

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Atoris 30 mg comprimate filmate  
Atoris 60 mg comprimate filmate  
Atoris 80 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Atoris 30 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 30 mg sub formă de atorvastatină calcică.

Atoris 60 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 60 mg sub formă de atorvastatină calcică.

Atoris 80 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 80 mg sub formă de atorvastatină calcică.

Excipient cu efect cunoscut:

	comprimate 30 mg	comprimate 60 mg	comprimate 80 mg
Lactoză (mg/comprimat)	167 mg	334 mg	467 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de 30 mg: comprimate filmate rotunde, ușor convexe, cu margini teșite, cu diametrul de 9 mm, de culoare albă până la aproape albă.

Comprimate filmate de 60 mg: comprimate filmate ovale, biconvexe, cu dimensiunile 16 mm x 8,5 mm, de culoare albă până la aproape albă.

Comprimate filmate de 80 mg: comprimate filmate în formă de capsulă, biconvexe, cu dimensiunile 18 mm x 9 mm, de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie

Atoris este indicat ca adjuvant al regimului alimentar pentru scăderea valorilor crescute ale colesterolului total (total-C), LDL-colesterolului (LDL-C), apolipoproteinei B și trigliceridelor la

adulți, adolescenți și copii cu vârsta de cel puțin 10 ani sau peste cu hipercolesterolemie primară, incluzând hipercolesterolemia familială (variante heterozigotă) sau hiperlipidemie combinată (mixtă) (corespunzătoare tipurilor IIa și IIb din clasificarea Fredrickson), atunci când răspunsul la regimul alimentar și alte măsuri nonfarmacologice nu este adecvat.

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

#### Prevenție a 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 celorlalți factori de risc.

## **4.2 Doze și mod de administrare**

### Doze

Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipocolesterolemiat standard înainte de a începe tratamentul cu Atoris și trebuie să continue acest regim alimentar în timpul tratamentului cu Atoris.

Dozele trebuie individualizate în funcție de valorile inițiale ale LDL-colesterolului, obiectivul terapiei precum și de răspunsul fiecărui pacient.

Doza inițială uzuală este 10 mg o dată pe zi. Ajustarea dozelor 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 se observă în decurs de 2 săptămâni, iar răspunsul terapeutic maxim se obține, de regulă, în decurs de 4 săptămâni. Răspunsul se menține pe perioada tratamentului cronic.

#### *Hipercolesterolemie familială heterozigotă*

Tratamentul trebuie inițiat cu Atoris 10 mg administrat o dată pe zi. Dozele trebuie individualizate și ajustate la interval de 4 săptămâni, până la doza de 40 mg atorvastatină pe zi. Ulterior, fie se poate crește doza până la maxim 80 mg pe zi fie se poate asocia la tratamentul cu atorvastatină 40 mg o dată pe zi o rășină fixatoare de acizi biliari.

#### *Hipercolesterolemie familială homozigotă*

Datele disponibile sunt limitate (vezi pct. 5.1).

Doza de atorvastatină recomandată 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 hipolipemiante (de exemplu afereza LDL) sau în cazul în care astfel de tratamente nu sunt disponibile.

#### *Prevenție a bolilor cardiovasculare*

În studiile de prevenție primară, doza utilizată a fost de 10 mg pe zi. Pentru obținerea unor concentrații de LDL-colesterol în conformitate cu recomandările actuale, 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 boală 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 observate la populația generală.

### Copii și adolescenți

#### *Hipercolesterolemie*

Tratamentul la copii și adolescenți trebuie efectuat numai de către medici cu experiență în tratamentul hiperlipidemiilor specifice acestor grupe de vârstă, iar pacienții trebuie reevaluați regulat.

Pentru pacienții cu hipercolesterolemie familială heterozigotă în vârstă de 10 ani și peste, 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 de tolerabilitate. Dozele trebuie individualizate în funcție de scopul recomandat al terapiei. La intervale de 4 săptămâni sau mai mult trebuie făcute ajustări ale dozei. Creșterea dozei la 80 mg zilnic este susținută de rezultate ale studiilor clinice la adulți și de date clinice limitate din studiile efectuate la copiii cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Există date limitate cu privire la siguranță și eficacitate la copiii cu hipercolesterolemie familială heterozigotă cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani, provenite din studii deschise. Atorvastatina nu este indicată în tratamentul pacienților cu vârsta sub 10 ani. Datele disponibile în prezent sunt prezentate la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se pot face recomandări privind dozele.

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 agenții antivirali elbasvir/grazoprevir împotriva hepatitei cu virus C sau letermovir pentru profilaxia infecției cu citomegalovirus concomitent cu atorvastatina, doza de atorvastatină nu trebuie să depășească 20 mg/zi (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Nu se recomandă utilizarea atorvastatinei 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 priză unică și poate fi luată în orice moment al zilei, cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Atoris este contraindicat la pacienți:

- cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- cu boli hepatice active sau cu valori serice crescute persistente, neexplicabile, ale transaminazelor hepatice, care depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale.
- în timpul sarcinii, în timpul alăptării și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode adecvate de contracepție (vezi pct. 4.6).
- la care s-au administrat medicamente antivirale pentru tratamentul hepatitei C glecaprevir/pibrentasvir.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Efecte hepatice

Înainte de începerea tratamentului și ulterior 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 valorilor serice ale transaminazelor hepatice trebuie monitorizați până la revenirea la valorile normale. În cazul creșterii valorilor serice ale transaminazelor hepatice de peste 3 față de limita superioară a valorilor normale, se recomandă fie reducerea dozei, fie 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 boli 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, care au prezentat recent un accident vascular cerebral sau un accident vascular ischemic tranzitoriu, s-a observat o incidență mai mare a accidentelor vasculare cerebrale hemoragice la pacienții tratați cu atorvastatină 80 mg, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. Creșterea riscului a fost mai mare la pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral hemoragic sau cu infarct lacunar cerebral la includerea în studiu. La pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral hemoragic sau cu infarct lacunar cerebral, raportul risc/beneficiu în cazul tratamentului cu atorvastatină 80 mg nu este stabilit iar înainte de inițierea tratamentului, trebuie luat în considerare riscul potențial de accident vascular cerebral hemoragic (vezi pct. 5.1).

#### Efecte asupra musculaturii scheletice

Atorvastatina, similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, poate afecta rar 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 concentrațiilor plasmatiche ale creatinkinazei (CK) (>10 ori limita superioară a normalului), mioglobinemie și mioglobinurie, care pot duce la insuficiență renală.

Au fost raportate cazuri foarte rare de miopatie necrotică mediată imun (MNMI) în timpul sau după tratamentul cu statine, inclusiv atorvastatina. MNMI este caracterizată clinic prin slăbiciune musculară proximală persistentă și concentrații plasmatiche crescute ale creatinkinazei, care persistă chiar dacă tratamentul cu statine este întrerupt.

#### Înainte de tratament

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

- Insuficiență renală
- Hipotiroidie
- Antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare
- Antecedente de miopatie indusă de o statină sau de un fibrat
- Antecedente de boală hepatică și/sau în cazul în care se consumă cantități importante de alcool
- 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
- Atunci când concentrațiile plasmatiche ale creatinkinazei pot crește, din cauza interacțiunilor (vezi pct. 4.5) și în cadrul grupelor speciale de pacienți, incluzând grupele subpopulaționale genetice (vezi pct. 5.2).

În aceste situații, trebuie evaluate riscurile posibile ale tratamentului comparativ cu beneficiile urmărite, recomandându-se monitorizarea clinică a pacienților.

Tratamentul nu trebuie inițiat în cazul concentrației semnificativ crescute ale CK (>5 ori LSN = limita superioară a normalului) față de valorile normale.

#### Determinarea creatinkinazei

Concentrația plasmatică a creatinkinazei (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 plasmatică de CK este semnificativ mai mare decât valorile normale (>5 ori LSN), 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 LSN), tratamentul trebuie întrerupt;
- Dacă simptomele musculare sunt severe și determină disconfort zilnic, chiar dacă valorile CK sunt crescute, dar  $\leq 5 \times$  LSN, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului;
- Dacă simptomele dispar și valorile CK revin la normal, poate fi luată în considerare reînceperea tratamentului cu atorvastatină sau inițierea tratamentului 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 plasmatice a CK ( $>10 \times$  LSN) sau dacă se suspectează sau se confirmă rhabdomioliza.

#### Tratament concomitent cu alte medicamente

Riscul de rhabdomioliză crește atunci când atorvastatina este administrată concomitent cu anumite medicamente care pot crește valoarea concentrației plasmatice de atorvastatină, cum sunt inhibitorii puternici ai CYP3A4 sau ai proteinelor de transport (cum sunt ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir și inhibitorii proteazei HIV, incluzând ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir etc). De asemenea, riscul de miopatie poate fi crescut în cazul utilizării concomitente cu gemfibrozil și alte derivate de acid fibric, medicamente antivirale pentru tratamentul hepatitei C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicină, niacină sau ezetimib. Dacă este posibil, în locul acestor medicamente se recomandă tratamente alternative (fără interacțiuni).

În cazul în care este necesară administrarea concomitentă a acestor medicamente cu atorvastatina, trebuie evaluat cu atenție raportul risc/beneficiu.

La pacienții tratați cu medicamente care cresc concentrațiile plasmatice de atorvastatină, se recomandă o doză inițială mică de atorvastatină. Adițional, în cazul administrării concomitente cu inhibitorii 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 cu administrare sistemică de acid fusidic sau mai devreme de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții la care administrarea sistemică a acidului fusidic nu este considerată necesară, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic. La pacienții la care s-au administrat concomitent acid fusidic și statine, au fost raportate cazuri de rhabdomioliză (inclusiv unele forme letale) (vezi pct 4.5). Pacientul trebuie să se adreseze imediat medicului în cazul apariției oricărui simptom de slăbiciune musculară, durere sau sensibilitate musculară.

Tratamentul cu statine poate fi reintrodus la șapte zile după administrarea ultimei doze de acid fusidic.

În circumstanțe excepționale, în cazul în care administrarea prelungită a acidul fusidic pe cale sistemică este considerată necesară, de exemplu, pentru tratamentul infecțiilor severe, poate fi luată în considerare administrarea concomitentă de Atoris și acid fusidic, în funcție de particularitățile clinice și numai sub supraveghere medicală atentă.

#### Pneumonie interstițială

În timpul utilizării unor statine, în special în caz de utilizare cronică, au fost raportate cazuri excepțional de rare de pneumonie interstițială (vezi pct. 4.8). Tabloul clinic poate include dispnee, tuse neproductivă și deteriorare a stării generale (fatigabilitate, scădere în greutate și febră). Dacă se suspicionează apariția unei pneumonii interstițiale, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

### Utilizare la copii și adolescenți

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

### Diabet zaharat

Unele dovezi clinice sugerează că statinele posedă un efect de clasă de creștere a glicemiei și la unii pacienți, cu 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/m<sup>2</sup>, hipertrigliceridemie, hipertensiune arterială), trebuie să fie monitorizați atât clinic cât și biochimic, conform ghidurilor de la nivel național.

### Excipienți

#### *Lactoză*

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

#### *Sodiu*

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică poate fi considerat "fără sodiu".

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Efectul altor medicamente asupra atorvastatinei

Atorvastatina este metabolizată de izoenzima 3A4 a citocromului P450 (CYP3A4) și este substrat al transportorilor hepatici, al polipeptidelor transportoare de preluare hepatică 1B1 (OATP1B1) și al transportorului 1B3 (OATP1B3). Metabolitii atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1.

Atorvastatina este, de asemenea, identificată ca un substrat al proteinelor rezistente la medicamente multiple (MDR1) și al proteinei rezistente la cancer la sân (BCRP), care poate 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 fibrinic și ezetimib (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### *Inhibitorii CYP3A4*

S-a demonstrat că inhibitorii puternici ai CYP3A4 determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale 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 medicamente antivirale utilizate în tratamentul hepatitei C (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 și a atorvastatinei nu poate fi evitată, se recomandă administrarea unor doze inițiale și maxime de atorvastatină mai mici și monitorizarea clinică adecvată a pacientului (vezi Tabelul 1).

Inhibitorii moderați ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicină, diltiazem, verapamil și fluconazol) pot crește concentrațiile plasmatice ale 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 plasmatiche ale atorvastatinei. Prin urmare, 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.

#### *Inductorii CYP3A4*

Administrarea concomitentă de atorvastatină și inductori ai enzimelor citocromului P450 3A (de exemplu efavirenz, rifampicină, sunătoare) poate determina reducerea variabilă a concentrațiilor plasmatiche ale atorvastatinei. Din cauza mecanismului dual de interacțiune al rifampicinei, (inductor al enzimelor citocrom P450 3A și inhibare a 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 plasmatiche de atorvastatină. Efectul rifampicinei asupra concentrației atorvastatinei la nivel hepatocitar este, cu toate acestea, necunoscut și, dacă administrarea concomitentă este necesară, pacienții trebuie monitorizați cu atenție.

#### *Inhibitorii de transport*

Inhibitorii proteinelor de transport (de exemplu, ciclosporina, letermovir) pot crește concentrațiile plasmatiche ale atorvastatinei (vezi Tabel 1). Nu se cunoaște efectul inhibării transportorilor captării hepatice asupra concentrațiilor hepatocitare ale atorvastatinei. 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/derivatele de acid fibric*

Utilizarea în monoterapie a fibraților este asociată ocazional cu evenimente adverse musculare, incluzând rabdomioliză. Riscul acestor evenimente poate crește la utilizarea concomitentă a derivatelor 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 plasmatiche de atorvastatină și ale metaboliților săi activi au fost mai scăzute (raportul concentrației de atorvastatină: 0,74) în cazul administrării concomitente a atorvastatinei cu colestipol, comparativ cu administrarea acestora în monoterapie. Totuși, efectele asupra lipidelor au fost mai accentuate în cazul administrării concomitente de atorvastatină și colestipol, decât în cazul administrării individuale a celor două medicamente.

#### *Acid fusidic*

Riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză poate fi crescut prin administrarea concomitentă de acid fusidic pe cale sistemică și statine. Mecanismul acestei interacțiuni (farmacodinamic, farmacocinetic, sau ambele) este încă necunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienții la care s-a administrat această asociere.

Dacă administrarea sistemică a acidului fusidic este considerată necesară, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic (vezi și pct. 4.4).

#### *Colchicină*

Cu toate că nu au fost efectuate studii de interacțiune cu atorvastatină și colchicină, la administrarea concomitentă a acestora au fost raportate cazuri de miopatie, prin urmare, este necesară precauție în cazul administrării concomitentă de atorvastatină și colchicină.

#### Efectul atorvastatinei asupra altor medicamente

##### *Digoxină*

În cazul administrării dozelor repetate de digoxină și atorvastatină 10 mg, valoarea concentrațiilor plasmatice ale digoxinei la starea de echilibru au crescut ușor. Pacienții tratați cu digoxină trebuie monitorizați adecvat.

##### *Contraceptive orale*

Administrarea concomitentă de atorvastatină cu un contraceptiv oral a determinat creșterea concentrațiilor plasmatice de noretindronă și etinilestradiol.

##### *Warfarină*

Într-un studiu clinic efectuat la pacienți la care se administrează 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 la care se administrează anticoagulante, timpul de protrombină trebuie determinat înaintea inițierii tratamentului cu atorvastatină și suficient de frecvent în timpul 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 la care se administrează 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

Medicament administrat concomitent și doze	Atorvastatină		
	Doză (mg)	Modificare ASC <sup>&amp;</sup>	Recomandare clinică <sup>#</sup>
Glecaprevir 400 mg o dată pe zi/ Pibrentasvir 120 mg o dată pe zi, 7 zile	10 mg o dată pe zi pentru 7 zile	8,3	Administrarea concomitentă cu medicamente 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 la 8 ore, 10 zile	20 mg o dată pe zi	7,9	
Ciclosporină 5,2 mg/kg greutate corporală pe zi, doză stabilă	10 mg o dată pe zi timp de 28 zile	8,7	
Lopinavir 400 mg x 2 pe zi/ Ritonavir 100 mg x 2 pe zi, 14 zile	20 mg o dată pe zi timp de 4 zile	5,9	Dacă administrarea concomitentă de atorvastatină este necesară, se recomandă doze de întreținere mai mici de atorvastatină. La doze de atorvastatină de peste 20 mg, se recomandă monitorizarea clinică a pacienților.
Claritromcină 500 mg x 2 pe zi, 9 zile	80 mg o dată pe zi timp de 8 zile	4,5	



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, la 30 minute după administrarea atorvastatinei	40 mg o dată pe zi timp de 4 zile	3,9	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 pacienților.
Darunavir 300 mg x 2 pe zi/ Ritonavir 100 mg x 2 pe zi, 9 zile	10 mg o dată pe zi timp de 4 zile	3,4	
Itraconazol 200 mg pe zi, 4 zile	40 mg doză unică	3,3	
Fosamprenavir 700 mg x 2 pe zi/ Ritonavir 100 mg x 2 pe zi, 14 zile	10 mg o dată pe zi timp de 4 zile	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg x 2 pe zi, 14 zile	10 mg o dată pe zi timp de 4 zile	2,3	
Elbasvir 50 mg pe zi/ Grazoprevir 200 mg pe zi, 13 zile	10 mg, doză unică	1,95	Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg în timpul administrării concomitente cu produse care conțin elbasvir sau grazoprevir.
Letemovir 480 mg 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 conțin letermovir.
Nelfinavir 1250 mg x 2 pe zi, 14 zile	10 mg o dată pe zi timp de 28 zile	1,74	Fără recomandări clinice specifice.
Suc de grepfrut 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 grepfrut.
Diltiazem 240 mg pe zi, 28 zile	40 mg, doză unică	1,51	După inițierea tratamentului sau la ajustarea dozelor de diltiazem, se recomandă monitorizarea clinică adecvată a pacienților.
Eritromicină 500 mg x 4 pe zi, 7 zile	10 mg, doză unică	1,33	Doză maximă mai mică și monitorizarea clinică a pacienților.
Amlodipină 10 mg, doză unică	80 mg, doză unică	1,18	Fără recomandări clinice specifice.
Cimetidină 300 mg x 4 pe zi, 2 săptămâni	10 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni	1,00	Fără recomandări clinice specifice.
Colestipol 10 g de două ori pe zi, 24 săptămâni	40 mg o dată pe zi timp de 8 săptămâni	0,74**	Fără recomandări speciale.

Suspensie antiacidă cu hidroxid de magneziu și aluminiu, 30 ml x 4 pe zi, 17 zile	10 mg o dată pe zi timp de 15 zile	0,66	Fără recomandări clinice specifice.
Efavirenz 600 mg pe zi, 14 zile	10 mg timp de 3 zile	0,59	Fără recomandări clinice specifice.
Rifampicină 600 mg pe zi, 7 zile, în administrare concomitentă	40 mg doză unică	1,12	Dacă administrarea concomitentă de atorvastatină și rifampicină este necesară, se recomandă monitorizarea clinică a pacienților.
Rifampicină 600 mg pe zi, 5 zile (doze separate)	40 mg doză unică	0,20	
Gemfibrozil 600 mg x 2 pe zi, 7 zile	40 mg doză unică	1,35	Doză inițială mai mică și monitorizarea clinică a pacienților.
Fenofibrat 160 mg pe zi, 7 zile	40 mg doză unică	1,03	Doză inițială mai mică și monitorizarea clinică a pacienților.
Boceprevir 800 mg de 3 ori pe zi, 7 zile	40 mg doză unică	2,3	Se recomandă o doză mai mică de inițiere și monitorizare clinică a pacienților. Doza zilnică de atorvastatină nu trebuie să depășească 20 mg în timpul administrării concomitente cu boceprevir.

& Datele exprimate ca multiplu reprezintă raportul simplu dintre asocierea medicamentoasă și administrarea în monoterapie a atorvastatinei (de exemplu, x 1 = fără modificări). Datele exprimate sub formă de procent % reprezintă proporția diferenței corespunzătoare, comparativ cu monoterapia cu atorvastatină (de exemplu, 0% = nu există diferențe).

# Vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru semnificație clinică.

\* Conține una sau mai multe componente care inhibă CYP3A4 și poate crește concentrațiile plasmatiche ale medicamentelor metabolizate de CYP3A4. Ingestia a 240 ml suc de grepfruit a determinat și o scădere a ASC de 20,4% a metabolitului activ ortohidroxic. Ingestia unor cantități mari de suc de grepfruit (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 metaboliți) inhibitorilor HMG-CoA reductazei.

\*\* Raport bazat pe o singură probă prelevată la 8-16 ore după administrarea dozei.

Tablul 2: Efectul atorvastatinei asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent

Atorvastatină Doze	Medicament administrat concomitent		
	Medicament/doză (mg)	Modificări ale ASC <sup>&amp;</sup>	Recomandări clinice
80 mg o dată pe zi timp de 10 zile	Digoxină 0,25 mg o dată pe zi, timp de 20 zile	1,15	Pacienții tratați cu digoxină trebuie monitorizați adecvat.
40 mg o dată pe zi timp de 22 zile	Contraceptive orale o dată pe zi, timp de 2 luni - noretindronă 1 mg - etinilestradiol 35 μg	1,28 1,19	Fără recomandări specifice.
80 mg o dată pe zi timp de 15 zile	* Fenazonă, 600 mg doză unică	1,03	Fără recomandări specifice.
10 mg o dată pe zi	Tipranavir 500 mg de două ori pe zi/ritonavir 200 mg de două ori pe zi, timp de 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, timp de 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, timp de 14 zile	0,99	Fără recomandări specifice.

- & Datele exprimate sub formă de procent % reprezintă proporția diferenței corespunzătoare, comparativ cu monoterapia cu atorvastatină (adică 0% = nu există diferențe).
- \* Administrarea concomitentă a unor doze repetate de atorvastatină și fenazonă a arătat un efect minim sau nedetectabil asupra clearance-ului fenazonei.

#### Copii și adolescenți

Studiile 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 aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă 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, prin urmare întreruperea medicamentelor hipolipemiante în timpul sarcinii ar trebui să aibă un impact redus asupra riscului de lungă durată asociat hipercolesterolemiei primare.

Din aceste cauze, 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 absența 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 a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

În baza de date a studiilor clinice cu atorvastatină, placebo-controlate, 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.

Frecvențele estimate ale reacțiilor adverse sunt clasificate în conformitate cu următoarea convenție: frecvente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (nu poate fi evaluată 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, creștere a greutateii corporale, anorexie.

#### *Tulburări psihice*

Mai puțin frecvente: coșmaruri, insomnie.

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

Frecvente: cefalee.

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

Rare: neuropatie periferică.

#### *Tulburări oculare*

Mai puțin frecvente: vedere încețoșată.

Rare: tulburări de vedere.

#### *Tulburări acustice și vestibulare*

Mai puțin frecvente: tinitus

Foarte rare: pierderea auzului.

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Frecvente: durere faringo-laringiană, epistaxis.

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Frecvente: constipație, flatulență, dispepsie, greață, diaree.

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

#### *Tulburări hepatobiliare*

Mai puțin frecvente: hepatită.

Rare: coleastă.

Foarte rare: insuficiență hepatică.

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

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

Rare: angioedem, 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, rbdomioliză, ruptură musculară, tendinopatie, uneori complicată cu ruptură de tendon.

Foarte rare: sindrom asemănător lupusului eritematos sistemic.

Cu frecvență necunoscută: miopatie necrotică mediată imun (vezi pct. 4.4).

#### *Tulburări ale aparatului genital și sânului*

Foarte rare: ginecomastie.

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

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

#### *Investigații diagnostice*

Frecvente: modificări ale testelor hepatice, creștere a 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

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani tratați cu atorvastatină au prezentat un profil al reacțiilor adverse, în general similar cu cel al pacienților tratați cu placebo, cele mai frecvente reacții adverse observate în ambele grupuri, indiferent de cauzalitate, au fost infecțiile. Nu a fost observat niciun efect clinic semnificativ asupra creșterii și maturizării sexuale într-un studiu clinic de 3 ani bazat pe evaluarea maturizării și dezvoltării generale, evaluarea stadiului Tanner și determinarea înălțimii și greutateii. Profilul de siguranță și tolerabilitate la copii și adolescenți a fost similar cu profilul de siguranță cunoscut al atorvastatinei la pacienții adulți.

Baza de date privind siguranța clinică include date privind siguranța pentru 520 de copii tratați cu atorvastatină, dintre care 7 pacienți cu vârsta <6 ani, 121 pacienți în intervalul de vârstă de la 6 ani până la 9 ani și 392 pacienți în intervalul de vârstă de 10 ani până la 17 ani. Pe baza datelor disponibile, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii este similară cu cea a adulților.

#### Următoarele reacții adverse au fost raportate în asociere cu unele statine:

- Disfuncție sexuală
- Depresie
- Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, mai ales în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.4).

- Diabet zaharat: Frecvența depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemia în condiții de repaus alimentar  $\geq 5,6$  mmol /l, IMC  $>30$ kg/m<sup>2</sup>, trigliceridemie crescută, istoric 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

### **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 al funcțiilor vitale. Trebuie monitorizate testele hepatice și valorile concentrației plasmatice a CPK. Din cauza legării în proporție mare de proteinele plasmatice, nu se așteaptă ca hemodializa să determine o creștere semnificativă a clearance-ului atorvastatinei.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupă farmacoterapeutică: hipolipemiant, 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. La nivel hepatic, 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).

#### Efecte farmacodinamice

Atorvastatina scade colesterolemia și concentrația 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.

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

Într-un studiu privind relația doză-răspuns s-a demonstrat că atorvastatina scade concentrațiile plasmatice ale colesterolului total (30-46%), LDL colesterolului (41-61%), apolipoproteinei B (34-50%) și trigliceridelor (14-33%) și, în același timp, determină în proporții variabile creșterea concentrațiilor plasmatice ale HDL colesterolului și 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 non-insulino-dependent.

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 intens al atorvastatinei 80 mg și cel standard al pravastatinei 40 mg în ateroscleroza coronariană, a fost evaluat prin ecografie intravasculară (ECIV), în cursul angiografiei, la pacienți cu boală coronariană acută. 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 de tratament cu atorvastatină (n=253) nu a existat nicio evoluție a aterosclerozei.

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

În grupul de tratament cu atorvastatină, concentrația plasmatică a LDL-colesterolului a fost redusă la o valoare medie de 2,04 mmol/l  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$  30) comparativ cu valoarea de la momentul inițial de 3,98 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  28), iar în cazul grupului de tratament cu pravastatină concentrația plasmatică a LDL-C a fost redusă la o medie de 2,85 mmol/l  $\pm$  0,7 (110 mg/dl  $\pm$  26) comparativ cu valoarea de la momentul inițial de 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  28) (p<0,0001). De asemenea, atorvastatina a redus semnificativ concentrația plasmatică medie a colesterolului total cu 34,1% (pravastatina: -18,4%, p<0,0001), concentrația plasmatică medie a trigliceridelor cu 20% (pravastatina: -6,8%, p<0,0009) și concentrația plasmatică medie a apolipoproteinei B cu 39,1% (pravastatina: -22%, p<0,0001). Atorvastatina a dus la creșterea medie a concentrației plasmatice a HDL-colesterolului cu 2,9% (pravastatina: +5,6%, p=NS). În cazul grupului de tratament cu atorvastatină a fost înregistrată o reducere medie de 36,4% a concentrației plasmatice a proteinei C reactive, comparativ cu 5,2% în cazul grupului de tratament cu pravastatină (p<0,0001).

Rezultatele studiului au fost obținute utilizându-se doza de 80 mg. Prin urmare, nu pot fi extrapolate pentru doze mai mici.

Profilurile de siguranță și tolerabilitate în cele două grupuri de tratament au fost comparabile.

În acest studiu nu a fost investigat efectul scăderii semnificative a concentrațiilor plasmatice ale lipidelor al atorvastatinei asupra mortalității și morbidității cardiovasculare. Prin urmare, semnificația clinică a acestor modificări în ceea ce privește prevenția primară și secundară a evenimentelor cardiovasculare este necunoscută.

##### *Sindromul 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.

#### *Prevenție a bolii cardiovasculare*

Efectul atorvastatinei asupra bolii coronariene letale și non-letale a fost evaluat în studiul ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm), randomizat, dublu-orb, placebo-controlat. Pacienții au fost hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 40 și 79 ani, fără infarct de miocard în antecedente sau tratament anterior pentru angină pectorală, cu concentrații plasmatice ale colesterolului total  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl).

Toți pacienții aveau cel puțin 3 factori de risc cardiovascular pre-existenți: sex masculin, vârstă  $\geq 55$  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 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 comparativ cu placebo)	Reducerea absolută <sup>1</sup> a riscului (%)	Valoarea p
BCI letală plus IM non-letal	36%	100 comparativ cu 154	1,1	0,0005
Total evenimente cardiovasculare și proceduri de revascularizare	20%	389 comparativ cu 483	1,9	0,0008
Total evenimente coronare	29%	178 comparativ cu 247	1,4	0,0006

<sup>1</sup> Pe baza diferenței frecvențelor de apariție ale evenimentelor pe parcursul unei urmăriri mediane de 3,3 ani. BCI = boală coronariană ischemică; IM = infarct miocardic.

Mortalitatea totală și mortalitatea cardiovasculară nu au fost reduse semnificativ (185 comparativ cu 212 evenimente, p=0,17 și 74 comparativ cu 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 frecvențe mici a evenimentelor în subgrupul de femei. Mortalitatea globală și cardiovasculară a fost mai mare la paciente (38 comparativ cu 30 și 17 comparativ cu 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 letală plus IM non letal) 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 letale și non-letale 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 concentrațiile plasmatiche ale LDL-colesterolului  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) și trigliceridelor  $\leq 6,78$  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 li s-a administrat 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 <sup>1</sup> a riscului (%)	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 comparativ cu 127	3,2	0,001
IM (IMA letal și non letal, IM silențios)	42%	38 comparativ cu 64	1,9	0,007
Accidente vasculare cerebrale (letale și non letale)	48%	21 comparativ cu 39	1,3	0,0163

<sup>1</sup> Pe baza diferenței frecvențelor de apariție a evenimentelor pe parcursul unei monitorizări mediane de 3,9 ani. IMA = infarct miocardic acut; CABG = operație de by-pass aorto-coronarian; BCI = boală coronariană ischemică; IM = infarct miocardic; PTCA = angioplastie coronariană percutanată.

Nu au existat dovezi ale vreunei diferențe în ceea ce privește efectul tratamentului în funcție de sexul, vârsta sau concentrația plasmatică 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 la care s-a administrat placebo comparativ cu 61 de decese în grupul de tratament 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 atorvastatinei în doză de 80 mg pe zi sau efectul placebo asupra accidentelor vasculare cerebrale la 4731 pacienți cu AVC (accident vascular cerebral) sau AIT (accident ischemic tranzitoriu) în ultimele 6 luni, fără antecedente de BCI (boală coronariană ischemică). Pacienții au fost 60% bărbați, cu vârsta cuprinsă între 21 și 92 ani (în medie 63 ani) și cu valori inițiale medii ale concentrațiilor plasmatiche ale LDL-colesterolului de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Valoarea medie a concentrațiilor plasmatiche ale LDL-colesterolului în timpul tratamentului cu atorvastatină, a fost de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) iar în timpul administrării de placebo a fost de 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Perioada medie de urmărire a fost de 4,9 ani.

Atorvastatina administrată în doză de 80 mg a redus riscul criteriului principal final de evaluare al AVC letal sau non-letal cu 15% (RR 0,85; ÎI 95%, 0,72-1,00; p=0,05 sau 0,84; ÎI 95%, 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-un studiu retrospectiv, atorvastatina administrată în doză de 80 mg a redus incidența accidentului vascular cerebral ischemic (218/2365, 9,2% față de 274/2366, 11,6%, p=0,01) și a crescut incidența accidentului vascular cerebral hemoragic (55/2365, 2,3% față de 33/2366, 1,4%, p=0,02) comparativ cu placebo.

- Riscul accidentului vascular cerebral hemoragic a crescut la pacienții care au fost incluși în studiul cu accident vascular cerebral hemoragic în antecedente (7/45 în grupul de tratament cu atorvastatină comparativ cu 2/48 în grupul la care s-a administrat placebo; RR 4,06; ÎI 95%, 0,84-19,57) iar riscul accidentului vascular cerebral ischemic a fost similar (3/45 în grupul de tratament cu atorvastatină comparativ 2/48 în grupul la care s-a administrat placebo; RR 1,64; ÎI 95%, 0,27-9,82).
- Riscul accidentului vascular cerebral hemoragic a crescut la pacienții care au fost incluși în studiu cu infarct cerebral lacunar în antecedente (20/708 în grupul de tratament cu atorvastatină comparativ cu 4/701 în grupul la care s-a administrat placebo; RR 4,99; ÎI 95%, 1,71-14,61), însă riscul accidentului vascular cerebral ischemic a fost, de asemenea, scăzut la acești pacienți (79/708 în grupul de tratament cu atorvastatină comparativ cu 102/701 în grupul la care s-a administrat placebo; RR 0,76; ÎI 95%, 0,57-1,02). Este posibil ca riscul total de accident cerebral vascular să fie mai mare la pacienții cu infarct cerebral lacunar în antecedente, tratați cu atorvastatină 80 mg pe zi.

Mortalitatea de toate cauzele a fost de 15,6% (7/45) pentru atorvastatină comparativ cu 10,4% (5/48) pentru placebo la subgrupul de pacienți cu accident vascular cerebral hemoragic în antecedente. Mortalitatea de toate cauzele a fost de 10,9% (77/708) pentru atorvastatină comparativ cu 9,1% (64/701) pentru placebo la subgrupul de pacienți cu infarct cerebral lacunar în antecedente.

### **Copii și adolescenți**

#### **Hipercolesterolemie familială heterozigotă la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani**

39 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, cu hipercolesterolemie familială heterozigotă confirmată prin teste genetice și cu valori bazale ale concentrației plasmatice a LDL-C  $\geq 4$  mmol/l, au fost incluși într-un studiu deschis de 8 săptămâni, pentru evaluarea farmacocineticii, farmacodinamicii, siguranței și tolerabilității atorvastatinei. Grupul A a inclus 15 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și stadiu Tanner 1. Grupul B a inclus 24 copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani și stadiu Tanner  $\geq 2$ .

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.

Într-un al doilea studiu deschis, cu un singur braț, au fost incluși și tratați cu atorvastatin, timp de până

la trei ani, 271 de copii de sex masculin și feminin cu hipercolesterolemie familială heterozigotă cu vârsta cuprinsă între 6 ani până la 15 ani. Incluziunea în studiu a necesitat confirmarea diagnostică a hipercolesterolemiei familiale heterozigote și un nivel inițial al LDL-C  $\geq 4$  mmol / l (aproximativ 152 mg/dl). Studiul a inclus 139 de copii în stadiul de dezvoltare Tanner 1 (în general, de la vârsta de 6 ani până la 10 ani). Doza inițială de atorvastatină a fost de 5 mg, administrată o dată pe zi (sub formă de comprimat masticabil) la copiii cu vârsta sub 10 ani. Copii cu vârsta de 10 ani și peste au fost tratați cu 10 mg atorvastatină, o dată pe zi. La toți copiii s-a putut crește doza, pentru atingerea țintei de  $<3,35$  mmol / l LDL-C. Doza medie ponderată pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 9 ani a fost de 19,6 mg, iar doza medie ponderată pentru copiii cu vârsta de 10 ani și peste a fost de 23,9 mg.

Valoarea medie (+/- SD) a valorilor inițiale ale LDL-C a fost de 6,12 (1,26) mmol / l, care a fost de aproximativ 233 (48) mg / dl. Consultați tabelul 3 de mai jos pentru rezultatele finale.

Datele au fost în concordanță cu absența efectului medicamentului asupra oricăror parametri ai creșterii și dezvoltării (adică înălțime, greutate, IMC, stadiul Tanner, evaluarea investigatorului privind maturizarea și dezvoltarea generală) la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă tratați cu atorvastatină în decursul celor 3 ani de studiu. Nu a existat nici un efect evaluat de către investigatori, asupra înălțimii, greutății, IMC, în funcție de vârstă sau sex.

TABEL 3. Efectele de reducere a lipidelor de către atorvastatină la adolescenți băieți și fete cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (mmol/l)						
Timp	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Valori inițiale	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
Luna 30	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
Luna 36/ET	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***

TC= colesterol total; LDL-C = colesterol de joasă densitate; HDL-C = colesterol de înaltă densitate; TG = trigliceride; Apo B = apolipoproteină B; “ /ET” a inclus datele vizitei finale la pacienții care au întrerupt studiul înainte de termenul limită programat, de 36 luni, precum și pentru pacienții care au încheiat cele 36 săptămâni de participare la studiu; “\*”= Valoarea lunii 30 N pentru acest parametru a fost de 207; “\*\*”= Valoarea inițială N pentru acest parametru a fost de 270; “\*\*\*” = Valoarea N 36/ET pentru acest parametru a fost de 243; “#”=g/l pentru Apo B.

#### Hipercolesterolemie familială heterozigotă la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani

Într-un studiu dublu-orb, placebo controlat, urmat de o fază deschisă, 187 copii și adolescenți de sex masculin și de sex feminin, 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 atorvastatină 80 mg pe zi). Durata studiului a fost de 3 ani: concentrația plasmatică a LDL-colesterolului a scăzut cu 36%.

Nu a fost stabilită eficacitatea de lungă durată a atorvastatinei, în tratamentul în perioada copilăriei, pentru reducerea morbidității și mortalității în perioada adultă.

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor cu atorvastatină efectuate la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și 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 Proprietăți farmacocinetice

### *Absorbție*

După administrarea orală, atorvastatina este absorbită rapid; concentrațiile plasmatiche 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 biodisponibilitatea sistemică a activității inhibitorii a HMG-CoA-reductazei este de aproximativ 30%. Biodisponibilitatea sistemică mică este atribuită clearance-ului pre-sistemic la nivelul mucoasei gastro-intestinale 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 plasmatiche.

### *Metabolizare*

Atorvastatina este metabolizată de citocromul P450 3A4 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 glucuroconjugare. *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, medicamentul nu pare a fi supus 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, din cauza metaboliților activi.

Atorvastatina este substrat al transportorilor hepatici, al polipeptidelor transportoare de preluare hepatică 1B1 (OATP1B1) și al transportorului 1B3 (OATP1B3). Metabolitii atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatina este, de asemenea, identificată ca un substrat al proteinelor rezistente la medicamente multiple (MDR1) și al proteinei rezistente la cancer la sân (BCRP), care poate limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei.

## Grupe speciale de pacienți

### *Vârstnici*

Concentrațiile plasmatiche 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 și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, în stadiul Tanner 1 (N=15) și Tanner  $\geq 2$  (N=24) și valori bazale ale concentrației plasmatice a LDL-C  $\geq 4$  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 copiii 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 metaboliților săi activi sunt diferite la femei, comparativ cu bărbați (femei:  $C_{\max}$  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 între bărbați și femei în ceea ce privește efectul asupra concentrației lipidelor în sânge.

### *Insuficiență renală*

Bolile renale nu influențează concentrațiile plasmatice sau efectele hipolipemiante ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi.

### *Insuficiență hepatică*

Concentrațiile plasmatice de atorvastatină și ale metaboliților săi activi sunt crescute semnificativ ( $C_{\max}$  de aproximativ 16 ori, ASC de aproximativ 11 ori) la pacienții cu boală hepatică alcoolică cronică (Childs-Pugh B).

### *Polimorfism SLC11B1*

Captarea hepatică a tuturor inhibitorilor HMG-CoA reductazei, inclusiv a atorvastatinei, presupune implicarea transportorului OATP1B1. La pacienții cu polimorfism SLC11B1 apare riscul creșterii concentrației plasmatice a atorvastatinei, care poate duce la creșterea riscului de rhabdmioliză (vezi pct. 4.4). Polimorfismul genetic al OATP1B1 (SLC11B1 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 (obținându-se de 6-11 ori valoarea  $ASC_{0-24 \text{ ore}}$  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, cu toate acestea, 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. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

## **6.1 Lista excipienților**

### Nucleul comprimatului

Hidroxid de sodiu  
Hidroxiopropilceluloză(E463)  
Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină(E460)  
Croscarmeloză sodică  
Crospovidonă tip A  
Polisorbat 80  
Stearat de magneziu(E470b)

### Film

Alcool polivinilic  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol 3000  
Talc(E553b)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.  
Acest medicament nu necesită precauții speciale de temperatură pentru păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere (OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 și 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

KRKA, d. d., Novo mesto,  
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10776/2018/01-14  
10777/2018/01-14  
10778/2018/01-14

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Septembrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2022