

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amicor 10 mg comprimate filmate

Amicor 20 mg comprimate filmate

Amicor 40 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 10 mg atorvastatină sub forma de atorvastatină calcică.

Fiecare comprimat filmat conține 20 mg atorvastatină sub forma de atorvastatină calcică.

Fiecare comprimat filmat conține 40 mg atorvastatină sub forma de atorvastatină calcică.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Amicor 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare albă, inscripționate cu „10” pe o față și cu “A” pe cealaltă față.

Amicor 20 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare albă, inscripționate cu „20” pe o față și cu “A” pe cealaltă față.

Amicor 40 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare albă, inscripționate cu „40” pe o față și cu “A” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie

Amicor este indicat ca adjuvant al dietei pentru scăderea valorilor concentrațiilor plasmatice crescute ale colesterolului total (C-total), LDL-colesterolului (LDL-C), apolipoproteinei-B și trigliceridelor, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani sau peste cu hipercolesterolemie primară, incluzând hipercolesterolemia familială (variante heterozigotă) sau hiperlipidemie mixtă (corespunzătoare tipurilor IIa și IIb conform clasificării Fredrickson), atunci când dieta și alte măsuri non-farmacologice nu au un efect satisfăcător.

De asemenea, Amicor este indicat pentru reducerea concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total și LDL-C la adulții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, ca terapie adjuvantă la tratamente hipolipemice (de exemplu afereza LDL) sau când aceste tratamente nu sunt disponibile.

Prevenția bolii cardiovasculare

Prevenția evenimentelor cardiovasculare la pacienții adulți cu risc estimat crescut pentru un prim eveniment cardiovascular (vezi pct. 5.1), ca adjuvant pentru corectarea altor factori de risc.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Înainte de administrarea Amicor, pacientul trebuie să urmeze o dietă standard de scădere a concentrațiilor plasmatice ale colesterolului, dietă care trebuie continuată în timpul tratamentului cu Amicor.

Dozele trebuie individualizate în funcție de valorile inițiale ale concentrațiilor plasmatice ale LDL-colesterolului, obiectivul terapiei și de răspunsul terapeutic al fiecărui pacient în parte.

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

Hipercolesterolemie primară și hiperlipidemie mixtă (combinată)

Majoritatea pacienților răspund bine la administrarea Amicor 10 mg o dată pe zi. Răspunsul terapeutic este evident în decurs de 2 săptămâni iar efectul terapeutic maxim este atins, de regulă, în decurs de 4 săptămâni. Efectul se menține în timpul tratamentului de lungă durată.

Hipercolesterolemie familială heterozigotă

Tratamentul trebuie inițiat cu Amicor 10 mg zilnic. Dozele trebuie individualizate și ajustate la fiecare 4 săptămâni, până la doza zilnică de 40 mg atorvastatină. După aceea, fie se crește doza până la o doză maximă de 80 mg atorvastatină pe zi, fie se administrează asocierea dintre doza de 40 mg atorvastatină pe zi și o substanță fixatoare de acizi biliari.

Hipercolesterolemie familială homozigotă

Datele disponibile sunt limitate (vezi pct.5.1).

Doza de atorvastatină la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă este de 10 până la 80 mg pe zi (vezi pct. 5.1). La acești pacienți, atorvastatina trebuie administrată ca terapie adjuvantă la alte tratamente hipolipemice (de exemplu, afereza LDL) sau dacă aceste tratamente nu sunt disponibile.

Prevenția bolii cardiovasculare

În cadrul studiilor de prevenție primară, doza administrată a fost de 10 mg pe zi. Pentru a obține valori ale concentrațiilor plasmatice ale LDL-colesterolului în conformitate cu recomandările ghidurilor clinice curente, pot fi necesare doze mai mari.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

La pacienții cărora li se administrează agenții antivirali elbasvir/grazoprevir împotriva hepatitei cu virus C concomitent cu atorvastatina, doza de atorvastatină nu trebuie să depășească 20 mg/zi (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

Amicor trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2). Amicor este contraindicat la pacienți cu boli hepatice active (vezi pct. 4.3).

Utilizarea la pacienți vârstnici

La pacienții cu vârsta peste 70 de ani, eficacitatea și profilul de siguranță la 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 de specialitate, cu experiență în tratamentul hiperlipidemiei la copii și adolescenți, iar pacienții trebuie reevaluați în mod periodic, pentru a se aprecia progresul.

Pentru pacienții cu vârsta de 10 ani și peste, doza inițială recomandată este de 10 mg pe zi, care poate fi crescută până la 20 mg pe zi. La pacienții copii și adolescenți, ajustarea dozei trebuie efectuată în funcție de răspunsul individual la tratament și tolerabilitate. Datele privind siguranța la pacienții copii și adolescenți tratați cu doze mai mari de 20 mg, care corespund la aproximativ 0,5 mg/kg sunt limitate.

Experiența la copii cu vârsta între 6 și 10 ani este limitată (vezi pct. 5.1). Atorvastatina nu este indicată în tratamentul pacienților cu vârsta sub 10 ani.

Pentru acest grup de vârstă pot fi mai adecvate alte forme farmaceutice/concentrații.

Mod de administrare

Amicor este destinat administrării orale. Fiecare doză zilnică de atorvastatină se administrează nefracționată și poate fi utilizată în orice moment al zilei, în prezența sau absența alimentelor.

4.3 Contraindicații

Amicor este contraindicat la pacienți:

- cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții acestui medicament enumerați la pct. 6.1.
- cu boli hepatice active sau care prezintă creșteri inexplicabile și persistente ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice, de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale.
- în timpul sarcinii și/sau alăptării la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează mijloace contraceptive eficiente (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte hepatice

Trebuie efectuate teste ale funcției hepatice înainte de începerea tratamentului și apoi periodic. La pacienții la care în timpul tratamentului se constată semne sau simptome sugestive pentru o disfuncție hepatică, trebuie testată funcția hepatică. Pacienții la care se observă o creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice trebuie ținuți sub observație, până la normalizarea acestor valori. Dacă persistă o creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice, de peste 3 ori față de limita superioară a valorilor normale (LSVN), se recomandă fie reducerea dozei, fie întreruperea tratamentului cu Amicor (vezi pct. 4.8).

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

Prevenția accidentului vascular cerebral prin scăderea semnificativă a valorilor colesterolului (SPARCL – Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)

Într-o analiză retrospectivă a subtipurilor de accident vascular cerebral la pacienții fără boală coronariană, care au avut recent un accident vascular cerebral sau un accident ischemic tranzitor, s-a observat o incidență mai mare a accidentelor vasculare cerebrale hemoragice la pacienții la care s-a inițiat tratamentul cu atorvastatină 80 mg, comparativ cu placebo. Acest risc crescut s-a observat, în special, la pacienții care la data înrolării în studiu aveau antecedente de accident vascular cerebral hemoragic sau infarct cerebral lacunar. La pacienții cu accident vascular cerebral hemoragic sau infarct cerebral lacunar în antecedente, raportul între riscurile și beneficiile administrării de atorvastatină 80 mg nu este stabilit, și riscul potențial al unui accident vascular cerebral hemoragic trebuie luat în considerare, înainte de inițierea tratamentului (vezi pct. 5.1).

Diabetul 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. Totuși, riscul de apariție a diabetului zaharat este depășit de beneficiul scăderii riscului cardiovascular și, prin urmare, nu există un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc crescut (valori ale glicemiei în condiții de repus alimentar între 5,6 și 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², valori crescute ale trigliceridemie, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați clinic și paraclinic, în acord cu ghidurile naționale.

Efecte asupra musculaturii scheletice

Atorvastatina, similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, în situații rare, poate afecta musculatura scheletică și poate determina mialgie, miozită și miopatie, care pot evolua către rabdomioliză, o afecțiune care poate viața în pericol, caracterizată prin creșteri importante ale valorilor concentrațiilor plasmatică ale creatin kinazei (CK) (> 10 ori LSVN), mioglobinemie și mioglobinurie, care poate duce la insuficiență renală.

Au existat raportări foarte rare de miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI) în cursul sau după tratamentul cu anumite statine. MNMI este caracterizată clinic printr-o slăbiciune persistentă a musculaturii proximale și printr-o concentrație plasmatică crescută a creatin kinazei, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine.

Înainte de tratament

Atorvastatina trebuie recomandată cu precauție pacienților cu factori predispozanți de rabdomioliză. Valoarea concentrațiilor plasmatică ale creatin kinazei (CK) trebuie determinată înaintea inițierii tratamentului cu statine în următoarele situații:

- Disfuncție renală
- Hipotiroidie
- Antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare
- Antecedente de toxicitate musculară indusă de o statină sau de un fibrat
- Antecedente de boli hepatice și/sau consum excesiv de alcool etilic
- La persoanele vârstnice (cu vârsta peste 70 de ani), necesitatea acestei determinări trebuie luată în considerare, în funcție de prezența altor factori predispozanți la rabdomioliză
- Situații în care poate apărea o creștere a valorilor concentrațiilor plasmatică ale CK, cum sunt interacțiuni cu alte medicamente sau alte forme de interacțiune (vezi pct. 4.5) și grupe speciale de pacienți, incluzând subgrupuri genetice (vezi pct. 5.2)

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

Dacă valorile inițiale ale concentrațiilor plasmatică ale CK sunt semnificativ crescute (> 5 ori LSVN), tratamentul nu trebuie început.

Determinarea creatin kinazei

Concentrația plasmatică a creatin kinazei (CK) nu trebuie determinată după un efort fizic intens sau în prezența oricărei alte cauze posibile de creștere a valorilor concentrațiilor plasmatică ale CK, deoarece

astfel devine dificilă interpretarea rezultatelor. Dacă valorile inițiale ale concentrațiilor plasmatice ale CK sunt semnificativ crescute (> 5 ori LSVN), determinarea trebuie repetată după 5 până la 7 zile, pentru confirmarea rezultatelor.

În timpul tratamentului

Pacienții trebuie avertizați să semnaleze prompt durerile musculare, crampele sau senzația de slăbiciune musculară, în special dacă aceste simptome sunt însoțite de stare generală de rău sau febră.

- Dacă aceste simptome apar în cursul tratamentului cu atorvastatină, trebuie determinate valorile concentrațiilor plasmatice ale CK. Dacă aceste valori sunt semnificativ crescute (> 5 ori LSVN), tratamentul trebuie întrerupt;
- Dacă simptomele musculare sunt severe și determină disconfort zilnic, chiar dacă valorile concentrațiilor plasmatice ale CK sunt crescute, dar $\leq 5 \times$ LSVN, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului;
- Dacă simptomele se remit și valorile concentrațiilor plasmatice ale CK revin la normal, reînceperea tratamentului cu atorvastatină sau inițierea unui tratament alternativ cu o altă statină trebuie efectuate utilizând dozele minime și cu monitorizare strictă a pacientului;
- Tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt în cazul creșterii clinic semnificative a valorilor concentrațiilor plasmatice ale CK ($> 10 \times$ LSVN) sau dacă se suspectează sau se confirmă rabdomioliza.

Tratamentul concomitent cu alte medicamente

Riscul de rabdomioliză crește atunci când atorvastatina este administrată concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică de atorvastatină, cum sunt inhibitorii potenți ai CYP3A4 sau proteine de transport (de exemplu ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol și inhibitorii de protează HIV, incluzând ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ ritonavir, etc). De asemenea, riscul de miopatie poate crește prin administrarea concomitentă de gemfibrozil și alți derivați de acid fibric, eritromicină, niacină sau ezetimibă. Dacă este posibil, se va lua în considerare utilizarea terapiilor alternative (care nu interacționează) în locul acestor medicamente.

În cazurile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu atorvastatina este necesară, beneficiul și riscul unui tratament concomitent trebuie evaluate atent. La pacienții tratați cu medicamente care cresc concentrația plasmatică a atorvastatinei, este recomandată inițierea tratamentului cu cea mai mică doză disponibilă de atorvastatină. În plus, 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).

Administrarea concomitentă de atorvastatină și acid fusidic nu este recomandată, ca urmare întreruperea temporară a administrării de atorvastatină poate fi luată în considerare în timpul terapiei cu acid fusidic (vezi pct. 4.5).

Boală pulmonară interstițială

Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială au fost raportate la unele statine, în special, în cazul terapiei pe termen lung (vezi pct. 4.8). Prezentarea acestor caracteristici poate include dispnee, tuse neproductivă și deteriorarea stării generale de sănătate (oboseală, pierdere în greutate și febră). Dacă se suspectează că pacientul a dezvoltat boala pulmonară interstițială, terapia cu statine trebuie întreruptă.

Utilizarea la copii și adolescenți

Siguranța în ceea ce privește dezvoltarea la copii și adolescenți nu a fost stabilită (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra atorvastatinei

Atorvastatina este metabolizată prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4) și este substrat al transportorilor hepatici, polipeptidului de transport al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și transportorului 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatina este de asemenea identificată ca substrat al proteinei 1 asociată rezistenței

plurimedicaționale (MDR1) și al proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori ai CYP3A4 sau ai proteinelor de transport poate determina creșterea concentrației plasmatice a atorvastatinei și un risc crescut de miopatie. De asemenea, acest risc poate fi crescut în cazul administrării concomitente de atorvastatină și alte medicamente care au un potențial de a induce miopatie, cum sunt derivați ai acidului fibric și ezetimibă (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP3A4

S-a demonstrat că inhibitorii potenți ai CYP3A4 determină concentrații plasmatice crescute de atorvastatină (vezi Tabelul 1 și informații specifice mai jos). Dacă este posibil, trebuie evitată administrarea concomitentă de inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu, ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, unele antivirale utilizate pentru tratamentul VHC (de exemplu elbasvir/grazoprevir) și inhibitorii de protează HIV, incluzând ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). În cazul în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu atorvastatină nu poate fi evitată, trebuie luată în considerare utilizarea unor doze inițiale și doze maxime de atorvastatină mai mici și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți (vezi Tabelul 1).

Inhibitorii moderați ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicină, diltiazem, verapamil și fluconazol) pot determina creșterea concentrației plasmatice de atorvastatină (vezi Tabelul 1). S-a observat un risc crescut de miopatie la utilizarea eritromicinei în asociere cu statine. Nu au fost efectuate studii de interacțiune care să evalueze efectul amiodaronei sau al verapamilului asupra atorvastatinei. Atât amiodarona cât și verapamilul sunt cunoscute pentru efectul inhibitor asupra activității CYP3A4, iar administrarea concomitentă cu atorvastatină poate determina o creștere a expunerii la atorvastatină. Ca urmare, la administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A4, trebuie luată în considerare o doză maximă mai mică de atorvastatină și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a pacientului (vezi Tabelul 1). Se recomandă monitorizarea clinică adecvată după inițierea tratamentului sau după ajustarea dozei de inhibitor.

Inductori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă de atorvastatină cu inductori ai citocromului P450 3A (de exemplu, efavirenz, rifampicină, sunătoare) poate duce la scăderi variabile ale concentrației plasmatice de atorvastatină. Din cauza mecanismului de interacțiune dual al rifampicinei (inductor al citocrom P450 3A și inhibitor al transportorului de captare hepatocitar OATP1B1), se recomandă administrarea simultană a atorvastatinei și rifampicinei, deoarece întârzierea utilizării atorvastatinei după administrarea rifampicinei a fost asociată cu o reducere semnificativă a concentrației plasmatice a atorvastatinei. Totuși, efectul rifampicinei asupra concentrației de atorvastatină în hepatocite este necunoscut iar dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați cu atenție cu privire la eficacitate.

Inhibitori de transport

Inhibitorii proteinelor de transport (de exemplu ciclosporina) pot determina creșterea expunerii sistemice la atorvastatină (vezi Tabelul 1). Efectul inhibării transportorilor hepatocitari de captare asupra concentrației de atorvastatină în hepatocite este necunoscut. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă reducerea dozei și monitorizarea clinică cu privire la eficacitate (vezi Tabelul 1).

Gemfibrozil/derivați ai acidului fibric

Utilizarea fibraților în monoterapie este asociată ocazional cu evenimente musculare, incluzând rabdomioliză. Riscul apariției acestor evenimente poate fi crescut în cazul utilizării concomitente de derivați ai acidului fibric cu atorvastatină. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie utilizată cea mai mică doză de atorvastatină necesară pentru atingerea obiectivului terapeutic și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți (vezi pct. 4.4).

Ezetimibă

Utilizarea ezetimibei în monoterapie este asociată cu evenimente musculare incluzând rabdomioliză. Ca urmare, riscul apariției acestor evenimente poate fi crescut în cazul utilizării concomitente de ezetimibă cu atorvastatină. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți.

Colestipol

Concentrațiile plasmatiche ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi au fost mai mici (cu aproximativ 25%) în cazul utilizării concomitente de colestipol cu Amicor.

Cu toate acestea, efectele hipolipemiante au fost mai mari la administrarea concomitentă de colestipol și Amicor, comparativ cu administrarea în monoterapie a fiecărui medicament.

Acid fusidic

Nu au fost realizate studii de interacțiune cu atorvastatină și acid fusidic. Similar altor statine, din experiența de după punerea pe piață, au fost raportate evenimente musculare, incluzând rabdomioliză, în cazul administrării concomitente de atorvastatină cu acid fusidic. Mecanismul acestei interacțiuni nu este cunoscut. Pacienții trebuie monitorizați strict și poate fi adecvată întreruperea temporară a tratamentului cu atorvastatină.

Efectul atorvastatinei asupra medicamentelor administrate concomitent

Digoxină

La administrarea concomitentă de doze repetate de digoxină și 10 mg atorvastatină, concentrația plasmatică la starea de echilibru a digoxinei a avut o ușoară creștere. Pacienții tratați cu digoxină trebuie monitorizați corespunzător.

Contraceptive orale

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

Warfarină

Într-un studiu clinic efectuat la pacienți care urmează un tratament cronic cu warfarină, administrarea concomitentă de atorvastatină, în doză de 80 mg pe zi, cu warfarină, a determinat o scădere ușoară, de aproximativ 1,7 secunde, a timpului de protrombină pe parcursul primelor 4 zile de tratament, cu revenire la valorile normale în decurs de 15 zile de tratament cu atorvastatină. Deși au fost raportate doar cazuri foarte rare de interacțiuni semnificative clinic cu anticoagulantele, la pacienții care urmează tratament cu anticoagulante cumarinice, timpul de protrombină trebuie determinat înainte de începerea administrării de atorvastatină și apoi în mod frecvent în perioada de început a tratamentului, pentru a asigura faptul că nu apar modificări semnificative ale timpului de protrombină. După atingerea unui timp de protrombină stabil, monitorizarea timpului de protrombină poate fi realizată la intervalele de timp recomandate în mod obișnuit la pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice. Dacă se modifică doza de atorvastatină sau se întrerupe tratamentul, trebuie repetată aceeași procedură. La pacienții care nu utilizează anticoagulante, tratamentul cu atorvastatină nu a fost asociat cu sângerări sau modificări ale timpului cu protrombină.

Tabelul 1: Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii atorvastatinei

Medicamentul administrat concomitent și schema terapeutică	Atorvastatină		
	Doză (mg)	Raportul ASC ^{&}	Recomandări Clinice [#]
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg de două ori pe zi , 8 zile (zilele 14 până la 21)	40 mg în ziua 1, 10 mg în ziua 20	9,4	În cazurile în care administrarea concomitentă cu atorvastatină este necesară, a nu se depăși

			doza de 10 mg atorvastatină pe zi. Se recomandă monitorizarea clinică acestor pacienți.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 zile	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporină 5,2 mg/kg și zi, doză stabilă	10 mg OD timp de 28 de zile	8,7	
Lopinavir 400 mg BID / Ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 14 zile	20 mg OD timp de 4 zile	5,9	În cazurile în care administrarea concomitentă cu atorvastatină este necesară, se recomandă utilizarea unor doze de atorvastatină de întreținere mai mici. La doze care depășesc 20 mg atorvastatină, se recomandă monitorizarea clinică acestor pacienți.
Claritromicină 500 mg BID, 9 zile	80 mg OD timp de 8 zile	4,54	
Saquinavir 400 mg BID / Ritonavir (300 mg BID de la zilele 5-7, doză crescută până la 400 mg BID în ziua 8), zilele 4 până la 18, 30 minute după administrarea de atorvastatină	40 mg OD, timp de 4 zile	3,9	
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 9 zile	10 mg OD, timp de 4 zile	3,4	În cazurile în care administrarea concomitentă cu atorvastatină este necesară, se recomandă utilizarea unor doze de atorvastatină de întreținere mai mici. La doze care depășesc 40 mg atorvastatină, se recomandă monitorizarea clinică acestor pacienți.
Itraconazol 200 mg o dată pe zi , 4 zile	40 mg, SD	3.3	
Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 14 zile	10 mg OD, timp de 4 zile	2,5	

Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 zile	10 mg OD, timp de 4 zile	2,3	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 zile	10 mg OD, timp de 28 zile	1,74	Fără recomandări specifice.
Glecaprevir 400 mg o dată pe zi/ Pibrentasvir 120 mg o dată pe zi, 7 zile	10 mg o dată pe zi timp de 7 zile	8,3	Este contraindicată administrarea concomitentă cu produse care conțin glecaprevir sau pibrentasvir (vezi pct. 4.3).
Elbasvir 50 mg o dată pe zi/Grazoprevir 200 mg o dată 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.
Suc de grepfrut, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Nu este recomandată administrarea concomitentă de cantități mari de suc de grepfrut și atorvastatină..
Diltiazem 240 mg OD, 28 de zile	40 mg, SD	1,51	După inițierea tratamentului sau după modificarea dozelor de diltiazem, se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți.
Eritromicină 500 mg QID, 7 zile	10 mg, SD	1,33	Se recomandă doze maxime mai mici și monitorizarea clinică acestor pacienți.
Amlodipină 10 mg, SD	80 mg, SD	1,18	Fără recomandări specifice.

Cimetidină 300 mg QID, 2 săptămâni	10 mg OD, timp de 2 săptămâni	1,00	Fără recomandări specifice.
Colestipol 10 g BID, 24 săptămâni	40 mg OD timp de 8 săptămâni	0,74**	Fără recomandări specifice
Suspensie antiacidă de hidroxid de magneziu și aluminiu, 30 ml QID, 17 zile	10 mg OD, timp de 15 zile	0,66	Fără recomandări specifice.
Efavirenz 600 mg OD, 14 zile	10 mg, timp de 3 zile	0,59	Fără recomandări specifice.
Rifampicină 600 mg OD, 7 zile (administrare în același timp)	40 mg, SD	1,12	Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă administrarea simultană de rifampicină și atorvastatină sub monitorizare clinică
Rifampicină 600 mg OD, 5 zile (doze separate)	40 mg, SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID , 7 zile	40 mg SD	1,35	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică acestor pacienți.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 zile	40 mg SD	1,03	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică acestor pacienți.
Boceprevir 800 mg TID, 7 zile	40 mg SD	2.3	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică a acestor pacienți. Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o

			doză zilnică de 20 mg în timpul administrării concomitente cu boceprevir.
--	--	--	---

& Reprezintă raportul dintre tratamente (medicament administrat concomitent cu atorvastatină față de atorvastatină în monoterapie).

Vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru relevanța clinică.

* Conține una sau mai multe componente care inhibă CYP3A4 și determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate prin intermediul CYP3A4. De asemenea, consumul unui pahar cu 240 ml de suc de grepfrut a determinat o scădere a ASC a metabolitului orto-hidroxic activ cu 20,4%. Cantități crescute de suc de grepfrut (peste 1,2 l zilnic, timp de 5 zile) au determinat creșterea de 2,5 ori a ASC a atorvastatinei și a ASC a componentelor active (atorvastatină și metaboliți).

OD = odată pe zi; SD = doză unică; BID = de două ori pe zi; TID = de trei ori pe zi; QID = de patru ori pe zi.

**Raport bazat pe o singură probă luată la 8-16 ore după doză.

Tabelul 2: Efectul atorvastatinei asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent

Doza de atorvastatină și schema de administrare	Medicament coadministrat		
	Medicament/Doză (mg)	Raportul ASC ^{&}	Recomandări clinice
80 mg OD, timp de 10 zile	Digoxină 0,25 mg OD, 20 de zile	1,15	Pacienții care utilizează digoxină trebuie monitorizați adecvat.
40 mg OD, timp de 22 de zile	Contraceptiv oral OD, 2 luni - noretindronă 1 mg - etinilestradiolul 35 μg	1,28 1,19	Fără recomandări specifice.
80 mg OD, timp de 15 zile	* Fenazonă, 600 mg SD	1,03	Fără recomandări specifice.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID ritonavir 200 mg BID, 7 zile	1.08	Fără recomandări specifice.
10 mg, OD, timp de 4 zile	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 zile	0.73	Fără recomandări specifice.
10 mg, OD, timp de 4 zile	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 zile	0.99	Fără recomandări specifice.

& Reprezintă raportul dintre tratamente (medicament administrat concomitent cu atorvastatină versus atorvastatină). * Administrarea concomitentă de doze repetate de atorvastatină și fenazonă nu a determinat efecte detectabile sau a determinat puține efecte detectabile asupra clearance-ului fenazonei.

OD = odată pe zi; SD = doză unică; BID = de două ori pe zi.

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunea 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.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Pe parcursul tratamentului femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive adecvate (vezi pct. 4.3).

Sarcina

Amicor este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Siguranța administrării la gravide nu a fost determinată. Nu au fost efectuate studii clinice controlate cu atorvastatină la gravide. Au fost înregistrate raportări rare de anomalii congenitale după expunerea intrauterină la inhibitori de HMG-CoA reductază. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Tratamentul cu atorvastatină în timpul sarcinii poate reduce valorile fetale ale mevalonatului, care este un precursor al biosintezei colesterolului. Ateroscleroza este un proces cronic și astfel, de regulă, întreruperea administrării medicamentelor hipolipemice în timpul sarcinii ar trebui să aibă un impact scăzut asupra riscurilor pe termen lung asociate hipercolesterolemiei primare.

Ca urmare a acestor considerente, Amicor nu trebuie utilizat la gravide, femeile care încearcă să rămână gravide sau care cred că sunt gravide. Tratamentul cu Amicor trebuie întrerupt în timpul sarcinii sau până la confirmarea faptului că femeia nu este gravidă (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă atorvastatina sau metaboliții săi se elimină în laptele uman. La șobolani, concentrațiile plasmatiche ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt similare concentrațiilor din lapte (vezi pct. 5.3). Din cauza potențialului de apariție a reacțiilor adverse grave, femeile care utilizează Amicor nu trebuie să alăpteze (vezi pct. 4.3). Atorvastatina este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

În studii efectuate la animale, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3).

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

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

4.8 Reacții adverse

Conform datelor provenite dintr-un studiu clinic cu atorvastatină, placebo controlat, care a inclus 16066 pacienți (8755 tratați cu atorvastatină, comparativ cu 7311 cărora li s-a administrat placebo) tratați pe o perioadă medie de 53 săptămâni, 5,2% dintre pacienții tratați cu atorvastatină au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse, comparativ cu 4,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

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

Estimarea frecvenței reacțiilor adverse a fost făcută utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), 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 ($\leq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Infecții și infestări

Frecvente: rinofaringită.

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 ponderală, 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: dureri faringo-laringiene, epistaxis.

Tulburări gastro-intestinale

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

Mai puțin frecvente: vărsături, dureri la nivelul etajelor abdominale superior și inferior, eructații, pancreatită.

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: hepatită.

Rare: colestază.

Foarte rare: insuficiență hepatică.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

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

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

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: mialgie, artralgie, dureri la nivelul extremităților, spasme musculare, tumefieri articulare, durere la nivelul spatelui.

Mai puțin frecvente: dureri cervicale, oboseală musculară.

Rare: miopatie, miozită, rabdomioliză, ruptură musculară, tendonopatie, agravată uneori prin ruptură de tendon.

Foarte rare: sindrom de tip lupus.

Cu frecvență necunoscută: miopatie necrotizantă 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, edem periferic, fatigabilitate, febră.

Investigații diagnostice

Frecvente: valori anormale ale testelor funcției hepatice, concentrații plasmatice crescute ale creatin kinazei.

Mai puțin frecvente: test pozitiv pentru prezența leucocitelor în urină

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, la pacienții cărora li s-a administrat Amicor au fost raportate 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 limita superioară a valorilor normale) ale valorilor serice ale transaminazelor au apărut la 0,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat Amicor. Aceste creșteri au fost dependente de doză și au fost reversibile la toți pacienții.

În cadrul studiilor clinice, similar altor inhibitori de HMG-CoA-reductază, la 2,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat Amicor a apărut creșterea de 3 ori mai mare față de limita superioară a valorilor normale a concentrațiilor plasmatice ale creatin kinazei (CK). La 0,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat Amicor, creșterea a fost de peste 10 ori față de limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Baza de date referitoare la siguranța din studiile clinice cuprinde date privind siguranța provenind de la 249 de pacienți copii și adolescenți la care s-a administrat atorvastatină, dintre care 7 pacienți aveau vârsta sub 6 ani, 14 pacienți aveau vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani și 228 pacienți aveau vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: dureri abdominale

Investigații diagnostice

Frecvente: valori crescute ale concentrațiilor plasmatice ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale concentrațiilor plasmatice ale creatin fosfochinazei e

Pe baza datelor disponibile este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii să fie aceleași ca la adulți. În acest moment experiența privind siguranța utilizării pe termen lung la copii și adolescenți este limitată.

Efecte de clasă

- Disfuncții sexuale
- Depresie
- Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.4)
- Diabet zaharat: frecvența depinde de prezența sau absența factorilor de risc (valori ale glicemiei în condiții de repaus alimentar $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², valori crescute ale trigliceridemie, antecedente de hipertensiune arterială).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată 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
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există tratament specific în cazul supradozajului cu Amicor. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și, dacă este necesar, se recurge la tratament de susținere a funcțiilor vitale. Trebuie monitorizate testele hepatice și valorile concentrațiilor plasmatice ale CK. Din cauza legării în proporție mare a atorvastatinei de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca hemodializa să determine o creștere semnificativă a clearance-ului atorvastatinei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: hipocolesterolemizante și hipotrigliceridemizante, inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, codul ATC: C10AA05.

Atorvastatina este un inhibitor selectiv, competitiv, al HMG-CoA-reductazei, enzimă care controlează viteza de transformare a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzimei A în mevalonat, precursor al sterolilor, inclusiv al colesterolului. În ficat, trigliceridele și colesterolul sunt încorporate 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 intermediul receptorilor cu înaltă afinitate pentru LDL (receptor LDL).

Atorvastatina scade concentrația de colesterol și lipoproteine din plasmă prin inhibarea HMG-CoA-reductazei și, consecutiv, a sintezei colesterolului în ficat și mărește 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 marcată și continuă a activității receptorilor LDL, cuplată cu o modificare favorabilă a calității particulelor LDL circulante. Atorvastatina este eficace în scăderea LDL-colesterolului la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, pacienți care, în mod normal, nu răspund la medicamente hipolipemizante.

În studiile efectuate cu doze diferite, atorvastatina a scăzut concentrația plasmatică a colesterolului total (30%-46%), LDL-colesterolului (41%-61%), apolipoproteinei B (34%-50%) și trigliceridelor (14%-33%) și a determinat creșteri variabile ale concentrațiilor plasmatice ale HDL colesterolului și apolipoproteinei A₁. Aceste rezultate sunt concludente la pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, forme non-ereditare de hipercolesterolemie și hiperlipidemie mixtă, incluzând pacienții cu diabet zaharat non-insulinodependent.

S-a demonstrat că scăderea valorilor concentrațiilor plasmatice ale C-total, LDL-C și apolipoproteinei B reduce riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare și a mortalității cardiovasculare.

Hipercolesterolemie familială homozigotă

Într-un studiu deschis, multicentric, de tip "compassionate use", cu o durată de 8 săptămâni și cu o fază de extensie opțională cu o durată variabilă, au fost înrolați 335 de pacienți, dintre care 89 au fost identificați ca fiind pacienți cu hipercolesterolemie familială homozigotă. La acești 89 de pacienți

scăderea medie procentuală a LDL-C a fost de 20%. Atorvastatina a fost administrată în doze de până la 80 mg pe zi.

Ateroscleroză

În studiul REVERSAL (Reducerea aterosclerozei cu terapie hipolipemiantă agresivă), efectul hipolipemiant marcat al atorvastatinei 80 mg și efectul hipolipemiant standard al pravastatinei 40 mg asupra aterosclerozei coronariene, au fost evaluate prin ultrasonografie intravasculară (USIV), în cursul angiografiei, la pacienții cu coronaropatie. În acest studiu clinic randomizat, dublu-orb, multicentric și controlat, USIV a fost realizată la momentul inițial și la 18 luni de tratament la 502 pacienți. În grupul cu atorvastatină (n=253) ateroscleroza nu a progresat.

Modificarea procentuală mediană față de momentul inițial a volumului total al aterosclerozei (criteriul principal de evaluare al studiului) a fost de -0,4% (p=0,98) pentru grupul de tratament cu atorvastatină și de +2,7% (p=0,001) pentru grupul de tratament cu pravastatină (n=249). La compararea cu pravastatina, efectele atorvastatinei au fost diferite statistic semnificativ (p=0,02). Efectul terapiei hipolipemiante intensive asupra criteriilor de evaluare cardiovasculare (de exemplu, necesitatea revascularizării, infarct miocardic non-lethal, 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 3,98 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 28) de la momentul inițial, iar în cazul grupului de tratament cu pravastatină, concentrația plasmatică a LDL-colesterolului a fost redusă la o valoare medie de 2,85 mmol/l \pm 0,7 (110 mg/dl \pm 26), comparativ cu 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 28) la momentul inițial (p<0,0001). De asemenea, atorvastatina a redus semnificativ valoarea medie a concentrației plasmatice a colesterolului total cu 34,1% (pravastatina: -18,4%, p<0,0001), valoarea medie a concentrației plasmatice a trigliceridelor cu 20% (pravastatina: -6,8%, p<0,0009) și valoarea medie a concentrației plasmatice 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 cu doza de 80 mg. Prin urmare, acestea nu pot fi extrapolate dozelor mai mici.

Siguranța și tolerabilitatea tratamentului au fost comparabile la cele două grupuri.

Efectul terapiei hipolipemiante intense asupra criteriilor principale de evaluare cardiovasculare nu a fost investigat în acest studiu. Astfel, semnificația clinică a acestor rezultate de ansamblu cu privire la prevenția primară și secundară a evenimentelor cardiovasculare este necunoscută.

Sindromul coronarian acut

În studiul MIRACL, administrarea dozei de atorvastatină 80 mg pe zi a fost evaluată la 3086 pacienți (atorvastatină n=1538; placebo n=1548) cu sindrom coronarian acut (IM fără undă-Q sau angină pectorală instabilă). Tratamentul a fost inițiat în timpul fazei acute după internarea în spital și a durat o perioadă de 16 săptămâni. Tratamentul cu atorvastatină 80 mg pe zi a crescut intervalul de timp până la apariția criteriului de evaluare principal combinat, definit ca deces de orice cauză, IM non-lethal, stop cardiac resuscitat sau angină pectorală cu dovadă de ischemie miocardică care a necesitat spitalizare, indicând o reducere a riscului de 16% (p=0,048). Aceasta s-a datorat, în principal, unei reduceri cu 26% a respitalizării pentru angină pectorală cu dovadă de ischemie miocardică (p=0,018). Celelalte criterii de evaluare secundare nu au atins semnificație statistică în mod separat (global: placebo: 22,2%, atorvastatină 22,4%).

Profilul de siguranță al atorvastatinei în cadrul studiului MIRACL a fost în concordanță cu ceea ce este descris la punctul 4.8.

Prevenția bolii cardiovasculare

Efectul atorvastatinei asupra bolii coronariene letale și non-letale a fost evaluat într-un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, Brațul de Scădere a Lipidelor din Studiul Anglo-Scandinav al Obiectivelor Finale Cardiace (ASCOT-LLA-the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). Pacienții au fost hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 40 și 79 de ani, fără infarct miocardic anterior sau tratament antianginos și cu valori ale concentrațiilor plasmatiche ale colesterolului total $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Toți pacienții au avut cel puțin 3 factori de risc cardiovascular predefiniți: sex masculin, vârsta ≥ 55 de ani, fumat, diabet zaharat, antecedente de boală coronariană la o rudă de gradul întâi, valori ale raportului concentrațiilor plasmatiche colesterol total: HDL-colesterol >6 , boală vasculară periferică, hipertrofie ventriculară stângă, eveniment cerebrovascular în antecedente, anormalități ECG specifice, proteinurie/albuminurie. S-a estimat că nu toți pacienții incluși au avut un grad de risc ridicat pentru un prim eveniment cardiovascular.

Pacienții au fost tratați cu terapie antihipertensivă (schemă terapeutică bazată fie pe amlodipină, fie pe atenolol) și li s-a administrat fie atorvastatină 10 mg zilnic (n=5168), fie placebo (n=5137).

Efectul de reducere a riscului relativ și absolut cu atorvastatină a fost următorul:

Eveniment	Reducerea riscului relativ (%)	Numarul. de evenimente (atorvastatină comparativ cu placebo)	Reducerea riscului absolut (%) *	Valoarea p
BC letală plus IM non letal	36%	100 comparativ cu 154	1,1%	0,0005
Total evenimente cardiovasculare și procedurilor de revascularizare	20%	389 comparativ cu 483	1,9%	0,0008
Total evenimente coronariene	29%	178 comparativ cu 247	1,4%	0,0006

¹ Pe baza diferențelor în frecvența brută a evenimentelor apărute într-o durată mediană de urmărire de 3,3 ani.

BC= boală coronariană; IM= infarct miocardic.

Mortalitatea totală și mortalitatea cardiovasculară nu au fost reduse semnificativ (185 comparativ cu 212 evenimente, p=0,17, respectiv 74 comparativ cu 82 evenimente, p=0,51). În cadrul analizelor de subgrup în funcție de vârstă (81% bărbați, 19% femei), un efect benefic al atorvastatinei a fost observat la bărbați, dar nu a putut fi stabilit și la femei, posibil din cauza frecvenței mici de evenimente în subgrupul de sex feminin. Mortalitatea globală și cardiovasculară au fost numeric mai mari la pacienții de sex feminin (38 comparativ cu 30 respectiv 17 comparativ cu 12), dar acestea nu au fost semnificative statistic. A existat o interacțiune semnificativă a tratamentului în funcție de tratamentul antihipertensiv de bază. Criteriul de evaluare principal (BC letală plus IM non-letal) a fost semnificativ redus de către 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, dublu orb, multicentric, controlat cu placebo, Studiul Colaborativ cu Atorvastatină în Diabetul zaharat (CARDS-the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, cu vârsta cuprinsă între 40-75 ani, fără antecedente de boala cardiovasculară și cu valori ale concentrațiilor plasmatiche ale LDL-colesterol $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) și trigliceridelor $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Toți pacienții au avut cel puțin unul dintre următorii factori de risc: hipertensiune arterială, actualmente fumători, retinopatie, microalbuminurie sau macroalbuminurie.

Pacienții au fost tratați cu atorvastatină 10 mg zilnic (n=1428) sau li s-a administrat placebo (n=1410), pentru o durată mediană de urmărire de 3,9 ani.

Efectul de reducere a riscului relativ și absolut cu atorvastatină a fost următorul:

Eveniment	Reducere a riscului relativ (%)	Numărul de evenimente (atorvastatină față de placebo)	Reducere a riscului absolut (%) ¹	Valoarea p
Evenimente cardiovasculare majore (IMA letal și non-letal, IM silențios, deces prin BC acută, angină instabilă, BAC, ACTP, revascularizare, accident vascular cerebral)	37%	83 comparativ cu 127	3,2%	0,0010
IM (IMA letal și non-letal, IM silențios)	42%	38 comparativ cu 64	1,9%	0,0070
Accident vascular cerebral (letal și non-letal)	48%	21 comparativ cu 39	1,3%	0,0163

¹ Pe baza diferențelor în frecvența brută a evenimentelor care au apărut într-o durată mediană de urmărire de 3,9 ani.

IMA= infarct miocardic acut, BAC=bypass aorto-coronarian; BC= boală coronariană
IM=infarct miocardic; ACTP= angioplastie coronariană transluminală percutanată.

Nu există dovada unei diferențe în efectul tratamentului în funcție de sexul pacientului, vârstă sau valoarea inițială a concentrației plasmatică a LDL-colesterolului. A fost observată o tendință favorabilă în ceea ce privește rata mortalității (82 de decese în grupul la care s-a administrat placebo comparativ cu 61 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), efectul administrării dozei de atorvastatină 80 mg o dată pe zi sau placebo a fost evaluat la 4731 pacienți care au avut un accident vascular cerebral sau un atac ischemic tranzitor (AIT) în ultimele 6 luni și care nu aveau antecedente de boală coronariană (BC). Pacienții au fost în proporție de 60% bărbați, cu vârsta cuprinsă între 21 – 92 de ani (63 de ani media de vârstă) și aveau o valoare inițială medie a concentrației plasmatică a LDL colesterolului de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Valoarea medie a concentrației plasmatică a LDL-colesterolului a fost de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) în timpul tratamentului cu atorvastatină și de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) în timpul administrării placebo. Durată mediană de urmărire a fost de 4,9 ani.

Administrarea dozei de atorvastatină 80 mg a redus riscul criteriului de evaluare principal de accident vascular cerebral 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 factorilor inițiali) comparativ cu placebo. Mortalitatea de toate cauzele a fost de 9,1% (216/2365) pentru atorvastatină comparativ cu 8,9% (211/2366) pentru placebo.

Într-o analiză retrospectivă, administrarea dozei de atorvastatină 80 mg a redus incidența accidentului vascular cerebral ischemic (218/2365, 9,2% comparativ cu 274/2366, 11,6%, p=0,01) și a crescut incidența accidentului vascular cerebral hemoragic (55/2365, 2,3% comparativ cu 33/2366, 1,4%, p=0,02) comparativ cu placebo.

- La pacienții care au intrat în studiu având un accident vascular cerebral hemoragic în antecedente, riscul accidentului vascular cerebral hemoragic a fost crescut (7/45 pentru atorvastatină comparativ cu 2/48 pentru placebo; RR 4,06; ÎI 95%, 0,84 – 19,57) și riscul pentru accidentul vascular cerebral

ischemic a fost similar pentru ambele grupuri (3/45 pentru atorvastatină comparativ cu 2/48 pentru placebo; RR 1,64; ÎI 95%, 0,27 – 9,82).

- Riscul unui accident vascular cerebral hemoragic a fost crescut la pacienții care prezentaseră anterior intrării în studiu un infarct cerebral lacunar (20/708 pentru atorvastatină comparativ cu 4/701 pentru placebo; RR 4,99; ÎI 95%, 1,71 – 14,61), dar a scăzut riscul de accident vascular cerebral ischemic la acești pacienți (79/708 pentru atorvastatină comparativ cu 102/701 pentru placebo; RR 0,76; ÎI 95%, 0,57 – 1,02). Este posibil ca riscul net al unui accident vascular cerebral să crească la pacienții cu infarct cerebral lacunar în antecedente și care au fost 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

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

Un studiu clinic deschis, cu o durată de 8 săptămâni de evaluare a farmacocineticii, farmacodinamicii, siguranței și tolerabilității atorvastatinei a fost realizat la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă confirmată genetic și cu valoarea inițială concentrației plasmatice a LDL-colesterolului ≥ 4 mmol/l. În total au fost înrolați 39 de copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani. În Cohorta A au fost incluși 15 copii, cu vârsta între 6 și 12 ani, în stadiul Tanner 1. În Cohorta B au fost incluși 24 copii, cu vârsta între 10 și 17 ani, în stadiul Tanner ≥ 2 .

În Cohorta A doza inițială de atorvastatină a fost de 5 mg pe zi, administrată sub formă de comprimate masticabile, iar în Cohorta B doza inițială a fost de 10 mg pe zi, administrată sub forma de comprimate. Dublarea dozei de atorvastatină a fost permisă dacă un subiect nu a atins valoarea țintă a concentrației plasmatice a LDL-colesterol $< 3,35$ mmol/l până în săptămâna a patra și atorvastatina a fost bine tolerată.

Valorile medii ale concentrațiilor plasmatice ale LDL-colesterolului, trigliceridelor, VLDL-colesterolului și apolipoproteinei B au scăzut la toți pacienții până în săptămâna a doua. La pacienții a căror doză a fost dublată, au fost observate scăderi suplimentare încă din săptămâna a doua, la prima determinare după creșterea dozei. Scăderea medie procentuală a valorilor parametrilor profilului lipidic a fost similară în ambele cohorte, indiferent dacă pacienții au rămas în tratament cu doza inițială sau li s-a dublat doza. În medie, la săptămâna a opta, modificarea față de valoarea inițială, în procente, a fost pentru LDL-colesterol și trigliceride de 40%, și respectiv 30%, pe întreg intervalul expunerilor.

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

Într-un studiu dublu-orb, controlat placebo, urmat de o fază deschisă, 187 de băieți și fete în postmenarhă, cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani (vârsta medie 14,1 ani,) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HF) sau hipercolesterolemie severă au fost randomizați, fie pentru tratament cu atorvastatină (n=140), fie pentru administrare placebo (n=47), timp de 26 de săptămâni, iar apoi la toți pacienții s-a administrat atorvastatină timp de 26 de săptămâni. În primele 2 săptămâni doza de atorvastatină (administrată o dată pe zi) a fost de 10 mg, care a fost crescută la 20 mg dacă valoarea concentrației plasmatice a LDL-colesterolului era $> 3,36$ mmol/l. Pe parcursul celor 26 de săptămâni ale fazei dublu-orb, atorvastatina a scăzut în mod semnificativ concentrația plasmatică a colesterolului total, LDL-colesterolului, trigliceridelor și apolipoproteinei B. Pe parcursul celor 26 de săptămâni ale fazei dublu-orb, în grupul pacienților tratați cu atorvastatină, valoarea medie atinsă a concentrației plasmatice a LDL-colesterolului a fost 3,38 mmol/l (interval: 1,81-6,26 mmol/l) față de 5,91 mmol/l (interval: 3,93-9,96 mmol/l) în grupul pacienților la care s-a administrat placebo.

Un studiu adițional efectuat la copii și adolescenți, care a comparat atorvastatina față de colestipol în tratamentul pacienților cu hipercolesterolemie cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani, a demonstrat că atorvastatina (N=25) a determinat o scădere semnificativă a concentrației plasmatice a LDL-colesterolului la săptămâna 26 ($p < 0,05$) comparativ cu colestipolul (N=31).

Un studiu clinic de tip ‘compassionate use’ efectuat la pacienți cu hipercolesterolemie severă (incluzând hipercolesterolemia homozigotă) a inclus 46 de pacienți copii și adolescenți tratați cu atorvastatină, în doze ajustate în funcție de răspuns (la unii pacienți s-au administrat 80 mg atorvastatină pe zi). Studiul a durat 3 ani: valorile concentrației plasmatice a LDL-colesterolului au scăzut cu 36%.

Eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu atorvastatină în timpul copilăriei în ceea ce privește reducerea morbidității și mortalității la vârsta adultă nu a fost determinată.

Agenția Europeană a Medicamentului a renunțat la obligația de a prezenta rezultatele studiilor privind utilizarea atorvastatinei la copii cu vârsta de la 0 până la 6 ani, în tratamentul hipercolesterolemiei heterozigote și la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani în tratamentul hipercolesterolemiei familiale homozigote, hipercolesterolemiei combinate (mixte), hipercolesterolemiei primare și pentru prevenția incidentelor 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 până la 2 ore. Absorbția crește proporțional cu doza de atorvastatină. După administrarea orală, comprimatele filmate de atorvastatină au o biodisponibilitate de 95 până la 99%, comparativ cu soluțiile orale. Biodisponibilitatea absolută a atorvastatinei este de aproximativ 12%, iar disponibilitatea sistemică a activității inhibitorii a HMG-CoA-reductazei este de aproximativ 30%. Disponibilitatea sistemică mică este atribuită clearance-ului presistemic la nivelul mucoasei gastro-intestinale și/sau metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic.

Distribuție

Volumul de distribuție mediu al atorvastatinei este de aproximativ 381 l. Atorvastatina se leagă în procent de minimum 98% de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Atorvastatina este metabolizată de citocromul P450 3A4 în derivați orto- și para-hidroxiilați și diferiți metaboliți de beta-oxidare. Aparte de alte căi metabolice, acești produși sunt apoi metabolizați prin glucuroconjugare. *In vitro*, activitatea inhibitorie a HMG-CoA-reductazei exercitată de către metaboliții orto- și para-hidroxiilați este echivalentă cu cea a atorvastatinei. Aproximativ 70% din activitatea inhibitorie a HMG-CoA-reductazei la nivel circulator este atribuită metaboliților activi.

Eliminare

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

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: 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 mai tineri.

Copii și adolescenți: într-un studiu clinic deschis, cu o durată de 8 săptămâni, pacienții copii și adolescenți (vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani) în stadiu Tanner 1 (N=15) și în stadiu Tanner ≥ 2 (N=24),

cu hipercolesterolemie familială heterozigotă și cu valoarea inițială a concentrației plasmatice a LDL-colesterolului ≥ 4 mmol/L, au fost tratați cu atorvastatină 5 mg sau 10 mg, administrată sub formă de comprimate masticabile sau respectiv atorvastatină 10 mg sau 20 mg sub formă de comprimate filmate, o dată pe zi. Greutatea corporală a fost singura covariabilă semnificativă în modelul populațional farmacocinetic al atorvastatinei. Clearance-ul oral aparent al atorvastatinei la pacienții copii și adolescenți a reușit similar cu cel observat la adulți prin aducerea la scară în mod alometric, în funcție de greutatea corporală. Au fost observate descreșteri consecvente ale valorilor concentrațiilor plasmatice ale LDL-colesterolului și trigliceridelor pe întreg intervalul expunerilor la atorvastatină și o-hidroxiatorvastatină.

Sex: concentrațiile atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt diferite la femei (valori cu aproximativ 20% mai mari pentru C_{max} și cu 10% mai mici pentru ASC) comparativ cu bărbații. Aceste diferențe nu au semnificație clinică. Nu există diferențe clinic semnificative în ceea ce privește efectul asupra lipidelor, la bărbați și femei.

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

Insuficiența hepatică: concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt crescute marcat (C_{max} de aproximativ 16 ori, ASC de aproximativ 11 ori) la pacienții cu boli hepatice cronice generate de alcoolism (clasa B în clasificarea Child-Pugh).

Polimorfism SLOC1B1: captarea hepatică a inhibitorilor de HMG-CoA reductază, incluzând atorvastatina, implică transportorul OATP1B1. La pacienții cu polimorfism SLOC1B1, există un risc de expunere crescută la atorvastatină, care poate duce la un risc crescut de rabdomioliză (vezi pct. 4.4). Polimorfismul genelor care codifică OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) este asociat cu o expunere (ASC) la atorvastatină de 2,4 ori mai mare decât la persoanele fără acest genotip variant (c.521TT). De asemenea, la acești pacienți, este posibilă o insuficiență genetică a captării hepatice a atorvastatinei. Consecințele posibile asupra eficacității sunt necunoscute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-o baterie de 4 teste *in vitro* și o determinare *in vivo*, atorvastatina nu a manifestat potențial mutagen și clastogen. Atorvastatina nu a fost carcinogenă la șobolani dar, la șoareci, administrarea de doze mari (care au determinat ASC_{0-24h} de 6-11 ori mai mare decât cea atinsă la om la doza maximă recomandată) a determinat adenome hepatocelulare la masculi și carcinoame hepatocelulare la femele.

Conform dovezilor din studiile experimentale efectuate la animale, inhibitorii de HMG-CoA pot afecta dezvoltarea embrionilor și fetușilor. La șobolan, iepure și câine, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității și nu a avut efect teratogen; totuși, la doze toxice materne s-a observat toxicitate fetală la șobolan și iepure. Dezvoltarea puilor de șobolan a fost întârziată și supraviețuirea post natală a fost redusă, pe parcursul expunerii femelelor la doze mari de atorvastatină. A fost dovedit transferul placentar la șobolan. La șobolan, concentrațiile plasmatice de atorvastatină sunt similare cu cele din lapte. La om, nu se cunoaște dacă atorvastatina sau metaboliții săi se elimină în lapte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Manitol

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Carbonat de sodiu anhidru

Povidonă

Metionină

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 6cP
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 6000
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Produsul nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere aluminiiu-aluminiiu.

Flacon din PEÎD cu dop din PEÎD prevăzut cu filet și un plic cu gel de siliciu (deshidratant).

Mărimi de ambalaje

Blistere

Amicor 10 mg comprimate filmate

Cutii cu 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 200 (10 x20), 500 comprimate filmate

Amicor 20 mg comprimate filmate

Cutii cu 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 200 (10 x20), 500 comprimate filmate

Amicor 40 mg comprimate filmate

Cutii cu 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 200 (10 x20), 500 comprimate filmate

Flacoane

Amicor 10 mg comprimate filmate

Flacoane cu 10, 20, 30, 50, 100, 200 comprimate filmate

Amicor 20 mg comprimate filmate

Flacoane cu 10, 20, 30, 50, 100, 200 comprimate filmate

Amicor 40 mg comprimate filmate

Flacoane cu 10, 20, 30, 50, 100, 200 comprimate filmate

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.

1-10 Constantinoupoleos Street,

3011 Limassol

Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5179/2012/01-21

5180/2012/01-21

5181/2012/01-21

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației – Noiembrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2023