

AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. 11235/2018/01-02-03-04-05-06-07-08	<i>Anexa 2</i>
11236/2018/01-02-03-04-05-06-07-08	
11237/2018/01-02-03-04-05-06-07-08	
11238/2018/01-02-03-04-05-06-07-08	
Rezumatul caracteristicilor produsului	

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Atorvastatina Arena 10 mg comprimate filmate
 Atorvastatina Arena 20 mg comprimate filmate
 Atorvastatina Arena 40 mg comprimate filmate
 Atorvastatina Arena 80 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Atorvastatina Arena 10 mg
 Fiecare comprimat filmat conține 10 mg atorvastatină sub formă de atorvastatină calcică 10,34 mg.
 Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 41,42 -43,74 mg.

Atorvastatina Arena 20 mg
 Fiecare comprimat filmat conține 20 mg atorvastatină sub formă de atorvastatină calcică 20,68 mg.
 Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 82,83-87,17 mg.

Atorvastatina Arena 40 mg
 Fiecare comprimat filmat conține 40 mg atorvastatină sub formă de atorvastatină calcică 41,36 mg.
 Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 165,66-181,54 mg.

Atorvastatina Arena 80 mg
 Fiecare comprimat filmat conține 80 mg atorvastatină sub formă de atorvastatină calcică 82,72 mg.
 Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 331,32-349,08 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Atorvastatina Arena 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, biconvexe de culoare albă cu dimensiuni de 10,1 ±0,1 mm, 5,6 ±0,1 mm și grosime de 3,7 ±0,2 mm.

Atorvastatină Arena 20 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, biconvexe de culoare alba, cu o linie mediană pe una dintre fețe, cu dimensiuni de 12,7 ± 0,1 mm, 6,7 ± 0,1 mm și grosime de 4,6 ± 0,2 mm.
 Linia mediană are rol de diferențiere și nu de divizare în doze egale.

Atorvastatină Arena 40 mg, comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, biconvexe de culoare albă, cu o linie mediană pe una dintre fețe, cu dimensiuni de $19,4 \pm 0,1$ mm, $7,8 \pm 0,2$ mm și grosime de $3,7 \pm 0,2$ mm.

Linia mediană are rol de diferențiere și nu de divizare în doze egale.

Atorvastatina Arena 80 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, biconvexe de culoare albă, cu o linie mediană pe una dintre fețe, cu dimensiuni de $22,8 \pm 0,1$ mm, $10,9 \pm 0,1$ mm și grosime de $5,7 \pm 0,2$ mm.

Linia mediană are rol de diferențiere și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemia

Atorvastatina Arena este indicat ca adjuvant al regimului alimentar pentru scăderea valorilor crescute ale colesterolului total, LDL-colesterolului (LDL-C), apolipoproteinei-B și trigliceridelor, la pacienți adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani sau mai mare cu hipercolesterolemie primară, inclusiv hipercolesterolemie familială (variante heterozigotă) sau hiperlipidemie mixtă (cum sunt tipul IIa și IIb clasificarea Frederickson), atunci când răspunsul la regimul alimentar și alte măsuri non-farmacologice sunt neadecvate.

De asemenea, Atorvastatina Arena este indicat în scăderea colesterolului total și LDL-colesterolului, la pacienții adulți cu hipercolesterolemie familială homozigotă, în asociere cu alte măsuri terapeutice care reduc valoarea lipidelor (de exemplu LDL afereza) sau când astfel de tratamente nu sunt disponibile.

Prevenirea bolii cardiovasculare

Pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienții adulți la care se estimează prezența unui risc crescut de apariție a primului eveniment cardiovascular (vezi pct. 5.1), ca adjuvant la corectarea altor factori de risc.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Înainte de administrarea Atorvastatina Arena, pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar standard de scădere a colesterolului, regim alimentar ce trebuie continuată în timpul tratamentului cu Atorvastatina Arena.

Dozele se stabilesc individual, corespunzător valorilor inițiale ale LDL-colesterolului, obiectivului terapiei, precum și răspunsului fiecărui pacient.

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

Hipercolesterolemia primară și hipercolesterolemia combinată (mixtă)

La majoritatea pacienților, doza adecvată este de 10 mg Atorvastatina Arena pe zi. Răspunsul terapeutic se observă în primele 2 săptămâni, iar efectul terapeutic maxim este atins, de regulă, în decurs de 4 săptămâni. Efectul se menține în timpul tratamentului de lungă durată.

Hipercolesterolemia familială heterozigotă

Doza inițială este de 10 mg Atorvastatina Arena pe zi. Dozele trebuie individualizate și ajustate la

fiecare 4 săptămâni, până la doza de 40 mg pe zi. După aceea, fie se crește doza până la doza maximă de 80 mg pe zi, sau, la doza de 40 mg atorvastatină o dată pe zi, se administrează suplimentar un chelator de acizi biliari.

Hipercolesterolemia familială homozigotă

Datele disponibile sunt limitate (vezi pct. 5.1)

Doza de atorvastatină la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă este cuprinsă între 10mg și 80 mg pe zi (vezi pct. 5.1). La acești pacienți, atorvastatina trebuie să fie administrată ca adjuvant la alte tratamente hipolipemice (de exemplu LDL afereza), sau atunci când astfel de tratamente nu sunt disponibile.

Prevenirea bolii cardiovasculare

În studiile de prevenție primară, doza administrată a fost de 10 mg pe zi. În scopul atingerii nivelurilor de LDL colesterol, pot fi necesare doze mai mari, în conformitate cu ghidurile actuale.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară modificarea dozelor (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Atorvastatina Arena trebuie administrat cu precauție pacienților cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2). Atorvastatina Arena este contraindicat pacienților cu afecțiuni hepatice active (vezi pct. 4.3).

Persoane vârstnice

Eficacitatea și siguranța utilizării la dozele recomandate sunt similare la pacienții cu vârsta de peste 70 de ani și la pacienții adulți.

Utilizarea la copii și adolescenți

Hipercolesterolemie

Tratamentul la copii și adolescenți trebuie efectuat de către medici cu experiență în tratarea hiperlipidemie la copii și adolescenți și pacienții trebuie reevaluați în mod regulat pentru aprecierea evoluției.

Doza inițială recomandată pentru pacienții cu vârsta de 10 ani și mai mare, este de 10 mg atorvastatină pe zi, cu creștere treptată până la 20 mg pe zi. Creșterea treptată trebuie efectuată în funcție de răspunsul și tolerabilitatea pacientului. La acest grup populațional, datele de siguranță privind administrarea dozelor mai mari de 20 mg, corespunzător la 0,5 mg/kg, sunt limitate.

Datele disponibile în prezent referitoare la grupul de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani sunt limitate (vezi pct. 5.1). Atorvastatina este contraindicată pentru tratamentul pacienților cu vârsta mai mică de 10 ani.

Pentru această categorie de pacienți pot fi mult mai adecvate alte forme farmaceutice/concentrații.

Mod de administrare

Atorvastatina Arena este un medicament cu administrare orală. Fiecare doza zilnică de atorvastatină trebuie administrată în priză unică, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Atorvastatina Arena este contraindicat la pacienți:

- cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului enumerați la pct. 6.1,
- cu boli hepatice active sau creștere inexplicabilă și persistentă a concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor hepatice de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale,

- femei gravide , femei care alăptează, sau femeile aflate la vârsta fertilă și care nu utilizează contraceptive (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte hepatice

Înainte de începerea 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 ale unei posibile afecțiuni hepatice, trebuie efectuate teste ale funcției hepatice. Pacienții la care se observă o creștere a valorilor transaminazelor trebuie monitorizați până la normalizarea acestor valori. În cazul creșterii persistente a valorilor transaminazelor de peste 3 ori față de media limitei superioare a valorilor normale (LSN), se recomandă fie reducerea dozei, fie întreruperea tratamentului cu Atorvastatina Arena (vezi pct. 4.8).

Atorvastatina Arena trebuie administrat cu precauție la pacienții care consumă cantități considerabile de alcool etilic și/sau la cei cu boli hepatice în antecedente.

Prevenirea accidentului vascular cerebral prin reducerea agresivă a nivelurilor de colesterol (SPARCL)

Într-o analiză ulterioară studiului privind subtipurile de accident vascular cerebral, la pacienții fără boală coronariană (BC), care au avut recent un accident vascular cerebral (AVC) sau accident ischemic tranzitor, a existat o incidență mai mare de accident vascular cerebral hemoragic în grupul pacienților tratați cu atorvastatină 80 mg comparativ cu grupul tratat cu placebo. Riscul crescut a fost observat în special la pacienții cu accident vascular cerebral hemoragic în antecedente sau infarct lacunar, la momentul intrării în studiu. La pacienții cu accident vascular cerebral hemoragic sau infarct lacunar în antecedente, raportul risc/beneficiu pentru doza de 80 mg atorvastatină este incert, și riscul potențial de accident vascular cerebral hemoragic trebuie analizat cu atenție înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 5.1)

Efecte asupra musculaturii scheletice

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, atorvastatina poate afecta rareori musculatura scheletică și determina mialgie, miozită și miopatie, care pot evolua către rabdomioliză, o afecțiune gravă, caracterizată prin creșteri importante ale valorilor CPK (>10 ori limita superioară a valorilor normale), mioglobinemie și mioglobinurie și care poate duce la insuficiență renală.

Înainte de inițierea tratamentului:

Atorvastatina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru rabdomioliză. Concentrația de creatinkinază (CK) trebuie determinată înaintea inițierii tratamentului cu statine în următoarele situații:

- insuficiență renală
- hipotiroidism
- antecedente personale sau heredocolaterale de afecțiuni musculare ereditare
- antecedente de toxicitate musculară la statine sau fibrați
- antecedente de afecțiuni hepatice și/sau consum excesiv de alcool etilic
- la persoanele vârstnice (cu vârsta >70 de ani), necesitatea acestei determinări trebuie luată în considerare în funcție de prezența altor factori de risc pentru rabdomioliză.
- situații în care se constată un nivel plasmatic crescut, cum este cazul interacțiunilor (vezi pct. 4.5) și în cazul populațiilor speciale, inclusiv în cazul subpopulațiilor genetice.

În aceste situații trebuie evaluate cu atenție riscurile posibile ale tratamentului, comparativ cu beneficiile urmărite. De aceea, se recomandă monitorizarea clinică atentă a pacienților.

În cazul concentrației semnificativ crescute a CK (>5 ori LSN), tratamentul nu trebuie inițiat.

Determinările creatinkinazei (CK)

Creatinkinaza (CK) nu trebuie determinată după un efort fizic intens sau în prezența oricărei alte cauze

posibile de creștere a CK, deoarece interpretarea rezultatelor devine dificilă. În cazul în care concentrația de CK este semnificativ mai mare decât valorile normale (>5 ori LSN), determinarea se repetă după 5-7 zile, pentru confirmarea rezultatelor.

În timpul tratamentului:

- trebuie explicată pacienților importanța raportării imediate a mialgiei, crampelor musculare sau fatigabilității, în special urmată de stare de rău și hipertermie;
- dacă aceste simptome apar în timpul tratamentului cu atorvastatină, trebuie determinată concentrația CK și, în cazul unor creșteri semnificative (> 5 ori LSN), tratamentul trebuie întrerupt;
- dacă simptomele musculare sunt severe și determină disconfort zilnic, chiar dacă valoarea CK $<5 \times$ LSN, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului;
- dacă simptomele se remit, iar concentrația CK revine la normal, se poate lua în considerare reînceperea tratamentului cu atorvastatină sau inițierea unui tratament cu o altă statină, cu utilizarea dozelor eficiente minime și monitorizarea atentă a pacientului;
 - tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt în cazul creșterii clinic semnificative a concentrației CK ($> 10 \times$ LSN) sau dacă se suspectează sau se confirmă rabdomioliza.

Administrarea concomitentă a altor medicamente

Riscul de rabdomioliză crește atunci când atorvastatina este administrată concomitent cu unele medicamente, care pot crește concentrația plasmatică a atorvastatinei, cum sunt inhibitorii potenți ai izoenzimei CYP3A4 sau proteinelor transportoare (de exemplu ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdinul, stipipentolul, ketoconazolul, voriconazolul, itraconazolul, posaconazolul și inhibitorii de protează HIV, inclusiv ritonavirul, lopinavirul, atazanavirul, indinavirul, darunavirul etc.). Riscul de miopatie poate fi crescut și prin administrarea concomitentă de gemfibrozil și alți derivați de acid fibric, boceprevir, eritromicină, niacină și ezetimib, telaprevir sau administrarea concomitentă de tipranavir/ritonavir.

Dacă este posibil, în locul utilizării acestor medicamente vor fi luate în considerare tratamente alternative (care nu interacționează).

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 și concentrații plasmatică crescute ale creatinkinazei, care persista chiar dacă tratamentul cu statine este întrerupt.

Dacă administrarea concomitentă a atorvastatinei și a acestor medicamente este necesară, beneficiile și riscurile tratamentului vor fi evaluate cu atenție. În cazul pacienților tratați cu medicamente care cresc concentrația plasmatică a atorvastatinei, se recomandă utilizarea dozei minime de atorvastatină pentru tratamentul concomitent.

Adițional, în cazul administrării unui inhibitor potent de CYP3A4, va fi luată în considerare inițierea tratamentului cu atorvastatină, utilizând o doză mai mică de start și se recomandă monitorizarea atentă a acestor pacienți (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă administrarea concomitentă de atorvastatină și acid fusidic, de aceea, pe durata tratamentului cu acid fusidic, administrarea atorvastatinei va fi temporar suspendată (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți

La copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani, nu s-au efectuat studii de siguranță în ceea ce privește dezvoltarea (vezi pct. 4.8).

Boală pulmonară interstițială

Au fost raportate cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială în asociere cu tratamentul cu unele statine, în special la administrarea pe termen lung (vezi pct. 4.8). Manifestările prezentate pot include dispnee, tuse neproductivă și deteriorarea stării generale de sănătate (oboseală, scădere în greutate și febră). Dacă se suspectează apariția unei boli pulmonare interstițiale, tratamentul cu statine

va fi întrerupt.

Diabet zaharat

Există dovezi care sugerează că statinele cresc glicemia și, la unii pacienți cu risc crescut de apariție a diabetului zaharat, pot produce hiperglicemie, cu valori care să necesite măsuri considerate de rutină la pacienții cu diabet zaharat diagnosticat. Cu toate acestea, acest risc de apariție a diabetului zaharat este depășit de beneficiul reducerii riscului cardiovascular și, prin urmare, nu există un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc crescut (valori ale glicemiei în condiții de repaus alimentar între 5,6 și 6,9 mmol /l, IMC > 30kg/m², valori crescute ale trigliceridemie, hipertensiune arterială), trebuie monitorizați clinic și biochimic, în acord cu ghidurile naționale.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul administrării concomitente de medicamente asupra atorvastatinei

Atorvastatina este metabolizată de citocromul P4503A4 (CYP3A4) și este un substrat pentru transportul proteinelor, transportorul de preluare hepatic OATP1B1. Când atorvastatina este administrată concomitent cu inhibitori ai CYP3A4 sau proteine transportoare, poate crește concentrația plasmatică a atorvastatinei și concomitent riscul de apariție al miopatiei. Riscul poate fi de asemenea crescut și în cazul administrării concomitente a atorvastatinei cu alte medicamente care au potențial de a induce miopatia, cum sunt derivații de acid fibric și ezetimib (vezi pct. 4.4).

Inhibitorii de CYP3A4

A fost dovedit că inhibitorii puternici de CYP3A4 pot duce la creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatică de atorvastatină (vezi tabelul 1 și informațiile specifice de mai jos). Administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic de CYP3A4 (de exemplu ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol și inhibitorii de protează HIV, incluzând ritonavir, lopinavir, indinavir, darunavir etc) și atorvastatină trebuie evitată. În cazul în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu atorvastatină nu poate fi evitată, se recomandă utilizarea unei doze inițiale mai mici, doze maxime pentru atorvastatină și monitorizarea atentă a pacientului (vezi Tabelul 1).

Inhibitorii moderați ai CYP3A4 (de exemplu: eritromicină, diltiazem, verapamil și fluconazol) pot crește concentrația plasmatică de atorvastatină (vezi tabelul 1). Un risc crescut de apariție a miopatiei a fost observat în cazul asocierii eritromicinei cu statine. Nu au fost efectuate studii privind evaluarea efectelor interacțiunii între amiodaronă sau verapamil și atorvastatină. Atât amiodarona, cât și verapamilul sunt cunoscute ca inhibitori ai activității CYP3A4, astfel încât administrarea lor concomitentă cu atorvastatina poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatică la atorvastatină. Din acest motiv, în cazul tratamentului concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4, se recomandă administrarea unei doze maxime mai mică de atorvastatină și monitorizarea clinică atentă a pacientului. Monitorizarea clinică atentă a pacientului este recomandată după inițierea tratamentului sau după ajustarea dozei de inhibitor.

Inductori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă a atorvastatinei și a inductorilor citocromului P4503A (de exemplu: efavirenz, rifampicină, sunătoare) poate duce la scăderea variabilă a concentrației plasmatică a atorvastatinei. Datorită mecanismului dual de interacțiune al rifampicinei, (inducția citocromului P4503A și inhibarea transportorului de preluare hepatocitar OATP1B1), administrarea concomitentă simultană de atorvastatină și rifampicină este recomandată, deoarece întârzierea administrării de atorvastatină după administrarea de rifampicină a fost asociată cu reducerea semnificativă a concentrației plasmatică de atorvastatină. Efectul rifampicinei asupra concentrațiilor de atorvastatină din hepatocite este, cu toate acestea, necunoscut și dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă monitorizarea atentă a pacientului pentru evaluarea eficacității tratamentului.

Inhibitori ai proteinei de transport

Inhibitorii proteinelor de transport (de exemplu ciclosporina) pot crește concentrația plasmatică a atorvastatinei (vezi Tabelul 1). Efectul inhibării proteinelor transportoare de preluare hepatică asupra concentrațiilor de atorvastatină în hepatocite nu este cunoscut. În situația în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă reducerea dozei și monitorizarea clinică pentru evaluarea eficacității tratamentului (vezi Tabelul 1).

Gemfibrozilul / derivați de acid fibric

Utilizarea fibraților, în monoterapie, este numai ocazional asociată cu evenimente la nivel muscular, inclusiv rbdomioliză. Riscul apariției acestor evenimente poate fi crescut prin administrarea concomitentă de derivați ai acidului fibric cu atorvastatină. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie monitorizați adecvat (vezi pct. 4.4).

Ezetimib

Utilizarea de ezetimib în monoterapie este asociată cu evenimente la nivel muscular, inclusiv rbdomioliză.

Din acest motiv, riscul apariției acestor evenimente poate fi crescut prin administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină. Se recomandă monitorizarea adecvată a pacienților.

Colestipol

Concentrațiile plasmatică de atorvastatină și metaboliți activi au fost scăzute (cu aproximativ 25%) în cazul administrării concomitente de colestipol și atorvastatină. Cu toate acestea, 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

Nu au fost efectuate studii asupra interacțiunii între atorvastatin și acid fusidic. Ca și în cazul altor statine, în experiența de după punerea pe piață au fost raportate evenimente musculare asociate administrării concomitente de atorvastatină și acid fusidic, inclusiv rbdomioliză. Mecanismul acestei interacțiuni nu este cunoscut. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților și întreruperea temporară a administrării de atorvastatină, dacă este cazul.

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 în administrarea concomitentă cu alte medicamente

Digoxina

Administrarea concomitentă de doze repetate de digoxină și 10 mg atorvastatină a crescut ușor concentrația plasmatică la starea de echilibru a digoxinei. Pacienții în tratament cu digoxină vor fi monitorizați corespunzător.

Contraceptivele orale

Administrarea concomitentă de Atorvastatina Arena și contraceptive orale a determinat creșterea concentrației de noetindronă și etinilestradiol.

Warfarină

Într-un studiu clinic la pacienții aflați în tratament cronic cu warfarină, s-a observat că administrarea concomitentă de 80 mg atorvastatină pe zi și warfarină a determinat scăderea minoră, de circa 1,7

secunde, a timpului de protrombină în timpul primelor 4 zile de tratament, cu revenire la valorile normale în decurs de 15 zile de tratament cu atorvastatină. Cu toate că au fost raportate numai foarte rare cazuri de interacțiune anticoagulantă semnificativă clinic, timpul de protrombină trebuie determinat înainte de inițierea tratamentului cu atorvastatină, la pacienții aflați în tratament cu anticoagulante cumarinice și suficient de frecvent, imediat după începerea tratamentului, pentru a fi siguri că nu s-a produs nicio modificare semnificativă a timpului de protrombină.

După ce s-a documentat un timp de protrombină stabil, timpul de protrombină poate fi determinat la intervale de timp similare cu cele recomandate în mod uzual pentru pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice. Dacă doza de atorvastatină este modificată sau se întrerupe administrarea, va fi reluată aceeași procedură. Tratamentul cu atorvastatină nu a fost asociat cu sângerări sau modificări ale timpului de protrombină la pacienții care nu au primit anticoagulante.

Copii și adolescenți

Studii de interacțiune medicamentoasă au fost realizate doar la adulți. Nu se cunoaște extinderea interacțiunilor la copii și adolescenți. Interacțiunile menționate mai sus pentru adulți și atenționările de la pct. 4.4 trebuie luate în considerare la copii și adolescenți.

Tabel 1: Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii atorvastatinei

Medicamente administrate concomitent și regimul de dozare	Atorvastatină		
	Doza (mg)	Modificarea ASC ^{&}	Recomandare clinică [#]
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 zile (zilele 14 - 21)	40 mg în ziua 1, 10 mg în ziua 20	↑ 9.4 ori	Dacă este necesară administrarea concomitentă cu atorvastatină, nu trebuie depășită doza de 10 mg atorvastatină pe zi. Se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți
Telaprevir 750 mg la 8 ore, 10 zile	20 mg, doză unică	↑ 7,9 ori	
Ciclosporină 5.2 mg/kg/zi, doză constantă	10 mg OD pentru 28 zile	↑ 8.7 ori	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 zile	20 mg OD pentru 4 zile	↑ 5.9 ori	
Claritromicină 500 mg BID, 9 zile	80 mg OD pentru 8 zile	↑ 4.4 ori	Dacă este necesară administrarea concomitentă cu atorvastatină, se recomandă o doză de întreținere mai mică de atorvastatină. La doze mai mari de 20 mg atorvastatină se recomandă monitorizarea clinică a pacienților.
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID zilele 5-7, crescut la 400 mg BID în ziua 8), zilele 4-18, 30 min după administrarea atorvastatinei	40 mg OD pentru 4 zile	↑ 3.9 ori	
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 zile	10 mg OD pentru 4 zile	↑ 3.3 ori	Dacă este necesară administrarea concomitentă cu atorvastatină, se recomandă o doză de întreținere mai mică de atorvastatină. La doze mai mari de 40 mg atorvastatină se recomandă monitorizarea clinică a pacienților.
Itraconazole 200 mg OD, 4 zile	40 mg SD	↑ 3.3 ori	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 zile	10 mg OD pentru 4 zile	↑ 2.5 ori	
Fosamprenavir 1,400 mg BID, 14 zile	10 mg OD pentru 4 zile	↑ 2.3 ori	

Nelfinavir 1,250 mg BID, 14 zile	10 mg OD pentru 28 zile	↑ 1.7 ori ^	Fără recomandări speciale
Suc de Grapefruit, 240 ml OD *	40 mg, SD	↑ 37%	Nu se recomandă consumul concomitent de suc de grapefruit în cantitate mare și atorvastatină.
Diltiazem 240 mg OD, 28 zile	40 mg, SD	↑ 51%	După inițierea tratamentului sau ajustarea dozei de diltiazem se recomandă monitorizarea corespunzătoare clinică a pacienților.
Eritromicină 500 mg QID, 7 zile	10 mg, SD	↑33%^	Se recomandă doză maximă scăzută și monitorizarea pacienților
Amlodipină 10 mg, doză unică	80 mg, SD	↑18%	Fără recomandări speciale.
Cimetidină 300 mg QID, 2 săptămâni	10 mg OD pentru 4 săptămâni	↓ mai puțin de 1%^	Fără recomandări speciale
Suspensie antiacidă de magneziu și hidroxid de aluminiu, 30 ml QID, 2 săptămâni	10 mg OD pentru 4 săptămâni	↓ 35%^	Fără recomandări speciale
Efavirenz 600 mg OD, 14 zile	10 mg pentru 3 zile	↓ 41%	Fără recomandări speciale
Rifampin 600 mg OD, 7 zile (administrat concomitent)	40 mg SD	↑ 30%	Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă, se recomandă administrarea simultană a atorvastatinei cu rifampina, cu monitorizare clinică.
Rifampin 600 mg OD, 5 zile (doze separate)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 zile	40 mg SD	↑ 35%	Se recomandă doză inițială scăzută și monitorizarea clinică a pacienților.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 zile	40 mg SD	↑ 3%	Se recomandă doză inițială scăzută și monitorizarea clinică a pacienților.
Boceprevir 800 mg de 3 ori pe zi, 7 zile	40 mg doză unică	↑ 2,3 ori	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.

& Data furnizată ca x-ori schimbarea reprezintă un raport simplu între administrarea concomitentă a medicamentelor și atorvastatină în monoterapie (adică 1-ori = nicio modificare). Data furnizată ca % reprezintă diferența procentuală comparativ cu atorvastatina în monoterapie (adică 0% = nicio modificare).

Vezi pct 4.4 și 4.5 pentru semnificația clinică.

* Conține una sau mai multe componente care inhibă CYP3A4 și care pot crește concentrațiile plasmatiche ale medicamentelor metabolizate de către CYP3A4. Aportul unui pahar cu 240 ml suc de grapefruit a condus, de asemenea, la reducerea de 20,4% a ASC pentru ortohidroxi metabolitul activ. Cantități mari de suc de grapefruit (peste 1,2 l pe zi timp de 5 zile) a determinat creșterea ASC pentru atorvastatină de 2,5 ori și ASC pentru compușii activi (atorvastatină și metaboliți).

^ Activitatea totală echivalentă a atorvastatinei.

Creșterea este reprezentată prin simbolul “↑”, scăderea este reprezentată prin simbolul “↓”

OD = o dată pe zi; SD = doză unică; BID = de două ori pe zi; QID = de patru ori pe zi

Tabel 2: Efectul atorvastatinei asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent

Atorvastatină și regimul de dozare	Medicament administrat concomitent		
	Medicament/Doză (mg)	Modificarea ASC ^{&}	Recomandare clinică
80 mg OD pentru 10 zile	Digoxin 0,25 mg OD, 20 zile	↑15%	Pacienții tratați cu digoxin vor fi monitorizați corespunzător.
40 mg OD pentru 22 zile	Contraceptive orale OD, 2 luni - noretindronă 1 mg -etinil-estradiol 35 μg	↑28% ↑19%	Fără recomandări speciale
80 mg OD pentru 15 zile	* Fenazonă, 600 mg SD	↑3%	Fără recomandări speciale
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	Fără modificări	Fără recomandări speciale
10 mg, o dată pe zi timp de 4 zile	Fosamprenavir 1400 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile	↓ 27%	Fără recomandări speciale
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	Fără modificări	Fără recomandări speciale

& Datele exprimate sub formă de procent % reprezintă diferența procentuală comparativ cu atorvastatina în monoterapie (adică 0% = nicio modificare).

* Administrarea concomitentă de doze multiple de atorvastatină și fenazonă are un efect minor sau nedetectabil asupra clearancelui fenazonei.

Creșterea este reprezentată prin simbolul “↑”, scăderea este reprezentată prin simbolul “↓”

OD = o dată pe zi; SD = doză unică

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile de vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive corespunzătoare în timpul tratamentului (vezi pct. 4.3).

Sarcina

Atorvastatina Arena este contraindicat în sarcină (vezi pct. 4.3). Siguranța administrării la femeile gravide nu a fost stabilită. Nu au fost efectuate studii clinice controlate asupra administrării atorvastatinei la femeile gravide. Rar au fost raportate anomalii congenitale ca urmare a concentrațiilor plasmatiche intrauterine a inhibitorilor de HMG-CoA-reductază. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra reproducerii (vezi pct. 5.3).

Tratarea femeii gravide cu atorvastatină poate reduce nivelul fetal de mavelonat, care este un precursor în biosinteza colesterolului. Ateroscleroza este un proces cronic și, de regulă, întreruperea tratamentului cu medicamente hipolipemiante pe durata sarcinii poate avea un impact redus asupra riscului pe termen lung asociat hipercolesterolemiei primare.

Din aceste motive, Atorvastatina Arena nu trebuie să fie utilizat la femeile gravide, la cele care încearcă să rămână gravide sau care cred că ar putea fi gravide. Tratamentul cu Atoris ar trebui întrerupt pe durata sarcinii sau până se stabilește absența sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Este cunoscut faptul că atorvastatina sau metaboliții săi se excretă în laptele matern. La șobolan, concentrațiile de atorvastatină și metaboliți activi sunt similare celor din lapte (vezi pct. 5.3).

Datorită riscului potențial de apariție a unor reacții adverse grave, femeile aflate în tratament cu Atorvastatina Arena trebuie să întrerupă alăptarea (vezi pct. 4.3). Atorvastatina este contraindicată în perioada de alăptare (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

În studiile efectuate la animale, atorvastatina nu a avut efecte asupra fertilității la mascul sau femelă (vezi pct. 5.3)

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

Atorvastatina Arena are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice controlate atorvastatină-placebo, efectuate pe un număr total de 16066 pacienți (8755 pentru atorvastatină vs. 7311 placebo) tratați pe o perioadă medie de 53 de săptămâni, 5,2% dintre pacienții tratați cu atorvastatină au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse, comparativ cu 4,0% dintre pacienții tratați cu placebo.

Lista următoare prezintă reacțiile adverse la atorvastatină și se bazează pe datele obținute din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață.

Estimarea frecvenței reacțiilor a fost făcută utilizând următoarele criterii convenționale: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi evaluată din datele disponibile).

Infecții și infectări

Frecvente: rinofaringite

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 în greutate, anorexie.

Tulburări psihice:

Mai puțin frecvente: coșmaruri, insomnie.

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: cefalee.

Mai puțin frecvente: amețelă, 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 faringolaringiană, epistaxis.

Tulburări gastro-intestinale:

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

Mai puțin frecvente: varsături, durere în abdomenul superior și inferior, eructație, pancreatită.

Tulburări hepatobiliare:

Mai puțin frecvente: hepatită.

Rare: colestază.

Foarte rare: insuficiență hepatică.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: urticarie, erupție cutanată tranzitorie, prurit, alopecie.

Rare: angioedem, dermatită buloasă inclusiv eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson și necroliză toxică epidermică.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Frecvente: mialgie, artralgie, durere în extremități, spasme musculare, edem articular, durere de spate.

Mai puțin frecvente: durere la nivelul gâtului, oboseală musculară.

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

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 în piept, edem periferic, fatigabilitate, febră.

Investigații diagnostice:

Frecvente: teste funcționale hepatice anormale, creșterea valorilor sanguine ale creatinkinazei.

Mai puțin frecvente: leucociturie.

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, la pacienții tratați cu atorvastatină au fost raportate creșteri ale valorilor transaminazelor serice. De regulă, acestea au fost ușoare, tranzitorii și nu au necesitat întreruperea tratamentului. Creșteri semnificative clinic (>3 ori limita superioară a valorilor normale) ale transaminazelor serice au fost observate la 0,8% dintre pacienții tratați cu atorvastatină. Aceste creșteri au fost proporționale cu doza și au fost reversibile la toți pacienții.

Similar altor inhibitori de HMG-CoA-reductază, în cadrul studiilor clinice, la 2,5% dintre pacienții tratați cu atorvastatină s-a produs creșterea valorilor creatinkinazei (CK), cu mai mult de 3 ori limita superioară a valorilor normale. La 0,4% dintre pacienții tratați cu atorvastatină, creșterea a fost de

peste 10 ori față de limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Baza de date de siguranță clinică include date de siguranță pentru 249 pacienți copii și adolescenți care au primit atorvastatină, dintre care 7 pacienți au avut vârsta <6 ani, 14 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani și 228 pacienți cu vârsta cuprinsă între 14 și 17 ani.

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: cefalee

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: durere abdominală.

Investigații diagnostice:

Frecvente: creșterea alaninaminotransferazei, creșterea creatinfosfokinazei în sânge.

Pe baza datelor disponibile, este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți să fie aceeași ca la adulți. În prezent există experiență limitată cu privire la siguranța administrării pe termen lung a atorvastatinei la copii și adolescenți.

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

- Disfuncție sexuală
- Depresie
- Cazuri exceptionale de 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/m², 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

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu există tratament specific în cazul supradozajului 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 plasmatiche ale CK. Datorită legării în proporție mare a substanței de proteinele plasmatiche, nu se așteaptă ca hemodializa să determine o creștere semnificativă a clearance-ului atorvastatinei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hipolipemiante, hipocolesterolemiante și hipotrigliceridemiante, 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 valoarea lipoproteinelor din plasmă prin inhibarea HMG-CoA reductazei și, consecutiv, a sintezei colesterolului în ficat și crește numărul receptorilor LDL de la nivelul suprafeței celulare, în vederea accelerării captării și catabolizării LDL.

Atorvastatina scade sinteza de LDL și numărul particulelor de LDL. Atorvastatina produce o creștere marcată și continuă a activității receptorilor LDL, legată de îmbunătățirea calitativă a particulelor LDL circulante. Atorvastatina reduce semnificativ LDL-colesterolul la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, pacienți care în mod normal nu răspund la o medicație hipolipemiantă obișnuită.

Într-un studiu doză-raspuns 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%), dar, 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 hipercolesterolemie, hiperlipidemii mixte, inclusiv la pacienți cu diabet zaharat non-insulino-dependent.

S-a dovedit că scăderile colesterolului total, LDL-colesterolului și apolipoproteinei B reduc riscul de evenimente cardiovasculare și de mortalitate de cauză cardiovasculară.

Eficacitate și siguranță clinică

Hipercolesterolemia familială homozigotă

Într-un studiu multicentric asupra utilizării informate, pe o durată de 8 săptămâni, cu o perioadă opțională de prelungire de durată variabilă, au participat 335 pacienți, dintre care 89 au fost identificați cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Pentru acești 89 de pacienți, procentul mediu de reducere al valorii LDL-C a fost de aproximativ 20%. Atorvastatina a fost administrată în doze de până la 80 mg pe zi.

Ateroscleroză

În studiul despre regresia aterosclerozei prin administrarea hipolipemiantelor agresive (REVERSAL), efectul intensiv de scădere al lipidelor prin atorvastatină 80 mg ki scăderea standard a lipidelor cu pravastatină 40 mg, în ateroscleroza coronariană, a fost evaluat prin ultrasonografie intravasculară (IVUS), în timpul angiografiei, la pacienți cu boală coronariană. În acest studiu clinic controlat randomizat, dublu-orb, multicentric, IVUS a fost efectuată la momentul inițial și după 18 luni, la un număr de 502 pacienți. În grupul tratat cu atorvastatină (n=253) nu s-a evidențiat progresia aterosclerozei.

Modificarea procentuală medie față de valoarea inițială, în volumul total de aterom (criteriul primar de studiu) a fost de -0,4% (p = 0,98) în grupul tratat cu atorvastatină, și de +2,7% (p = 0,001) în grupul tratat cu pravastatină (n= 249). În comparație cu pravastatina, efectele atorvastatinei au fost semnificative statistic (p = 0,02). Efectul scăderii intensive a lipidelor asupra parametrilor cardiovasculari (de exemplu necesitatea revascularizării, infarct miocardic non-letal, deces de cauză coronariană) nu a fost investigat în acest studiu.

În grupul tratat cu atorvastatină, LDL-C a fost redus în medie cu 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) față de valoarea inițială de 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28), și în grupul tratat cu pravastatină, LDL-C a fost redus în medie cu 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) față de valoarea inițială de

3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 26) ($p < 0,0001$). Atorvastatina a determinat de asemenea reducerea semnificativă a TC mediu cu 34,1% (pravastatin: -18,4%, $p < 0,0001$), nivelul mediu al TG cu 20% (pravastatină: -6,8%, $p < 0,0009$), și apolipoproteina B medie cu 39,1% (pravastatină: -22,0%, $p < 0,0001$). Atorvastatina a determinat creșterea medie a HDL-C cu 2,9% (pravastatină: +5,6%, $p = NS$). S-a evidențiat o reducere medie de 36,4% a CRP în grupul tratat cu atorvastatină, comparativ cu o reducere de 5,2% în grupul tratat cu pravastatină ($p < 0,0001$).

Rezultatele studiului au fost obținute la o doză de 80 mg. Prin urmare nu pot fi extrapolate la doze mai mici.

Profilul de siguranță și tolerabilitate a celor două tratamente a fost comparabil.

Efectul scăderii intensive a lipidelor asupra parametrilor cardiovasculari nu a fost investigat în acest studiu. Prin urmare, semnificația clinică a acestor rezultate imagistice privitor la prevenția primară și secundară a evenimentelor cardiovasculare, nu este cunoscută.

Sindrom coronarian acut

În studiul de urmărire privind prevenția secundară a evenimentelor ischemice “Early Recurrent Ischaemic Events in Acute coronary Syndromes” (MIRACL) a fost evaluată administrarea de atorvastatină 80 mg comparativ cu administrarea de placebo la 3086 pacienți (atorvastatină $n = 1538$; placebo = 1548) cu sindrom coronarian acut (infarct miocardic non-Q sau angină instabilă).

Tratamentul a fost inițiat în timpul fazei acute, după ce pacientul a fost spitalizat, și a durat 16 săptămâni. Tratamentul cu atorvastatină 80 mg pe zi a crescut timpul de apariție a criteriului primar combinat, definit ca deces de orice cauză, infarct miocardic non-letal, stop cardiac resuscitat sau angină pectorală cu ischemie miocardică dovedită, ce necesită spitalizare, indicând o reducere a riscului cu 16% ($p = 0,048$). Riscul de respitalizare, legat de apariția crizelor de angină pectorală cu simptome clare de ischemie cardiacă, s-a redus semnificativ cu 26% ($p = 0,018$). Celălalt criteriu secundar nu a atins pragul de semnificație statistică (în total: placebo: 22,2%, atorvastatină: 22,4%).

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

Prevenția bolii cardiovasculare

Efectul atorvastatinei în bolile cardiace coronariene letale și non-letale, a fost evaluat în studiul randomizat dublu-orb, controlat placebo, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). În studiu au fost incluși pacienți hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 40 și 79 de ani, fără antecedente de infarct miocardic sau tratament pentru angină, cu nivel al CT $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Toți pacienții au avut cel puțin trei factori de risc identificați anterior: sex masculin, vârsta ≥ 55 ani, fumători, diabetici, boală cardiacă coronariană, (BCC) în antecedente heredocolaterale de gradul 1, CT: HDL-C > 6 , boală vasculară periferică, hipertrofie de ventricul stâng, eveniment cerebrovascular anterior, anormalitate specifică ECG, proteinurie/albuminurie. Nu toți pacienții au avut un risc estimat de apariție a primului eveniment cardiovascular.

Pacienții au primit tratament antihipertensiv (schemă de tratament pe bază de amlodipină sau atenolol) și una dintre alternativele: atorvastatină 10 mg pe zi ($n = 5168$) sau placebo ($n = 5137$).

Efectul atorvastatinei de reducere a riscului absolut și relativ, se prezintă după cum urmează:

Eveniment	Reducerea riscului Relativ (%)	Nr. de evenimente (atorvastatină vs placebo)	Reducerea riscului absolut ¹ (%)	Valoare p

BCC letală + IM non-letal	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Total evenimente cardiovasculare și proceduri de revascularizare	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Total evenimente coronariene	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

¹ Bazat pe diferența dintre rata brută a evenimentelor aparute într-o perioadă medie de urmărire de 3,3 ani.

BCC = boală cardiacă coronariană; IM = infarct miocardic.

Mortalitatea totală și mortalitatea cardiovasculară nu au fost reduse semnificativ (185 vs. 12 evenimente, $p=0,17$ și 74 vs. 82 evenimente, $p=0,51$). În subgrupul de analiză bazată pe sexul pacienților (81% bărbați, 19% femei), a fost observat un efect benefic al atorvastatinei în cazul bărbaților, efect ce nu a putut fi stabilit în cazul femeilor, posibil din cauza proporției mici a acestora în subgrupul de analiză. Mortalitatea globală și cea cardiovasculară au fost numeric mai mari la pacienții de sex feminin (38 vs. 30 și 17 vs. 12), dar nesemnificativ din punct de vedere statistic. Interacțiunea cu tratamentul antihipertensiv inițial a fost semnificativă. Criteriul primar (BCC letală + IM non-letal) a fost semnificativ redus la pacienții tratați cu amlodipină (HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), dar nu și în cazul celor tratați cu atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Efectul atorvastatinei asupra bolii cardiovasculare letale sau non-letale a fost evaluat în cadrul studiului clinic randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat placebo, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) la pacienți cu diabet zaharat tip 2, cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 ani, fără istoric de boli cardiovasculare și cu LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) și TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Toți pacienții au prezentat cel puțin unul dintre următorii factori de risc: hipertensiune arterială, fumător actual, retinopatie, microalbuminurie sau macroalbuminurie.

Pacienții au fost tratați cu atorvastatin 10 mg pe zi ($n=1428$) sau placebo ($n=1410$) pentru o perioadă medie de urmărire de 3,9 ani.

Efectul atorvastatinei de reducere a riscului absolut și relativ se prezintă după cum urmează:

Eveniment	Reducerea riscului relativ(%)	Nr. de evenimente (atorvastatină vs placebo)	Reducerea riscului absolut ¹ (%)	Valoare p
Evenimente cardiovasculare majore (IMA letal și non-letal, IM silențios, deces prin BCC acută, angină instabilă, CABG, PTCA, revascularizare, accident vascular coronarian)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
IM (IMA letal și non-letal, IM silențios)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
Accident vascular cerebral (letal sau non-letal)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

¹ Bazat pe diferența dintre rata brută a evenimentelor aparute într-o perioadă medie de urmărire de 3,9 ani

IMA = infarct miocardic acut; CABG = bypass coronarian; BCC = boală coronariană cardiacă; IM = infarct miocardic; PTCA = angioplastie coronariană transluminală percutanată.

Nu au fost evidențiate diferențe de eficacitate a tratamentului, în funcție de sexul pacienților, vârsta sau nivelul inițial al LDL-C. O tendință favorabilă a fost observată în ceea ce privește rata mortalității (82 decese în grupul placebo vs. 61 decese în grupul atorvastatină, $p=0,0592$).

Accident vascular cerebral recurent

În studiul Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) a fost evaluat comparativ efectul tratamentului cu atorvastatină 80 mg pe zi sau placebo în accidentul vascular cerebral, la un număr de 4731 pacienți cu accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (TIA) în ultimele 6 luni și fără istoric de boli cardiace coronariene (BCC). Pacienții au fost în proporție de 60% bărbați, cu vârsta cuprinsă între 21 și 92 ani (vârsta medie 63 ani), și au avut un nivel mediu inițial al LDL de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Valoarea medie a LDL-C a fost de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) pe durata tratamentului cu atorvastatină și 129 mg/dl (3,3 mmol/l) pe durata tratamentului cu placebo. Perioada medie de urmărire a fost de 4,9 ani.

Atorvastatina 80 mg reduce riscul pentru criteriul primar de accident vascular letal sau non-letal cu 15% (HR 0,85; 95% ÎÎ, 0,72-1,00; p=0,05 or 0,84; 95% ÎÎ, 0,71-0,99; p=0,03 după ajustarea factorilor inițiali) comparativ cu placebo. Mortalitatea totală a fost 9,1% (216/2365) pentru atorvastatină și 8,9% (211/2366) pentru placebo.

Într-o analiză post-hoc, atorvastatina 80 mg reduce incidența accidentului ischemic (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, p=0,01) și crește incidența accidentului vascular hemoragic (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, p=0,02) comparativ cu placebo.

- Riscul de accident vascular cerebral hemoragic a fost mai mare la pacienții cu istoric de accident vascular cerebral hemoragic la momentul includerii în studiu (7/45 pentru atorvastatină și 2/48 pentru placebo; HR 4,06; 95% ÎÎ, 0,84-19,57), și riscul de accident ischemic a fost similar pentru ambele grupuri (3/45 pentru atorvastatină și 2/48 pentru placebo; HR 1,64; 95% ÎÎ, 0,27-9,82).
- Riscul de accident vascular cerebral hemoragic a fost mai mare la pacienții cu istoric de infarct lacunar în momentul includerii în studiu (20/708 pentru atorvastatină și 4/701 pentru placebo; HR 4,99; 95% ÎÎ, 1,71-14,61), dar riscul de accident vascular cerebral ischemic a fost de asemenea redus la acești pacienți (79/708 pentru atorvastatină și 102/701 pentru placebo; HR 0,76; 95% ÎÎ, 0,57-1,02). Este posibil ca riscul net de accident vascular cerebral să fie mai mare la pacienții cu istoric de infarct vascular cerebral lacunar tratați cu atorvastatină 80 mg pe zi.

Mortalitatea totală a fost 15,6% (7/45) pentru atorvastatină și 10,4% (5/48) pentru placebo, în subgrupul pacienților cu accident vascular cerebral hemoragic anterior includerii în studiu. Mortalitatea totală a fost 10,9% (77/708) pentru atorvastatină și 9,1% (64/701) pentru placebo în subgrupul pacienților cu infarct vascular cerebral lacunar anterior includerii în studiu.

Copii și adolescenți

Hipercolesterolemia familială heterozigotă la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

Un studiu de 8 săptămâni, deschis, de evaluare a farmacocineticii, farmacodinamiei, siguranței și tolerabilității a atorvastatinei la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă confirmată genetic, și nivel inițial al LDL-C ≥ 4 mmol/L. A fost inclus un număr total de 39 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani. Grupul A a inclus 15 copii, cu vârste cuprinse între 6 și 12 ani și Stadiu Tanner 1. Grupul B a inclus 24 copii, cu vârste cuprinse între 10 și 17 ani și Stadiu Tanner ≥ 2 .

Doza inițială de atorvastatină administrată Grupului A a fost de 5 mg pe zi, sub formă de comprimate masticabile, și pentru Grupul B, 10 mg pe zi, sub formă de comprimate. A fost permisă dublarea dozei de atorvastatină dacă nivelul țintă LDL-C de $< 3,35$ mmol/L nu a fost atins după 4 săptămâni, și atorvastatina este bine tolerată.

Valorile medii ale LDL-C, CT, VLDL-C, și Apo B au scăzut două săptămâni la toți pacienții. Pentru subiecții a caror doză a fost dublată, a fost observată o scădere suplimentară chiar mai devreme de 2

săptămâni de la prima evaluare de după creșterea dozei. Procentul mediu de scădere al parametrilor lipidici a fost similar pentru cele două grupuri, indiferent dacă subiecții au rămas la doza inițială sau au primit doză dublă. În săptămâna 8, în medie, procentul schimbării față de valoarea inițială a LDL-C și CT a fost de aproximativ 40% și, respectiv, 30% peste intervalul de expunere.

Hipercolesterolemia familială heterozigotă la pacienți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani

Într-un studiu randomizat dublu-orb, controlat placebo urmat de o fază deschisă, efectuat pe 187 băieți și fete postmenarhă, cu vârste cuprinse între 10 și 17 ani (vârsta medie 14,1 ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HF) sau hipercolesterolemie severă, a fost urmărită evoluția comparativ la atorvastatină (n=140) sau placebo (n=47) timp de 26 săptămâni, după care toți subiecții au fost tratați cu atorvastatină timp de 26 săptămâni. Doza de atorvastatină administrată o dată pe zi a fost de 10 mg în primele 4 săptămâni și a fost crescută la 20 mg, dacă nivelul LDL-C a fost >3,36 mmol/l. Atorvastatina a determinat scăderea semnificativă a concentrațiilor de CT, LDL-C, trigliceride și apolipoproteină B pe durata celor 26 săptămâni de fază dublu-orb. Valoarea medie atinsă pentru LDL-C a fost de 3,38 mmol/l (interval: 1,81-6,26 mmol/l) în grupul atorvastatină comparativ cu 5,91 mmol/l (interval: 3,93-9,96 mmol/l) în grupul placebo pe durata celor 26 săptămâni de fază dublu-orb.

Suplimentar, un studiu pediatric comparativ pentru atorvastatină versus colestipol, la pacienți cu hipercolesterolemie și vârstă cuprinsă între 10 și 18 ani a demonstrat ca atorvastatina (N=25) determină reducerea semnificativă a LDL-C în săptămâna a 26-a ($p<0,05$) comparativ cu colestipolul (N=31).

Un studiu de uz compasional la pacienții cu hipercolesterolemie severă (inclusiv hipercolesterolemie homozigotă) a inclus 46 pacienți copii și adolescenți tratați cu atorvastatină, în doză ajustată în funcție de răspunsul pacientului (o parte dintre pacienți a primit 80 mg atorvastatină pe zi). Studiul a durat 3 ani, LDL-colesterolul fiind redus cu 36%:

Eficacitatea de lungă durată a tratamentului cu atorvastatină în copilărie pentru reducerea morbidității și mortalității la vârsta adultă nu a fost stabilită.

Agenția Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu atorvastatină la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și cel mult 6 ani, în tratamentul hipercolesterolemiei heterozigote și la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și cel mult 18 ani, în tratamentul hipercolesterolemiei familiale homozigote, hipercolesterolemiei combinate (mixte), hipercolesterolemiei primare și în prevenția evenimentelor cardiovasculare (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, atorvastatina este absorbită rapid; concentrația plasmatică maximă (C_{max}) fiind atinsă în decurs de 1-2 ore. Absorbția crește proporțional cu doza de atorvastatină. Comprimatele filmate de atorvastatină au o biodisponibilitate de 95-99%, comparativ cu soluțiile orale. Biodisponibilitatea absolută a atorvastatinei este de aproximativ 12%, iar disponibilitatea sistemică a inhibitorilor activi ai HMG-CoA reductazei este de aproximativ 30%. Biodisponibilitatea sistemică mică este atribuită clearance-ului presistemic la nivelul mucoasei gastro-intestinale și/sau metabolizării la primul pasaj hepatic.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție al atorvastatinei este de aproximativ 381 l. Atorvastatina se leagă în procent de cel puțin 98% de proteinele plasmatiche.

Metabolizare

Atorvastatina este metabolizată de izoenzima 3A4 a citocromului P450 în derivați orto- și para-hidroxilați și diferiți produși de metabolizare obținuți prin beta-oxidare. Ulterior, acești produși sunt

metabolizați prin glucuronoconjugare. *In vitro*, activitatea inhibitorie a HMG-CoA reductazei a metaboliților orto- și para-hidroxilați este echivalentă cu cea a atorvastatinei.

Aproximativ 70% din activitatea inhibitorie a HMG-CoA reductazei este atribuită metaboliților activi.

Eliminare

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

Grupe speciale de pacienți

Persoane vârstnice: La persoanele vârstnice sănătoase, concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt mai mari decât la tineri, dar efectul asupra lipidelor este comparabil cu cel observat la pacienții tineri.

Copii și adolescenți : Într-un studiu deschis a 8 săptămâni, la copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani), cu hipercolesterolemie familială heterozigotă și valori inițiale ale LDL-C mai mari sau egale cu 4 mmol/l, Stadiul Tanner 1 (N=15) și Stadiul Tanner ≥ 2 (N=24), au fost tratați cu atorvastatină 5 mg sau 10mg pe zi, sub formă de comprimate masticabile, respectiv 10 mg sau 20 mg pe zi, sub formă de comprimate filmate, într-o singură administrare. Singura covariabilă semnificativă a fost greutatea corporală, în cadrul modelului populațional pentru farmacocinetică. Aparent, clearance-ul oral al atorvastatinei la subiecții copii sau adolescenți a părut a fi similar cu cel de la adulți, raportat alometric la greutatea corporală. Reduceri importante ale LDL-C și CT au fost observate în intervalul de expunere la atorvastatină și orto-hidroxiatorvastatină.

Sex: Concentrațiile atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt diferite la femei (concentrația plasmatică maximă este cu aproximativ 20% mai mare și ASC este cu aproximativ 10% mai mică) față de bărbați. Aceste diferențe nu au semnificație clinică și ca urmare nu există diferențe clinic semnificative ale efectului hipolipemiant, între bărbați și femei.

Disfuncție renală: Afecțiunile renale nu influențează concentrațiile plasmatice sau efectele hipolipemiante ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi.

Disfuncție hepatică: Concentrațiile plasmatice de atorvastatină și de metaboliți activi sunt marcat crescute (C_{max} de aproximativ 16 ori și ASC de aproximativ 11 ori) la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice determinate de etilism (Childs-Pugh B).

Polimorfism SLCO1B1

Preluarea hepatică a tuturor inhibitorilor de HMG-CoA reductază, incluzând atorvastatina, implică transportorul OATP1B1. La pacienții cu polimorfism SLCO1B1 există riscul de expunere crescută la atorvastatină, care duce la un risc crescut de rabdomioliză (vezi pct. 4.4). Polimorfismul genei de codificare OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) este asociat cu o creștere de 2,4 ori a concentrațiilor plasmatice la atorvastatină (ASC) față de persoanele fără această variantă genotipică (c.521TT). O afectare genetică a captării atorvastatinei la nivel hepatic este de asemenea posibilă la acești pacienți. Consecințele posibile asupra eficacității nu sunt cunoscute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Atorvastatina a avut rezultate negative pentru potențialul mutagen și clastrogen, în cadrul unei serii de 4 teste *in vitro* și un test *in vivo*. Atorvastatina nu este carcinogenă la șobolan, dar doze mari administrate la șoareci (determinând creșteri de 6 – 11 ori ale ASC 0-24 ore obținut la om pentru doza maximă recomandată) au dus la dezvoltarea de adenoame hepatocelulare la masculi și carcinoame hepatocelulare la femele.

Există dovezi obținute prin studii experimentale la animale că inhibitorii de HMG-CoA reductază pot afecta dezvoltarea embrionului sau fătului. La șobolan, iepure și câine, atorvastatina nu a avut efect asupra fertilității și nici efect teratogen, cu toate acestea, la doze toxice maternale a fost observată toxicitate fetală la șobolan și iepure. Dezvoltarea puilor de șobolan în perioada de supraviețuire post-gestațională a fost întârziată și durata de supraviețuire post-gestațională a fost redusă prin expunerea femelelor la doze crescute de atorvastatină. La șobolani există dovada transferului placentar. La șobolani concentrația plasmatică a atorvastatinei este similară cu cea din lapte. La om, nu se cunoaște dacă atorvastatina sau metaboliții săi trec în laptele matern.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Attapulgita activată

Microcelac 100 conține

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Amidon de porumb parțial pregelatinizat

Hidroxipropilceluloză

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film

Opadry OY-LS-28908 (White II) care conține

Dioxid de titan (E171)

Lactoză monohidrat

Hipromeloză 15 cP

Macrogol 4000

Hipromeloză 3 cP

Hipromeloză 50 cP

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PA-AI-PVC/Al a câte 7 comprimate filmate

Cutie cu 4 blistere din PA-AI-PVC/Al a câte 7 comprimate filmate

Cutie cu 3 blistere din PA-AI-PVC/Al a câte 10 comprimate filmate

Cutie cu 9 blistere din PA-AI-PVC/Al a câte 10 comprimate filmate

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 7 comprimate filmate

Cutie cu 4 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 7 comprimate filmate

Cutie cu 3 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate

Cutie cu 9 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ARENA GROUP S.A.

Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, cod 024022, sector 2, București,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11235/2018/01-02-03-04-05-06-07-08

11236/2018/01-02-03-04-05-06-07-08

11237/2018/01-02-03-04-05-06-07-08

11238/2018/01-02-03-04-05-06-07-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai, 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.