual de interacțiune al rifampicinei (inducerea enzimelor citocromului P450 3A și inhibarea transportului captării hepatocitare OATP1B1), administrarea concomitentă de atorvastatină și rifampicină nu este contraindicată, deoarece amânarea administrării de atorvastatină după utilizarea rifampicinei a fost asociată cu o reducere semnificativă a concentrațiilor plasmatice de atorvastatină. Efectul rifampicinei asupra concentrației atorvastatinei la nivel hepatocitar este, totuși, necunoscut și, dacă administrarea concomitentă este necesară, pacienții trebuie monitorizați cu atenție.

Inhibitori de transport

Inhibitorii proteinelor de transport pot determina creșterea expunerii sistemice la atorvastatină. Ciclosporina și letermovirul sunt ambii inhibitori ai transportatorilor implicați în eliminarea atorvastatinei, adică OATP1B1/1B3, P-gp și BCRP care conduc la o creștere a concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei (vezi tabelul 1).

Efectul inhibării transportorilor hepatocitari de captare asupra expunerii la atorvastatină în hepatocite este necunoscut.

Dacă administrarea concomitentă este necesară, se recomandă reducerea dozei și monitorizarea pacienților (vezi tabelul 1).

Nu se recomandă utilizarea atorvastatinei la pacienții care iau letermovir administrat concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Gemfibrozil/derivații de acid fibric

Utilizarea în monoterapie a fibratilor este asociată ocazional cu evenimente adverse musculare, incluzând rabdomioliză. Riscul acestor evenimente poate crește la utilizarea concomitentă a derivaților acidului fibric cu atorvastatină. Dacă administrarea concomitentă este necesară, trebuie utilizată doza minimă eficientă de atorvastatină, iar pacienții trebuie monitorizați adecvat (vezi pct. 4.4).

Ezetimib

Utilizarea în monoterapie a ezetimibului este asociată cu evenimente adverse musculare, incluzând rabdomioliză. Riscul acestor evenimente poate crește la utilizarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină. Se recomandă monitorizarea adecvată a pacienților.

Colestipol

Concentrațiile plasmatice de atorvastatină și ale metaboliților săi activi au fost mai scăzute (raportul concentrației de atorvastatină: 0,74))) când colestipolul a fost administrat concomitent cu atorvastatină. Cu toate acestea, efectele hipolipidemiante au fost mai mari când atorvastatina a fost administrată concomitent cu colestipol, decât când aceste medicamente au fost administrate în monoterapie.

Acid fusidic

Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă pentru acid fusidic și atorvastatină. Similar altor statine, după punerea pe piață a medicamentului, în cazul utilizării concomitente de atorvastatină cu acid fusidic au fost raportate reacții adverse musculare, incluzând rabdomioliză. Mecanismul acestei interacțiuni este necunoscut. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție și se poate lua în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu atorvastatină.

Colchicină

Cu toate că nu au fost realizate studii referitoare la interacțiunea dintre atorvastatină și colchicină, după administrarea concomitentă de atorvastatină și colchicină au fost raportate cazuri de miopatie; astfel prescrierea atorvastatinei împreună cu colchicina trebuie făcută cu precauție.

Efectul atorvastatinei asupra altor medicamente

Digoxină

În cazul administrării dozelor repetate de digoxină și atorvastatină 10 mg, valoarea concentrației plasmatice al digoxinei la starea de echilibru a crescut ușor. Pacienții care fac tratament cu digoxină trebuie monitorizați în mod adecvat.

Contraceptive orale

Administrarea concomitentă de atorvastatină și contraceptive orale a determinat creșterea concentrației de noretindronă și etinilestradiol.

Warfarină

Într-un studiu clinic efectuat la pacienți care urmează tratament cronic cu warfarină, administrarea concomitentă de atorvastatină 80 mg pe zi a determinat o scădere minoră, de aproximativ 1,7 secunde a timpului de protrombină în perioada primelor 4 zile de tratament, după care acesta a revenit la normal, după 15 zile de tratament cu atorvastatină. Cu toate că interacțiunile semnificative clinic au fost raportate numai în foarte rare cazuri la pacienții tratați cu anticoagulante, timpul de protrombină trebuie determinat înaintea inițierii tratamentului cu atorvastatină și suficient de frecvent în timpul perioadei inițiale a tratamentului, pentru a preveni apariția tulburărilor semnificative ale acestuia. După stabilizarea timpului de protrombină, ulterior, acesta poate fi monitorizat la intervalele recomandate de obicei pentru pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice. Dacă doza de atorvastatină este modificată sau tratamentul întrerupt, trebuie aplicată aceeași procedură. Tratamentul cu atorvastatină nu a fost asociat cu sângerări sau modificări ale timpului de protrombină la pacienții care nu utilizează anticoagulante.

Tabelul 1: Efectul unor medicamente asupra farmacocineticii atorvastatinei

Medicamentul administrat concomitent și regimul de dozare	Atorvastatină		
	Doză (mg)	Raport de ASC^{&}	Recomandare clinică[#]
Glecaprevir 400 mg o dată pe zi / Pibrentasvir 120 mg o dată pe zi , 7 zile	10 mg o dată pe zi , 7 zile	8,3	Administrarea concomitentă cu produse care conțin glecaprevir sau pibrentasvir este contraindicată (vezi pct. 4.3
Tipranavir 500 mg x 2 pe zi, Ritonavir 200 mg x 2 pe zi, 8 zile (ziua 14 până la 21)	40 mg în ziua 1, 10 mg în ziua 20	9,4	Dacă administrarea concomitentă de atorvastatină este necesară, nu se va depăși doza de 10 mg atorvastatină pe zi. Se recomandă monitorizarea clinică a pacienților.

Telaprevir 750 mg fiecare 8 ore, 10 zile	20 mg doză unică	7,9	
Ciclosporină 5,2 mg/kg/zi, doză stabilă	10 mg o dată pe zi 28 zile	8,7	
Lopinavir 400 mg x 2 pe zi/ Ritonavir 100 mg x 2 pe zi, 14 zile	20 mg o data pe zi timp de 4 zile	5,9	Dacă administrarea concomitentă de atorvastatină este necesară, se recomandă doze de întreținere mai mici. La doze de atorvastatină peste 20 mg, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Claritromcină 500 mg x 2 pe zi, 9 zile	80 mg o data pe zi timp de 8 zile	4,45	
Saquinavir 400 mg x 2 pe zi/ Ritonavir 300 mg x 2 pe zi din ziua 5-7, creștere a dozei la 400 mg x 2 pe zi în ziua a 8-a), zile 4-18, 30 minute după administrarea atorvastatinei	40 mg o data pe zi timp de 4 zile	3,9	
Darunavir 300 mg x 2 pe zi/ Ritonavir 100 mg x 2 pe zi, 9 zile	10 mg o data pe zi timp de 4 zile	3,4	Dacă administrarea concomitentă de atorvastatină este necesară, se recomandă doze de întreținere mai mici de atorvastatină. La doze de atorvastatină de peste 40 mg, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Itraconazol 200 mg pe zi, 4 zile	40 mg doză unică	3,3	
Fosamprenavir 700 mg x 2 ori pe zi/ Ritonavir 100 mg x 2 pe zi, 14 zile	10 mg o data pe zi timp de 4 zile	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg x 2 pe zi, 14 zile	10 mg o data pe zi timp de 4 zile	2,3	Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg în timpul administrării concomitente cu produse care conțin elbasvir sau grazoprevir.
Elbasvir 50 mg o data pe zi/ Grazoprevir 200 mg o data pe zi timp de 13 zile	10 mg doză unică	1.95	
Letemovir 480 mg o data pe zi, 10 zile	20 mg doză unică	3.29	Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg în timpul administrării concomitente cu produse care
Nelfinavir 1250 mg x 2ori pe zi, 14 zile	10 mg o data pe zi timp de 28 zile	1,74	Fără recomandări specifice.

Suc de grapefrut 240 ml pe zi*	40 mg, doză unică	1.37	În timpul tratamentului cu atorvastatină, nu se recomandă ingestia concomitentă a unor cantități mari de suc de grapefrut.
Diltiazem 240 mg pe zi, 28 zile	40 mg, doză unică	1.51	După inițierea tratamentului sau la ajustarea dozelor de diltiazem, se recomandă monitorizare clinică adecvată a pacienților.
Eritromicină 500 mg x 4 pe zi, 7 zile	10 mg, doză unică	1.33 [^]	Doză maximă mai mică și monitorizare clinică a pacienților.
Amlodipină 10 mg, doză unică	80 mg, doză unică	18	Fără recomandări specifice.
Cimetidină 300 mg x 4 pe zi, 2 săptămâni	10 mg o dată pe zi timp de 4	1.00	Fără recomandări specifice.
Colestipol 10g 2 ori pe zi, 24 săptămâni	40 mg o dată pe zi timp de 8 săptămâni	0.74**	Fără recomandări specifice
Suspensie antiacidă cu hidroxid de magneziu și aluminiu, 30 ml x 4 pe zi, 17 zile	10 mg o dată pe zi timp de 4 săptămâni	0.66	Fără recomandări specifice.
Efavirenz 600 mg pe zi, 14 zile	10 mg timp de 3 zile	0.59	Fără recomandări specifice.
Rifampicină 600 mg pe zi, 7 zile, în administrare concomitentă	40 mg doză unică	1.12	Dacă administrarea concomitentă de atorvastatină și rifampicină nu poate fi evitată, administrarea concomitentă de atorvastatină și rifampicină se va efectua sub monitorizare clinică.
Rifampicină 600 mg pe zi, 5 zile (doze separate)	40 mg doză unică	0.2	
Gemfibrozil 600 mg x 2 ori pe zi, 7 zile	40 mg doză unică	1.35	Doză inițială mai mică și monitorizare clinică a pacienților.
Fenofibrat 160 mg pe zi, 7 zile	40 mg doză unică	1.03	Doză inițială mai mică și monitorizare clinică a pacienților.
Boceprevir 800 mg de trei ori pe zi, 7 zile	40 mg doză unică	2.3	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică a acestor pacienți. Doza zilnică de atorvastatină nu trebuie să depășească 20 mg în timpul administrării concomitente cu boceprevir.

& Reprezintă raportul de tratamente (medicament administrat concomitent plus atorvastatină față de

atorvastatină în monoterapie)

Vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru semnificația clinică.

* Conține una sau mai multe componente care inhibă CYP3A4 și poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP3A4. Ingestia a 240 ml suc de grapefrut a determinat o scădere a ASC de 20,4% a metabolitului activ ortohidroxilic. Ingestia unor cantități mari de suc de grapefrut (de peste 1,2 l pe zi, timp de 5 zile) a determinat creșterea ASC a atorvastatinei de 2,5 ori și a ASC a substanțelor farmacologic active (atorvastatină și metaboliti) Inhibitori ai HMG-CoA reductazei de 1,3 ori.

** Raport bazat pe o singură probă, prelevată la 8-16 ore după administrarea dozei.^ Activitatea echivalentă totală a atorvastatinei:

Creștere indicată prin “↑”, descreștere indicată prin “↓”.

Tabelul 2: Efectul atorvastatinei asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent

Atorvastatina și regimul de administrare	Medicamentul administrat concomitent		
	Medicament/Doza (mg)	Raport de ASC ^{&}	Recomandări clinice
80 mg o data pe zi 10 zile	Digoxina 0,25 mg o data pe zi, 20 zile	1.15	Pacienții tratați cu digoxină trebuie monitorizați în mod adecvat.
40 mg o data pe zi timp de 22 zile	Contraceptive orale, o data pe zi, 2 luni - noretindronă 1 mg - etinilestradiol 35 mcg	1.28 ↑ 19	Fără recomandări specifice.
80 mg o data pe zi timp de 15 zile	* Fenazonă, 600 mg în doză unică	1.0	Fără recomandări specifice.
10 mg, doză unică	Tipranavir 500 mg de două ori pe zi/ritonavir 200 mg de două ori pe zi, 7 zile	1.08	Fără recomandări specifice.
10 mg, o dată pe zi, timp de 4 zile	Fosamprenavir 1400 mg de două ori pe zi, 14 zile	0,73	Fără recomandări specifice.
10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	Fosamprenavir 700 mg de două ori pe zi /ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 14 zile	0,99	Fără recomandări specifice.

&

Reprezintă raportul de tratamente (medicament administrat concomitent plus atorvastatină față de atorvastatină în monoterapie).

* Administrarea concomitentă a unor doze repetate de atorvastatină și fenazonă a arătat un efect minim sau nedetectabil asupra clearance-ului fenazonei.

Creștere indicată prin “↑”, descreștere indicată prin “↓”.

Copii și adolescenți

Studii de interacțiune medicamentoasă au fost efectuate numai la adulți. Nivelul interacțiunilor la copii și adolescenți este necunoscut. În cazul copiilor și adolescenților, trebuie luate în considerare interacțiunile menționate la adulți și atenționările de la pct.4.4.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului (vezi pct. 4.3).

Sarcina

Atoris este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Siguranța administrării de atorvastatină în timpul sarcinii nu a fost dovedită. Nu au fost efectuate studii clinice controlate cu atorvastatină la gravide. Au fost raportate rareori anomalii congenitale după expunerea intrauterină la inhibitorii de HMG-CoA reductază. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Tratamentul cu atorvastatină al mamei poate determina la făt scăderea concentrației plasmatice a mevalonatului, care este un precursor al biosintezei de colesterol. Ateroscleroza este un proces cronic, de aceea întreruperea medicamentelor hipolipemice în timpul sarcinii ar trebui să aibă un impact redus asupra riscului pe termen lung asociat hipercolesterolemiei primare.

Din aceste considerente, Atoris nu trebuie utilizat la gravide, femei care încearcă să devină gravide sau femei care cred că sunt gravide. Tratamentul cu Atoris trebuie întrerupt pe durata sarcinii sau până când se dovedește lipsa sarcinii (vezi pct. 4.3.).

Alăptarea

Nu se știe dacă atorvastatina sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. La șobolani, concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și metaboliților săi sunt similare celor din laptele matern (vezi pct. 5.3). Din cauza potențialului apariției unor reacții adverse grave, femeile care urmează tratament cu Atoris nu trebuie să alăpteze (vezi pct. 4.3). Atorvastatina este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

În studiile la animale, atorvastatina nu a determinat niciun efect asupra fertilității masculine sau feminine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Atoris prezintă o influență neglijabilă asupra capacității de conducere a vehiculelor sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În baza de date a studiilor clinice cu atorvastatină controlate cu placebo, din 16066 pacienți (8755 în grupul de tratament cu atorvastatină și 7311 în grupul la care s-a administrat placebo) monitorizați o perioadă medie de 53 săptămâni, 5,2% din pacienții din grupul tratat cu atorvastatină au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse, comparativ cu 4,0% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo.

Pe baza datelor obținute în studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață au fost observate următoarele reacții adverse la atorvastatină, menționate în lista de mai jos.

Estimarea frecvenței reacțiilor adverse a fost efectuată, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare

($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($\leq 1/10000$); cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată reieșind din datele disponibile).

Infecții și infestări

Frecvente: nazofaringită.

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: trombocitopenie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvente: reacții alergice.

Foarte rare: anafilaxie.

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: hiperglicemie.

Mai puțin frecvente: hipoglicemie, creșterea greutateii corporale, anorexie.

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: coșmaruri nocturne, insomnie.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee.

Mai puțin frecvente: amețeli, parestezie, hipoestezie, disgeuzie, amnezie.

Rare: neuropatie periferică.

Cu frecvență necunoscută: miastenie gravis.

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: vedere încetșată

Rare: tulburări de vedere.

Cu frecvență necunoscută: miastenie oculară.

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: tinitus

Foarte rare: surditate.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: durere faringolaringeală, epistaxis.

Tulburări gastrointestinale

Frecvente: constipație, flatulență, dispepsie, greață, diaree

Mai puțin frecvente: vărsături, durere abdominală superioară și inferioară, eructații, pancreatită.

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: hepatită.

Rare: colestază.

Foarte rare: insuficiență hepatică.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: urticarie, erupție cutanată tranzitorie, prurit, alopecie.

Rare: edem angioneurotic, dermatită buloasă (incluzând eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: mialgie, artralgie, durere la nivelul extremităților, spasme musculare, edeme articulare, dorsalgie.

Mai puțin frecvente: durere cervicală, fatigabilitate musculară.

Rare: miopatie, miozită, rabdomioliză, ruptură musculară, tendonopatie, uneori complicată cu ruptură de tendon.

Foarte rare: sindrom de tip lupus

Cu frecvență necunoscută: miopatie necrotizantă mediată imun.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte rare: ginecomastie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: stare de rău, astenie, durere toracică, edeme periferice, fatigabilitate, febră.

Investigații diagnostice

Frecvente: valori anormale ale testelor funcției hepatice, creșterea concentrațiilor plasmatice ale creatinkinazei.

Mai puțin frecvente: leucociturie.

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, la pacienții tratați cu atorvastatină au fost observate creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice. De obicei, acestea au fost ușoare, tranzitorii și nu au necesitat întreruperea tratamentului. Creșteri semnificative clinic (>3 ori valoarea normală) ale transaminazelor serice au fost observate la 0,8% din pacienții tratați cu Atoris. Aceste creșteri au fost proporționale cu doza și au fost reversibile la toți pacienții.

În cadrul studiilor clinice, la 2,5% din pacienții tratați cu atorvastatină, s-a produs creșterea de mai mult de 3 ori peste limita superioară a valorilor normale ale creatin-fosfokinazei (CPK), similar cu alți inhibitori de HMG-CoA-reductază. La 0,4% din pacienții tratați cu Atoris creșterea a fost de mai mult de 10 ori peste limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani tratați cu atorvastatină au avut un profil de experiență adversă în general similar cu cel al pacienților tratați cu placebo, infecțiile fiind experiențele adverse observate cel mai frecvent în cadrul ambelor grupuri, indiferent de evaluarea cauzalității. În cadrul unui studiu de 3 ani, nu s-a observat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra creșterii și maturizării sexuale, pe baza evaluării maturizării și dezvoltării generale, evaluării stadiului Tanner și măsurării înălțimii și greutatei. Profilul de siguranță și tolerabilitate la pacienții pediatrici a fost similar cu profilul de siguranță cunoscut la pacienții adulți.

Baza de date referitoare la siguranța din studii clinice cuprinde date privind siguranța de la 520 de pacienți pediatrici la care s-a administrat atorvastatină, dintre care 7 pacienți aveau vârsta sub 6 ani, 121 pacienți aveau vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani și 392 pacienți aveau vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani. Pe baza datelor disponibile, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt similare cu cele de la adulți.

La unele statine s-au raportat următoarele evenimente adverse:

- Disfuncție sexuală.
- Depresie.
- Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în cazul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.4).

- Diabet zaharat: Frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemie în repaus alimentar $\geq 5,6$ mmol / l, IMC > 30 kg / m², trigliceride crescute, antecedente de hipertensiune arterială).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale: <http://www.amd.gov.md> sau e-mail: farmacovigilenta@amd.gov.md.

4.9 Supradozaj

Nu există tratament specific pentru supradozajul cu atorvastatină. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și, dacă este necesar, se recurge la tratament de susținere. Trebuie monitorizate testele hepatice și valorile plasmatice ale CK. Datorită legării în proporție mare a substanței de proteinele plasmatice, nu se așteaptă ca hemodializa să determine o creștere semnificativă a clearance-ului atorvastatinei.

5. PROPRIETATI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietati farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: hipolipemiente, inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, codul ATC: C10AA05.

Mecanism de acțiune

Atorvastatina este un inhibitor selectiv, competitiv al HMG-CoA-reductazei, enzimă care controlează viteza de transformare a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzimei A în mevalonat, precursor al sterolilor, inclusiv al colesterolului. În ficat, trigliceridele și colesterolul sunt incorporate în lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL) și eliberate în plasmă pentru a fi distribuite în țesuturile periferice. Lipoproteinele cu densitate mică (LDL) rezultă din VLDL și sunt apoi catabolizate în principal prin receptorii cu afinitate mare pentru LDL (receptorii-LDL).

Atorvastatina scade colesterolemia și valoarea lipoproteinelor din plasmă prin inhibarea HMG-CoA-reductazei și, consecutiv, a sintezei colesterolului în ficat și crește numărul receptorilor LDL din membrana celulară hepatică, astfel încât se accelerează captarea și catabolizarea LDL.

Efecte farmacodinamice

Atorvastatina scade sinteza de LDL și numărul particulelor de LDL. Atorvastatina produce o creștere marcată și continuă a activității receptorilor LDL, asociată cu îmbunătățirea calitativă a particulelor LDL circulante. Atorvastatina este eficientă în ceea ce privește reducerea LDL-colesterolului la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, pacienți care, în mod normal, nu răspund la tratamentul cu medicamente hipolipemiente.

Într-un studiu privind relația doză-răspuns s-a demonstrat, că atorvastatina scade valoarea colesterolului total (30-46%), a LDL colesterolului (41-61%), a apolipoproteinei B (34-50%) și a trigliceridelor (14-33%) și, în același timp, determină în proporții variabile creșterea HDL colesterolului și a apolipoproteinei A1. Aceste rezultate sunt valabile și la pacienții cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, forme non-familiale de hipercolesterolemii, hiperlipidemii mixte, inclusiv la pacienți cu diabet zaharat insulino-independent.

S-a dovedit faptul că scăderea concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total, LDL-colesterolului și apolipoproteinei B reduce riscul de evenimente cardiovasculare și mortalitatea cardiovasculară.

Eficacitate și siguranță clinică

Hipercolesterolemie familială homozigotă

Într-un studiu multicentric deschis de tip “compassionate-use” efectuat pe o perioadă de 8 săptămâni, cu o fază de extensie opțională de lungime variabilă, au fost înscriși 335 pacienți, dintre care 89 au fost diagnosticați cu hipercolesterolemie familială homozigotă. La acești 89 pacienți, reducerea procentuală mediană a concentrației plasmatice a LDL colesterolului a fost de aproximativ 20%. Atorvastatina a fost administrată în doze de până la 80 mg pe zi.

Ateroscleroză

În studiul REVERSAL (*Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering* - Reducerea aterosclerozei cu terapie hipolipemiantă agresivă), efectul hipolipemiant marcat al atorvastatinei 80 mg și efectul hipolipemiant standard al pravastatinei 40 mg în ateroscleroza coronariană, au fost evaluate prin ecografie intravasculară (ECIV), în cursul angiografiei, la pacienți cu boală coronariană. În acest studiu randomizat, dublu-orb, multicentric și controlat, ECIV a fost realizată la momentul inițial și la 18 luni de tratament, la 502 pacienți. În grupul cu atorvastatină (n=253) nu a existat o progresie a aterosclerozei.

Modificarea procentuală mediană față de momentul inițial al volumului total al ateromului (criteriul principal de evaluare al studiului), a fost de -0,4% (p=0,98) în grupul cu atorvastatină și +2,7% (p=0,001) în grupul cu pravastatină (n=249). Comparativ cu pravastatina, efectele atorvastatinei au fost diferite statistic semnificativ (p=0,02). Efectul tratamentului hipolipemiant intensiv asupra criteriilor finale de evaluare cardiovasculare (de exemplu, necesitatea revascularizării, infarct miocardic non-fatal, deces de cauză coronariană) nu a fost investigat în acest studiu.

În grupul cu atorvastatină, LDL-colesterolul a fost redus la o valoare medie de 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30), comparativ cu valoarea de 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28) de la momentul inițial, iar în cazul grupului cu pravastatină LDL-C a fost redus la o medie de 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26), comparativ cu 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28) la momentul inițial (p<0,0001).

De asemenea, atorvastatina a redus semnificativ concentrația medie a colesterolului total cu 34,1% (pravastatina: -18,4%, p<0,0001), concentrația medie a trigliceridelor cu 20% (pravastatina: -6,8%, p<0,0009) și concentrația medie a apolipoproteinei B cu 39,1% (pravastatina: -22%, p<0,0001). Atorvastatina a dus la creșterea medie a HDL-colesterolului cu 2,9% (pravastatina: +5,6%, p=NS). În cazul grupului cu atorvastatină a fost înregistrată o reducere medie de 36,4% a proteinei C reactive, față de 5,2%, în cazul grupului cu pravastatină (p<0,0001).

Rezultatele studiului au fost obținute cu concentrația de 80 mg. Ca urmare, nu pot fi extrapolate pentru concentrații mai mici.

Siguranță și tolerabilitatea celor două grupuri de tratament au fost comparabile.

În acest studiu nu a fost investigat efectul scăderii semnificative a lipidelor cu atorvastatină asupra mortalității și morbidității cardiovasculare. Ca urmare, semnificația clinică a acestor modificări în ceea ce privește prevenția primară și secundară a evenimentelor cardiovasculare este necunoscută.

Sindrom coronarian acut

În studiul MIRACL, atorvastatina în doză de 80 mg a fost administrată la 3086 pacienți (numărul de pacienți tratați cu atorvastatină n=1538; numărul de pacienți la care s-a administrat placebo n=1548) cu sindrom coronarian acut (infarct miocardic fără undă Q sau angină pectorală instabilă).

Tratamentul a fost inițiat în faza acută, după internare în spital și a durat o perioadă de 16 săptămâni. Tratamentul cu atorvastatină 80 mg pe zi a crescut timpul de atingere al criteriului principal de evaluare combinat, definit ca deces din orice cauză, infarct miocardic non-letal, stop cardiac resuscitat sau angină pectorală cu evidență de ischemie miocardică ce a necesitat spitalizare, indicând o reducere a riscului cu 16% ($p=0,048$). Aceasta s-a datorat unei reduceri cu 26% a re-spitalizărilor pentru angină pectorală cu evidența ischemiei cardiace ($p=0,018$). Celelalte criterii de evaluare secundare nu au atins o semnificație statistică proprie (per total: placebo: 22,2%, atorvastatină: 22,4%).

Profilul de siguranță al atorvastatinei în studiul MIRACL a fost în concordanță cu cel descris la pct. 4.8.

Prevenția bolii cardiovasculare

Efectul atorvastatinei asupra bolii coronariene fatale și non-fatale a fost evaluat în studiul ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm), randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Pacienții au fost hipertensivi, cu vârste între 40 și 79 ani, fără infarct de miocard în antecedente sau tratament anterior pentru angină pectorală, cu concentrații de colesterol total $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Toți pacienții aveau cel puțin 3 factori de risc cardiovascular pre-existenți: sex masculin, vârstă ≥ 55 ani, fumători, cu diabet zaharat, antecedente de BCI la rude de gradul întâi, raport colesterol total/HDL colesterol > 6 , boală vasculară periferică, hipertrofie ventriculară stângă, eveniment cerebrovascular anterior, modificări anormale pe ECG specifice, proteinurie/albuminurie. Nu toți pacienții incluși aveau un risc mare pentru un prim eveniment cardiovascular.

Pacienții au fost tratați cu terapie antihipertensivă (fie amlodipină, fie atenolol), la care s-a adăugat fie atorvastatină 10 mg pe zi ($n = 5168$), fie placebo ($n = 5137$).

Efectul de reducere al riscului absolut și relativ al atorvastatinei a fost următorul:

Eveniment	Reducerea relativă a riscului (%)	Nr. de evenimente (atorvastatină comprativ cu placebo)	Reducerea absolută a riscului ¹ (%)	Valoarea p
BCI fatală plus IM non-fatal	36	100 față de 154	1,1	0,0005
Total evenimente cardiovasculare și proceduri de revascularizare	20	389 față de 483	1,9	0,0008
Total evenimente coronare	29	178 față de 247	1,4	0,0006

¹ Pe baza diferenței frecvențelor de apariție ale evenimentelor pe parcursul unei urmăririi mediane de 3,3 ani.

BCI = boală coronariană ischemică; IM = infarct miocardic

Mortalitatea totală și mortalitatea cardiovasculară nu au fost reduse semnificativ (185 față de 212 evenimente, $p=0,17$ și 74 față de 82 evenimente, $p=0,51$). În analizele de subgrup în funcție de sex (81% bărbați, 19% femei), s-a observat un efect benefic al atorvastatinei la bărbați, dar acesta nu a fost stabilit la femei, posibil din cauza unei rate mici a evenimentelor în subgrupul cu femei. Mortalitatea globală și cardiovasculară a fost mai mare la pacienți (38 față de 30 și 17 față de 12), dar aceste valori nu au fost semnificative statistic. A existat o interacțiune semnificativă a tratamentului în funcție de terapia antihipertensivă de la momentul inițial. Criteriul final principal de evaluare (BCI fatală plus IM non-fatal) a fost redus semnificativ de atorvastatină la pacienții tratați cu amlodipină (RR 0,47 (0,32-0,69), $p = 0,00008$), dar nu și la cei tratați cu atenolol (RR 0,83 (0,59-1,17), $p = 0,287$).

Efectul atorvastatinei asupra bolii cardiovasculare fatale și non-fatale a fost, de asemenea, evaluat într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, multicentric, studiul CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani, fără antecedente de boală cardiovasculară și cu LDL-colesterol $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) și trigliceride $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Toți pacienții prezentau cel puțin unul dintre următorii factori de risc: hipertensiune arterială, fumător în prezent, retinopatie, microalbuminurie sau macroalbuminurie.

Pacienții au fost tratați fie cu atorvastatină 10 mg pe zi (nr=1428), fie cu placebo (nr=1410) pentru o durată mediană de urmărire de 3,9 ani.

Efectul de reducere al riscului absolut și relativ al atorvastatinei a fost următorul:

Eveniment	Reducerea relativă a riscului (%)	Nr. de evenimente (atorvastatină comparativ cu placebo)	Reducerea absolută a riscului ¹ (%)	Valoarea p
Evenimente cardiovasculare majore (IMA letal și non-letal, IM silențios, deces prin BCI acută, angină instabilă, CABG, PTCA, revascularizație, accident vascular cerebral)	37	83 față de 127	3,2	0,001
IM (IMA letal și non-letal, IM silențios)	42	38 față de 64	1,9	0,007
Accidente vasculare cerebrale (letale și non-letale)	48	21 față de 39	1,3	0,0163

¹ Pe baza diferenței frecvențelor de apariție a evenimentelor pe parcursul unei monitorizări mediane de 3,9 ani.

IMA = infarct miocardic acut; CABG = operație de bypass aorto-coronarian; BCI = boală coronariană ischemică; IM = infarct miocardic; PTCA = angioplastie coronariană percutanată.

Nu au existat dovezi ale vre-o unei diferențe în ceea ce privește efectul tratamentului în funcție de sexul, vârsta sau concentrația de LDL-colesterol de la momentul inițial ale pacientului. A fost observată o tendință favorabilă în ceea ce privește rata de mortalitate (82 de decese în grupul cu placebo, comparativ cu 61 de decese în grupul cu atorvastatină, p=0,0592).

Accident vascular cerebral recurent

În studiul SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - Prevenția accidentelor vasculare cerebrale prin reducerea agresivă a valorilor colesterolului), a fost evaluat efectul administrării atorvastatinei în doză de 80 mg pe zi sau placebo asupra accidentelor vasculare cerebrale la 4731 pacienți cu AVC (accident vascular cerebral) sau AIT (atac ischemic tranzitoriu) în ultimele 6 luni, fără antecedente de BCI (boală coronariană ischemică). Pacienți au fost în proporție de 60% bărbați, cu vârste între 21 și 92 ani (în medie 63 ani) și cu valori inițiale medii ale LDL-colesterolului de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). În timpul tratamentului cu atorvastatină, valoarea medie a

LDL-colesterolului a fost de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) și de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) în timpul tratamentului cu placebo. Durata mediană de urmărire a fost de 4,9 ani.

Atorvastatina în doză de 80 mg a redus riscul criteriului principal final de evaluare al AVC fatal sau non-fatal cu 15% (RR 0,85; 95% ÎI, 0,72-1,00; $p=0,05$ sau 0,84; 95% ÎI, 0,71-0,99; $p=0,03$ după ajustarea la factorii bazali), comparativ cu placebo. Mortalitatea generală a fost de 9,1% (216/2365) pentru atorvastatină, comparativ cu 8,9% (211/2366) pentru placebo.

Într-o analiză post-hoc, atorvastatina în doză de 80 mg a redus incidența accidentului vascular ischemic (218/2365, 9,2% față de 274/2366, 11,6%, $p=0,01$) și a crescut incidența accidentului vascular hemoragic (55/2365, 2,3% față de 33/2366, 1,4%, $p=0,02$), comparativ cu placebo.

- Riscul accidentului vascular hemoragic a crescut la pacienții care au fost incluși în studiu cu accident vascular hemoragic în antecedente (7/45 în grupul atorvastatină comparativ cu 2/48 în grupul placebo; RR 4,06; 95% ÎI, 0,84-19,57), iar riscul accidentului vascular ischemic a fost similar (3/45 în grupul atorvastatină, comparativ 2/48 în grupul placebo; RR 1,64; 95% ÎI, 0,27-9,82).

- Riscul accidentului vascular hemoragic a crescut la pacienții care au fost incluși în studiu cu infarct cerebral lacunar în antecedente (20/708 în grupul atorvastatină față de 4/701 în grupul placebo; RR 4,99; 95% ÎI, 1,71-14,61), însă riscul accidentului vascular ischemic a fost, de asemenea, scăzut la acești pacienți (79/708 în grupul atorvastatină față de 102/701 în grupul placebo; RR 0,76; 95% ÎI, 0,57-1,02). Este posibil ca riscul total de accident vascular să fie mai mare la pacienții cu infarct lacunar în antecedente, care primesc tratament cu atorvastatină 80 mg pe zi.

Mortalitatea de toate cauzele a fost de 15,6% (7/45) în grupul atorvastatină, față de 10,4% (5/48) în subgrupul pacienților cu accident vascular hemoragic în antecedente.

În subgrupul pacienților cu infarct lacunar în antecedente, mortalitatea generală a fost de 10,9% (77/708) în grupul atorvastatină față de 9,1% (64/701) în grupul placebo.

Copii și adolescenți

Hipercolesterolemie familială heterozigotă la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani

A fost efectuat un studiu deschis de 8 săptămâni, pentru evaluarea farmacocineticii, farmacodinamicii, siguranței și tolerabilității atorvastatinei la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă confirmată prin teste genetice și cu valori bazale ale concentrației plasmatice a LDL-C ≥ 4 mmol/l. În studiu au fost incluși în total 39 de copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 17 ani. Grupul A a inclus 15 copii cu vârsta de 6 până la 12 ani și stadiul Tanner 1. Grupul B a inclus 24 copii și adolescenți, cu vârsta de 10 până la 17 ani și stadiul Tanner ≥ 2 .

Doza inițială de atorvastatină a fost de 5 mg pe zi, sub forma unui comprimat masticabil, în grupul A, și de 10 mg pe zi, sub formă de comprimat în grupul B. Doza de atorvastatină a putut fi dublată dacă valoarea țintă a concentrației plasmatice a LDL-C de $< 3,35$ mmol/l nu a fost atinsă în săptămâna 4 de tratament și dacă tolerabilitatea atorvastatinei a fost bună.

Valorile medii ale concentrațiilor plasmatice ale LDL-C, CT, VLDL-C și Apo B au scăzut până în săptămâna 2 de tratament, la toți pacienții. La pacienții la care doza inițială a fost dublată, la prima evaluare au fost observate scăderi suplimentare ale parametrilor, chiar din săptămâna 2 de tratament, după creșterea dozei. Scăderea mediană procentuală a parametrilor lipidici a fost similară la cele două grupuri, indiferent dacă pacienții au fost tratați cu doza inițială sau li s-a dublat doza. În săptămâna 8 de tratament, în medie, modificările procentuale față de valorile bazale ale concentrațiilor plasmatice

ale LDL-C și CT au fost de aproximativ 40% și, respectiv, 30%, în limita concentrațiilor plasmatice ale medicamentului.

Hipercolesterolemie familială heterozigotă la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, urmat de o fază deschisă, 187 copii și adolescenți de sex masculin și de sex feminin în perioada post-menarhe, cu vârsta cuprinsă între 10-17 ani (vârstă medie de 14,1 ani), cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HF) sau hipercolesterolemie severă, au fost randomizați pentru atorvastatină (n = 140) sau placebo (n=47), pentru o perioadă de 26 săptămâni, după care la toți pacienții s-a administrat atorvastatină timp de 26 săptămâni. Dozele zilnice de atorvastatină au fost de 10 mg în primele 4 săptămâni și au fost crescute la 20 mg, în cazul în care valoarea concentrației plasmatice a LDL-colesterolului a fost de >3,36 mmol/l. Atorvastatina a scăzut semnificativ valorile concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total, LDL- colesterolului, trigliceridelor și apolipoproteinei B în cea de-a 26-a săptămână a fazei dublu-orb. Valorile medii ale concentrației plasmatice a LDL-colesterolului obținute au fost de 3,38 mmol/l (limite: 1,81-6,26 mmol/l) în grupul de tratament cu atorvastatină, comparativ cu 5,91 mmol/l (limite: 3,93-9,96 mmol/l) în grupul la care s-a administrat placebo, în săptămâna a 26-a a fazei dublu-orb a studiului.

Un studiu adițional, care a comparat tratamentul cu atorvastatină cu cel cu colestipol la copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 18 ani cu hipercolesterolemie a demonstrat, că atorvastatina (N=25) a determinat o reducere semnificativă a concentrației plasmatice a LDL-C până în săptămâna 26 de tratament (p<0,05), comparativ cu colestipolul (N = 31).

Un studiu de tip “compassionate-use” efectuat la pacienți cu hipercolesterolemie severă (incluzând hipercolesterolemie homozigotă) a inclus 46 copii tratați cu atorvastatină, dozele fiind stabilite în funcție de răspunsul clinic (la unii pacienți s-a administrat o doză de 80 mg atorvastatină pe zi). Durata studiului a fost de 3 ani: concentrația plasmatică a LDL-colesterolului a scăzut cu 36%.

Nu a fost stabilită eficacitatea pe termen lung a atorvastatinei, în tratamentul în perioada copilăriei, pentru reducerea morbidității și mortalității în perioada adultă.

Agencia Europeană a Medicamentului a renunțat la obligația de a prezenta rezultatele studiilor cu atorvastatină efectuate la copiii cu vârsta de 0 până la 6 ani cu hipercolesterolemie heterozigotă și copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani cu hipercolesterolemie homozigotă familială, hipercolesterolemie combinată (mixtă), hipercolesterolemie primară și pentru prevenția evenimentelor cardiovasculare (vezi pct. 4.2 pentru informații asupra utilizării la copii și adolescenți).

5.2 Proprietati farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, atorvastatina este absorbită rapid; concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) se ating în decurs de 1-2 ore. Absorbția crește proporțional cu doza de atorvastatină. După administrare pe cale orală, comprimatele filmate de atorvastatină prezintă o biodisponibilitate de 95-99%, comparativ cu soluția orală. Biodisponibilitatea absolută a atorvastatinei este de aproximativ 12%, iar disponibilitatea sistemică a activității inhibitorii a HMG-CoA-reductazei este de aproximativ 30%. Disponibilitatea sistemică mică este atribuită clearance-ului presistemic în mucoasa gastrointestinală și/sau metabolizării la primul pasaj hepatic.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție este de aproximativ 381 l. Atorvastatina se leagă în proporție de aproximativ 98% de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Atorvastatina este metabolizată de citocromul P450 3A 4 în derivați orto- și para-hidroxilați și diferiți metaboliți de beta-oxidare. Pe lângă alte căi de metabolizare, acești produși sunt metabolizați în continuare prin glucuronoconjugare. *In vitro*, inhibarea HMG-CoA reductazei de către metaboliții orto- și para-hidroxilați este echivalentă cu cea a atorvastatinei. Aproximativ 70% din activitatea inhibitorie din circulație pentru HMG-CoA reductază este atribuită metaboliților activi.

Eliminare

Atorvastatina este eliminată, în principal, prin bilă după metabolizarea hepatică și/sau extrahepatică. Cu toate acestea, atorvastatina nu pare a fi supusă unui circuit enterohepatic semnificativ. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare la om este de aproximativ 14 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică al activității inhibitorii a HMG-CoA-reductazei este de aproximativ 20 până la 30 de ore, datorită metaboliților activi.

Atorvastatina este substrat al transportorilor hepatici, polipeptidului de transport al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și transportorului 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatina este de asemenea identificată ca substrat al transportorilor de eflux proteina 1 asociată rezistenței plurimedicamentease (MDR1) și proteina de rezistență la cancerul mamar (BCRP), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt mai mari la subiecții vârstnici sănătoși, comparativ cu adulții tinerii sănătoși, în timp ce efectele asupra lipidelor au fost comparabile cu cele de la pacienții mai tineri.

Copii și adolescenți

Într-un studiu deschis, cu durata de 8 săptămâni, 39 copii cu vârsta de 6 până la 17 ani, cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, în stadiul Tanner 1 (N =15) și Tanner ≥ 2 (N =24) și valori bazale ale concentrației plasmatice a LDL-C ≥ 4 mmol/l, au fost tratați cu atorvastatină 5 sau 10 mg sub formă de comprimate masticabile, respectiv atorvastatină 10 sau 20 mg sub formă de comprimate filmate, administrate o dată pe zi. În modelul elaborat, greutatea corporală a fost unica variabilă semnificativă la grupa de pacienți tratată cu atorvastatină. Clearance-ul oral aparent al atorvastatinei la copii și adolescenți a fost similar cu cel al adulților, la o comparație proiectată alometrică a greutății corporale. La concentrațiile obținute pentru atorvastatină și o-hidroxiatorvastatină au fost observate scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale LDL-C și CT.

Sex

Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt diferite la femei, față de bărbați (femei: concentrația plasmatică maximă este cu aproximativ 20% mai mare și ASC este cu 10% mai mică). Aceste diferențe nu au semnificație clinică și nu există diferențe clinic semnificative în ceea ce privește efectul asupra concentrației lipidelor în sânge, între bărbați și femei.

Insuficiența renală

Afecțiunile renale nu influențează concentrațiile plasmatice sau efectele hipolipemiente ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi.

Insuficiența hepatică

Concentrațiile plasmatice de atorvastatină și ale metaboliților activi sunt crescute semnificativ (C_{max} de aproximativ 16 ori, ASC de aproximativ 11 ori) la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice generate de alcoolism (Childs-Pugh B).

Polimorfism SLOC1B1

Captarea hepatică a tuturor inhibitorilor HMG-CoA reductazei, inclusiv a atorvastatinei, presupune implicarea transportorului OATP1B1. La pacienții cu polimorfism SLCO1B1 apare riscul creșterii concentrației plasmatice a atorvastatinei, care poate duce la creșterea riscului de rabdomioliză (vezi pct. 4.4). Polimorfismul genetic al OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) este asociat cu o creștere de 2,4 ori a concentrației plasmatice a atorvastatinei (ASC), comparativ cu persoanele fără această variantă genotipică (c.521TT). De asemenea, la acești pacienți este posibilă și reducerea de cauză genetică a captării hepatice. Nu se cunosc consecințele acestui fapt asupra eficacității.

5.3 Date preclinice de siguranță

Atorvastatina s-a dovedit a nu prezenta potențial mutagen și clastogen în urma efectuării a 4 teste *in vitro* și o evaluare *in vivo*. Atorvastatina nu a prezentat efecte carcinogene la șobolani, însă la administrarea unor doze mari la șoareci (de 6-11 ori valoarea ASC_{0-24h} la om, după administrarea dozei maxime recomandate) s-au observat adenoame hepatocelulare la masculi și carcinoame hepatocelulare la femele.

Din studiile experimentale la animale se știe, că inhibitorii HMG-CoA reductazei pot afecta dezvoltarea embrionară și fetală. La șobolani, iepuri și câini, atorvastatina nu a prezentat efecte asupra fertilității și nu s-a dovedit teratogenă, totuși, la doze maternale toxice s-a observat apariția toxicității fetale la șobolani și iepuri. Dezvoltarea descendenților de șobolan a fost întârziată, iar supraviețuirea postnatală a fost redusă în cazul administrării la mame a unor doze mari de atorvastatină. La șobolani s-a demonstrat transferul placentar. La șobolani, concentrațiile plasmatice de atorvastatină sunt similare celor din lapte. Nu se știe dacă atorvastatina sau metaboliții săi sunt excretați în laptele uman.

6. PROPRIETAȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Laurilsulfat de sodiu
Celuloză microcristalină (E460)
Lactoză monohidrat
Croscarmeloză de sodiu (E468)
Stearat de magneziu (E572)
Crospovidonă
Povidonă
Carbonat de calciu

Film:

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (OPA/Al/PVC/Al): 30 comprimate filmate (3 blistere a câte 10 comprimate), în cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA, d. d., Novo mesto,

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto,

Slovenia

8. NUMĂRUL (ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

27612

9. DATA AUTORIZĂRII

25.03.2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>