

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Atorvastatină Gemax Pharma 10 mg comprimate filmate

Atorvastatină Gemax Pharma 20 mg comprimate filmate

Atorvastatină Gemax Pharma 40 mg comprimate filmate

Atorvastatină Gemax Pharma 80 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂAtorvastatină Gemax Pharma 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 10 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

Atorvastatină Gemax Pharma 20 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 20 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

Atorvastatină Gemax Pharma 40 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 40 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

Atorvastatină Gemax Pharma 80 mg comprimate filmate

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

Excipienți cu efect cunoscut:

Lactoză monohidrat:

comprimat filmat de 10 mg	41,179 mg
comprimat filmat de 20 mg	82,358 mg
comprimat filmat de 40 mg	164,716 mg
comprimat filmat de 80 mg	329,433 mg

Sodiu:

comprimat filmat de 10 mg	0,749 mg
comprimat filmat de 20 mg	1,498 mg
comprimat filmat de 40 mg	2,995 mg
comprimat filmat de 80 mg	5,991 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Atorvastatină Gemax Pharma 10 mg comprimate filmate sunt de culoare albă, ovale (9,2 mm x 4,7 mm x 2,7 mm), biconvexe, marcate cu "MA" pe o față și cu "1" pe cealaltă față.

Atorvastatină Gemax Pharma 20 mg comprimate filmate sunt de culoare albă, ovale (12,1 mm x 6,5 mm x 3,4 mm), biconvexe, marcate cu "MA" pe o față și cu "2" pe cealaltă față.

Atorvastatină Gemax Pharma 40 mg comprimate filmate sunt de culoare albă, ovale (15,4 mm x 8,1 mm x 4,4 mm), biconvexe, marcate cu "MA" pe o față și cu "3" pe cealaltă față.

Atorvastatină Gemax Pharma 80 mg comprimate filmate sunt de culoare albă, ovale (19,4 mm x 10,4 mm x 5,5 mm), biconvexe, marcate cu "MA" pe o față și cu "4" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie

Atorvastatină Gemax Pharma este indicată ca adjuvant al regimului alimentar pentru scăderea valorilor concentrațiilor plasmatice crescute ale colesterolului total (C-total), LDL-colesterolului (LDL-C), apolipoproteinei-B și trigliceridelor, la pacienții adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani sau mai mult, cu hipercolesterolemie primară, inclusiv hipercolesterolemia familială (variante heterozigotă) sau hiperlipidemie mixtă (corespunzătoare tipurilor IIa și IIb conform clasificării Fredrickson) atunci când regimul alimentar și alte măsuri non-farmacologice nu determină un răspuns adecvat.

De asemenea, Atorvastatină Gemax Pharma este indicată pentru reducerea concentrațiilor plasmatice ale colesterolului total și LDL-C la pacienții adulți cu hipercolesterolemie familială homozigotă, ca terapie adjuvantă la tratamente hipolipemizante (de exemplu afereza LDL) sau când aceste tratamente nu sunt disponibile.

Prevenția afecțiunii cardiovasculare

Prevenția evenimentelor cardiovasculare la pacienții 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 Atorvastatină Gemax Pharma, pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipocolesterolemiat standard, regim alimentar care trebuie continuat în timpul tratamentului cu Atorvastatină Gemax Pharma.

Dozele trebuie individualizate corespunzător valorilor inițiale ale LDL-C, obiectivului terapiei, precum și răspunsului terapeutic al pacientului.

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

Hipercolesterolemia primară și hiperlipidemia combinată (mixtă)

Majoritatea pacienților răspund bine la administrarea Atorvastatină Gemax Pharma 10 mg o dată pe zi. Răspunsul terapeutic este evident în decurs de 2 săptămâni iar răspunsul terapeutic maxim este atins, de regulă, în decurs de 4 săptămâni. Răspunsul se menține pe perioada tratamentului cronic.

Hipercolesterolemia familială heterozigotă

Tratamentul trebuie inițiat cu Atorvastatină Gemax Pharma 10 mg zilnic. Dozele trebuie individualizate și ajustate la fiecare 4 săptămâni, până la doza zilnică de 40 mg. Ulterior, 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 rășină fixatoare de acizi biliari.

Hipercolesterolemia 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.

Prevenirea bolii cardiovasculare

În cadrul studiilor de prevenție primară, doza administrată a fost de 10 mg pe zi. Dozele mai mari pot fi necesare pentru obținerea unor concentrații de LDL-colesterol în conformitate cu recomandările actuale.

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

Atorvastatina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2). Atorvastatina este contraindicată la pacienți cu afecțiuni hepatice active (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

La pacienții cărora li se administrează concomitent cu atorvastatină medicamente antivirale pentru hepatită C, elbasvir/grazoprevir, sau letermovir, pentru profilaxia infecției cu cytomegalovirus, doza de atorvastatină nu trebuie să depășească 20 mg/zi (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Utilizarea atorvastatinei nu este recomandată la pacienții cărora li se administrează letermovir în asociere cu ciclosporină (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pacienți vârstnici

Eficacitatea și siguranța la pacienții cu vârsta mai mare de 70 de ani care utilizează dozele recomandate este similară cu cea întâlnită în populația generală.

Copii și adolescenți

Hipercolesterolemia

Utilizarea la copii și adolescenți trebuie efectuată numai de către medici cu experiență în tratamentul hiperlipidemiei la copii și adolescenți, iar pacienții trebuie reevaluați în mod regulat pentru a evalua progresul.

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

Există date limitate privind siguranța și eficacitatea disponibile la copiii cu hipercolesterolemie familială heterozigotă cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani proveniți din studii deschise. Atorvastatina nu este indicată în tratamentul pacienților cu vârsta sub 10 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise în secțiunile 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se pot face recomandări privind doza.

Alte forme farmaceutice/concentrații pot fi mai potrivite pentru această grupă de pacienți.

Mod de administrare

Atorvastatină Gemax Pharma este pentru administrare orală. 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

Atorvastatină Gemax Pharma este contraindicată la pacienții:

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

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 care prezintă orice semne sau simptome sugestive ale unei posibile afecțiuni hepatice, trebuie efectuate teste ale funcției hepatice. Pacienții la care se observă o creștere a valorilor serice ale transaminazelor trebuie monitorizați până la normalizarea acestor valori. Dacă persistă o creștere a valorilor serice ale transaminazelor, de peste 3 ori față de limita superioară a valorilor normale (LSVN) se recomandă fie reducerea dozei, fie întreruperea tratamentului cu Atorvastatină Gemax Pharma (vezi pct. 4.8).

Atorvastatină Gemax Pharma trebuie administrat cu precauție la pacienții care consumă cantități considerabile de alcool etilic și/sau la cei cu afecțiuni hepatice în antecedente.

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

Într-o analiză post-hoc a subtipurilor de accident vascular cerebral la pacienții fără boală coronariană care au avut recent un accident vascular cerebral sau un accident ischemic tranzitor (AIT), 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).

Efecte asupra mușchilor scheletici

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 marcate ale valorilor 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 creatinkinazei, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine.

Înainte de tratament

Atorvastatina trebuie prescrisă cu prudență pacienților cu factori predispozanți de rabdomioliză. Valoarea creatin kinazei (CK) trebuie determinată înaintea inițierii tratamentului cu statine în următoarele situații:

- Insuficiență renală.
- Hipotiroidism.
- Antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare.
- Antecedente de toxicitate musculară indusă de o statină sau de un fibrat.
- Antecedente de afecțiuni hepatice și/sau 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 CK, cum sunt interacțiuni (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 CK sunt semnificativ crescute (> 5 ori LSVN), tratamentul nu trebuie inițiat.

Determinarea creatin kinazei

Valoarea creatin kinazei (CK) nu trebuie determinată după un efort fizic intens sau în prezența oricărei alte cauze posibile de creștere a valorilor CK, deoarece astfel devine dificilă interpretarea rezultatelor. Dacă valorile inițiale 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 CK. Dacă aceste valori sunt semnificativ crescute (> 5 ori LSVN), tratamentul trebuie întrerupt.
- Dacă simptomele musculare sunt severe și determină disconfort zilnic, chiar dacă valorile CK sunt crescute dar $\leq 5 \times$ LSVN, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.
- Dacă simptomele se remit și valorile 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 CK (> 10 x LSVN) sau dacă se suspectează sau se confirmă rabdomioliza.

Tratamentul concomitent cu alte medicamente

Riscul de rabdomioliză crește când atorvastatina este administrată concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică de atorvastatină, cum sunt inhibitori potenți ai CYP3A4 sau proteinelor de transport (de exemplu ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir 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, antivirale pentru tratamentul hepatitei C (VHC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicină, niacină sau ezetimibă. Dacă este posibil, se va lua în considerare utilizarea terapiloilor 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 inhibitori 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).

Atorvastatina nu trebuie administrată concomitent cu acidul fusidic sau timp de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții la care utilizarea tratamentului sistemic cu acid fusidic este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv decese) la pacienții tratați cu acid fusidic în asociere cu statine (vezi pct. 4.5). Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat sfatul medicului dacă prezintă orice simptom de slăbiciune musculară, durere sau sensibilitate.

Tratamentul cu statine poate fi reintrodus la șapte zile după administrarea ultimei doze de acid fusidic. În circumstanțe excepționale, în cazul în care este nevoie de tratament sistemic prelungit cu acid fusidic, de exemplu, pentru tratamentul infecțiilor severe, nevoia administrării concomitente a atorvastatinei și a acidului fusidic trebuie luată în considerare numai de la caz la caz și sub supraveghere medicală atentă.

Copii și adolescenți

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

Boala pulmonară interstițială

Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială au fost raportate la unele statine, în special în cazul terapiei de lungă durată (vezi pct. 4.8). Simptomele prezentate pot include dispnee, tuse neproductivă și deteriorare a stării generale (oboseală, scădere în greutate și febră). Dacă se suspectează că pacientul a dezvoltat boală pulmonară interstițială, terapia cu statine trebuie întreruptă.

Diabetul zaharat

Unele dovezi sugerează că statinele, ca și clasă, cresc nivelul glucozei din sange și, la unii pacienți, cu risc ridicat de apariție în viitor a diabetului zaharat, poate produce un nivel de hiperglicemie, unde îngrijirea formală a diabetului zaharat este necesară. Cu toate acestea, acest risc este depășit de reducerea riscului vascular cu statine și, prin urmare, nu ar trebui să fie un motiv pentru oprirea tratamentului cu statine. La pacienții cu risc (glicemia a jeun 5.6 - 6.9 mmol/l, IMC > 30kg/m², nivel ridicat de trigliceride, hipertensiune arterială) ar trebui să fie monitorizate atât clinic cât și biochimic în conformitate cu ghidurile naționale.

Miastenia gravis

În câteva cazuri s-a raportat că statinele induc miastenia gravis *de novo* sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistentă (vezi punctul 4.8). Atorvastatină Gemax Pharma trebuie întrerupt în cazul agravării simptomelor. S-au raportat recurențe în cazul în care s-a (re)administrat aceeași statină sau una diferită.

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra atorvastatinei

Atorvastatina este metabolizată de citocromul P450 3A4 (CYP3A4) și este un substrat al transportoarelor hepatice, al polipeptidelor transportoare anionice organice 1B1 (OATP1B1) și al transportorului 1B3 (OATP1B3). Metabolizii atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatina este, de asemenea, identificată ca un substrat al proteinelor rezistente la medicamente multiple (MDR1) și al proteinei rezistente la cancer la sân (BCRP), care poate limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă 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. 4.3 și 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 în 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 luate 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).

Inhibitori 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. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată după inițiere 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. Cu toate acestea, 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, letermovir) 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).

Utilizarea atorvastatinei nu este recomandată la pacienții cărora li se administrează letermovir concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.4).

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 plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi au fost mai mici (raportul concentrației de atorvastatină: 0,74) în cazul utilizării concomitente de colestipol cu atorvastatină. Cu toate acestea, efectele hipolipemiante au fost mai mari la administrarea concomitentă de colestipol și atorvastatină, decât atunci când fiecare medicament a fost administrat în monoterapie.

Acid fusidic

Riscul miopatiei, inclusiv al rabdomiolizei, poate fi crescut de administrarea sistemică concomitentă a acidului fusidic cu statine. Mecanismul acestei interacțiuni (fie farmacodinamică, farmacocinetică sau ambele) nu este cunoscut încă. La pacienții cărora li s-a administrat această asociere, au fost raportate cazuri de rabdomioliză (unele finalizate cu deces).

Dacă tratamentul sistemic cu acid fusidic este necesar, tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt pe

parcursul tratamentului cu acid fusidic. (vezi pct 4.4).

Colchicină

Cu toate că nu au fost efectuate studii de interacțiune cu atorvastatină și colchicină, au fost raportate cazuri de miopatie cu atorvastatină administrată concomitent cu colchicină, și se recomandă prudență atunci când se prescrie atorvastatină cu colchicină.

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 atorvastatină și contraceptive orale a determinat creșterea concentrației plasmatică 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. Cu toate că au fost raportate doar cazuri foarte rare de interacțiuni semnificative clinic cu anticoagulante, 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.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă doar la adulți. Dimensiunea interacțiunilor la copii și adolescenți nu este cunoscută. Interacțiunile menționate mai sus pentru adulți și atenționările de la pct. 4.4 trebuie luate în considerare la copii și adolescenți.

Interacțiunile medicamentoase

Tabelul 1: Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii atorvastatinei

Medicamentul administrat concomitent și doza	Atorvastatină		
	Doza (mg)	Raportul ASC ^{&}	Recomandări clinice [#]
Glecaprevir 400 mg o dată pe zi / Pibrentasvir 120 mg o dată pe zi, timp de 7 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 7 zile	8,3	Este contraindicată administrarea concomitentă cu medicamente care conțin glecaprevir sau

			pibrentasvir (vezi pct. 4.3).
Tipranavir 500 mg de două ori pe zi/Ritonavir 200 mg de două ori pe zi , 8 zile (zilele 14 -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, o dată pe zi	7,9	
Ciclosporină 5,2 mg/kg/zi, doză stabilă	10 mg o dată pe zi, timp de 28 de zile	8,7	
Lopinavir 400 mg de două ori pe zi / Ritonavir 100 mg de două ori pe zi , 14 zile	20 mg o dată pe zi, 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 de două ori pe zi, 9 zile	80 mg o dată pe zi, timp de 8 zile	4,5	
Saquinavir 400 mg de două ori pe zi/Ritonavir (300 mg de două ori pe zi de la zilele 5-7, doză crescută până la 400 mg de două ori pe zi în ziua 8), zilele 4-18, 30 minute după administrarea de atorvastatină	40 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	3,9	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 40 mg atorvastatină, se recomandă monitorizarea clinică acestor pacienți.
Darunavir 300 mg de două ori pe zi/Ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 9 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	3,4	
Itraconazol 200 mg o dată pe zi, 4 zile	40 mg, doză unică	3,3	
Fosamprenavir 700 mg de două ori pe zi/Ritonavir	10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	2,5	

100 mg de două ori pe zi, 14 zile			
Fosamprenavir 1400 mg de două ori pe zi, 14 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	2,3	
Elbasvir 50 mg o dată pe zi Grazoprevir 200 mg o dată pe zi, timp de 13 zile	10 mg doză unică	1,95	Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg pe durata administrării concomitente cu medicamente care conțin elbasvir sau grazoprevir.
Letermovir 480 mg o dată pe zi, timp de 10 zile	20 mg doză unică	3,29	Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg pe durata administrării concomitente cu medicamente care conțin letermovir.
Nelfinavir 1250 mg de două ori pe zi, 14 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 28 zile	1,74	Fără recomandări specifice.
Suc de grepfrut, 240 ml o dată pe zi*	40 mg, doză unică	1,37	Nu este recomandată administrarea concomitentă de cantități mari de suc de grepfrut și atorvastatină.
Diltiazem 240 mg o dată pe zi, 28 de zile	40 mg, doză unică	1,51	După inițierea tratamentului sau după modificarea dozelor de diltiazem, se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți.
Eritromicină 500 mg de patru ori pe zi, 7 zile	10 mg, doză unică	1,33	Se recomandă doze maxime mai mici și monitorizarea clinică acestor pacienți.
Amlodipină 10 mg, doză unică	80 mg, doză unică	1,18	Fără recomandări specifice
Cimetidină 300 mg de patru ori pe zi, 2 săptămâni	10 mg o dată pe zi, timp de 4 săptămâni	1,00	Fără recomandări specifice.

Colestipol 10 g de două ori pe zi, 28 zile	40 mg o dată pe zi, timp de 28 săptămâni	0,74**	Fără recomandări specifice.
Suspensie antiacidă de hidroxid de magneziu și aluminium, 30 ml de patru ori pe zi, 2 săptămâni	10 mg o dată pe zi, timp de 15 zile	0,66	Fără recomandări specifice.
Efavirenz 600 mg o dată pe zi, 14 zile	10 mg, timp de 3 zile	0,59	Fără recomandări specifice.
Rifampicină 600 mg o dată pe zi, 7 zile (administrare în același timp)	40 mg, doză unică	1,12	Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă administrarea simultană de rifampicină și atorvastatină sub monitorizare clinică
Rifampicină 600 mg o dată pe zi, 5 zile (doze separate)	40 mg, doză unică	0,20	
Gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi, 7 zile	40 mg doză unică	1,35	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică acestor pacienți.
Fenofibrat 160 mg o dată pe zi, 7 zile	40 mg doză unică	1,03	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică acestor pacienți
Boceprevir 800 mg de trei ori pe zi, 7 zile	40 mg doză unică	2.3	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică a acestor pacienți. Doza zilnică de atorvastatină nu trebuie să depășească 20 mg în timpul administrării concomitente cu boceprevir.

& Reprezintă raportul dintre tratamente (medicament administrat concomitent plus atorvastatină versus atorvastatină în monoterapie).

A se vedea secțiunile 4.4 și 4.5 pentru semnificație clinică.

* Conține una sau mai multe componente care inhibă CYP3A4 și pot crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de către CYP3A4. Administrarea unui pahar de suc de grepfrut de 240 ml a determinat, de asemenea, o ASC scăzută de 20,4% pentru metabolitul ortohidroxic. Cantități mari de suc de grepfrut (peste 1,2 l pe zi timp de 5 zile) au crescut ASC de 2,5 ori și ASC a inhibitorilor activi (atorvastatină și metaboliți) HMGCoA reductază de 1,3 ori.

** Raportul bazat pe o singură probă prelevată la 8-16 ore după doză.

Tabelul 2: Efectul atorvastatinei asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent

Doza de atorvastatină	Medicament administrat concomitent		
	Medicament/Doză (mg)	Raportul ASC ^{&}	Recomandări Clinice
80 mg o dată pe zi, timp de 10 zile	Digoxină 0,25 mg o dată pe zi, 20 de zile	1,15	Pacienții care utilizează digoxină trebuie monitorizați adecvat.
40 mg o dată pe zi, timp de 22 de zile	Contraceptive orale o dată pe zi, 2 luni - noretindronă 1 mg - etinilestradiolul 35 µg	1,28 1,19	Fără recomandări specifice.
80 mg o dată pe zi, timp de 15 zile	* Fenazonă, 600 mg doză unică	1,03	Fără recomandări specifice.
10 mg, o dată pe zi	Tipranavir 500 mg de două ori pe zi /ritonavir 200 mg de două ori pe zi, 7 zile	1,08	Fără recomandări specifice.
10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	Fosamprenavir 1400 mg de două ori pe zi, 14 zile	0,73	Fără recomandări specifice.
10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	Fosamprenavir 700 mg de două ori pe zi /ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 14 zile	0,99	Fără recomandări specifice.

[&] Reprezintă raportul dintre tratamente (medicament administrat concomitent cu atorvastatină versus atorvastatină în monoterapie).

* Administrarea concomitentă de doze multiple de atorvastatină și fenazonă a arătat un efect detectabil puțin sau deloc asupra clearance-ului fenazonei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

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

Sarcina

Atorvastatina este contraindicată 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 întreruperea de rutină a medicamentelor hipolipemiente pe parcursul sarcinii ar trebui să aibă un impact scăzut asupra riscurilor pe termen lung asociate hipercolesterolemiei primare.

Ca urmare a acestor considerente, atorvastatina nu trebuie utilizată la gravide, femeii care încearcă să rămână gravide sau care cred că sunt gravide. Tratamentul cu atorvastatină 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 excretă în laptele uman. La șobolani, concentrațiile plasmatică 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 atorvastatină nu trebuie să își alăpteze sugarii (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

Atorvastatină Gemax Pharma 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, controlat placebo, care a inclus 16066 pacienți (8755 tratați cu atorvastatină comparativ cu 7311 la care 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 atorvastatină prezentate în lista de mai jos.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Estimarea frecvenței reacțiilor adverse a fost făcută utilizând următoarea convenție: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
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 în greutate, 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
	Cu frecvență necunoscută	miastenia gravis
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	vedere încețoșată
	Rare	tulburări de vedere
	Cu frecvență necunoscută	miastenie oculară
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 lombară
	Mai puțin frecvente	dureri cervicale, oboseală musculară
	Rare	miopatie, miozită, rabdomioliză, ruptură musculară, tendonopatie, agravată uneori prin ruptură de tendon
	Foarte rare	sindrom asemănător lupusului
	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 plasmatică crescute ale creatin kinazei
	Mai puțin frecvente	test pozitiv pentru prezența leucocitelor în urină

Descrierea reacțiilor adverse selectate "

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, la pacienții cărora li s-a administrat atorvastatină au fost raportate creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor. 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 atorvastatină. 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 atorvastatină 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 atorvastatină, creșterea a fost de peste 10 ori față de limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani tratați cu atorvastatină au prezentat un profil advers general, similar cu cel al pacienților tratați cu placebo, cele mai frecvente experiențe adverse observate în ambele grupuri, indiferent de evaluarea cauzalității, au fost infecții. Nu a fost observat nici un efect clinic semnificativ asupra creșterii și maturării sexuale într-un studiu de 3 ani, bazat pe evaluarea maturării și dezvoltării totale, a stadiului Tanner și măsurarea înălțimii și greutatei. Profilul de siguranță și tolerabilitate al pacienților pediatrici a fost similar cu profilul de siguranță cunoscut al atorvastatinei la pacienții adulți.

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

Au fost raportate următoarele evenimente adverse la administrarea unor statine:

- Disfuncție sexuală.
- Depresie.
- Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, mai ales în cazul terapiei pe termen lung (vezi pct. 4.4).
- Diabet zaharat: Frecvența va fi în funcție de prezența sau absența factorilor de risc (glicemie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L, IMC > 30 kg/m², valori crescute ale trigliceridelor, 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 atorvastatină. 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 plasmaticice ale CK. Din cauza legării în proporție mare a atorvastatinei de proteinele plasmaticice, nu este de așteptat ca hemodializa să determine o creștere semnificativă a clearance-ului atorvastatinei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: Agenți de modificare a lipidelor, 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 eficientă în scăderea LDL-colesterolului la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, pacienți care, în mod normal, nu răspund la medicamente hipolipemiente.

În studiile efectuate cu doze diferite, atorvastatina a redus concentrația plasmatică a colesterolului total (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), apolipoproteinei B (34% - 50%) și trigliceridelor (14% - 33%) și a determinat creșteri variabile ale concentrațiilor plasmaticice 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 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 (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering), 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 al volumului total al ateromului (criteriul principal al studiului) a fost de -0,4% (p=0,98) pentru grupul de tratament cu atorvastatină și +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-letal, deces de cauză coronariană) nu a fost investigat în acest studiu.

În grupul de tratament cu atorvastatină, LDL-C a fost redus la o valoare medie de 2,04 mmol/l \pm 0,8 (78,9 mg/dl \pm 30 comparativ cu valoarea de 3,98 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 28) de la momentul inițial, iar în cazul grupului de tratament cu pravastatină, LDL-C a fost redus 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 26) 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-C 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, doza de atorvastatina 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-letal, 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 pct. 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 colesterolului total $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Toți pacienții au avut cel puțin 3 factori de risc cardiovascular pre-definiți: sex masculin, vârsta ≥ 55 de ani, fumători, diabet zaharat, antecedente de boală coronariană la o rudă de gradul întâi, valori ale raportului colesterol total: HDL-C > 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 de administrare 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 (%)	Numărul de evenimente (atorvastatină comparativ cu placebo)	Reducerea riscului absolut ¹ (%)	Valoarea p
BC letală plus IM non-letal	36%	100 comparativ cu 154	1,1%	0.0005
Totalul evenimentelor cardiovasculare și al procedurilor de revascularizare	20%	389 comparativ cu 483	1,9%	0.0008
Totalul evenimentelor coronariene	29%	178 comparativ cu 247	1,4%	0.0006

¹ Pe baza diferențelor în rata 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 datorită 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 LDL-colesterol $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) și trigliceride $\leq 6,78$ 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	Reducerea riscului relativ (%)	Numărul de evenimente (atorvastatină față de placebo)	Reducerea 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 rata 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 LDL-colesterolului. A fost observată o tendință favorabilă în ceea ce privește rata mortalității (82 de decese în grupul 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 între 21 – 92 de ani (63 de ani media de vârstă) și aveau o valoare inițială medie a LDL colesterolului de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Valoarea medie a LDL-C 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. Durata mediană de urmărire a fost de 4,9 ani.

Atorvastatina 80 mg a redus riscul criteriului de evaluare principal de accident vascular cerebral letal sau non-letal cu 15% (RR 0,85; 95% ÎÎ, 0,72 – 1,00; p=0,05 sau 0,84; 95% ÎÎ, 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 post-hoc, doza 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; 95% ÎI, 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; 95% ÎI, 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; 95% ÎI, 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; 95% ÎI, 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-C ≥ 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-C $< 3,35$ mmol/l până în săptămâna a patra și atorvastatina a fost bine tolerată.

Valorile medii ale concentrațiilor plasmatice ale LDL-C, trigliceridelor, VLDL-C 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.

Într-un al doilea studiu deschis, cu un singur braț de tratament, 271 de băieți și fete cu HeFH, cu vârsta între 6-15 ani au fost înrolați și tratați cu atorvastatină timp de până la trei ani. Includerea în studiu a necesitat HeFH confirmat și un nivel inițial al LDL-C ≥ 4 mmol/l (aproximativ 152 mg/dl). Studiul a inclus 139 de copii cu stadiul 1 de dezvoltare Tanner (în general cu vârsta între 6-10 ani). Dozarea atorvastatinei (o dată pe zi) s-a început cu 5 mg (comprimat masticabil) la copiii cu vârsta sub 10 ani. La copiii cu vârsta de 10 ani sau peste, dozarea s-a început cu 10 mg atorvastatină (o dată pe zi). Pentru toți copiii, doza se poate ajusta la valori mai mari pentru a se atinge valoarea țintă de $< 3,35$ mmol/l LDL-C. Doza medie ponderată pentru copiii cu vârsta între 6 și 9 ani a fost de 19,6 mg și doza medie ponderată pentru copiii cu vârsta de 10 ani sau peste a fost de 23,9 mg.

Valoarea medie inițială (+/SD) a LDL-C a fost de 6,12 (1,26) mmol/l, adică aproximativ 233 (48) mg/dl. Pentru rezultatele finale, vezi tabelul 3.

Datele au fost în concordanță cu lipsa efectelor medicamentului asupra oricăror parametri de creștere sau dezvoltare (adică, înălțime, greutate, IMC, stadiu Tanner, evaluarea de către investigator a maturării și dezvoltării generale) la subiecții copii și adolescenți cu HeFH care au primit tratament cu atorvastatină pe durata studiului de 3 ani. Nu au existat efecte observabile ale medicamentului evaluate de către investigator, asupra înălțimii, greutății, IMC în funcție de vârstă, sex sau în cadrul examinării.

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

TC= colesterol total; LDL-C = colesterol cu lipoproteină cu densitate mică; HDL-C = colesterol cu lipoproteină cu densitate mare; TG = trigliceride; Apo B = apolipoproteină B; „Luna 36/ET” include date ale examinării finale pentru subiecții care au încheiat participarea înainte de reperul de timp programat de 36 luni, precum și date ale celor 36 luni complete pentru subiecții care au finalizat participarea de 36 luni; “*”= Luna 30 N pentru acest parametru a fost 207; “**”= N de referință pentru acest parametru a fost 270; “***” = Luna 36/ET N pentru acest parametru a fost 243; “#”=g/l pentru Apo B.

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-C 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-C, TG 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-C 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-C 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 de lungă durată 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 acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu atorvastatină la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 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 plasmatic.

Metabolizare

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

Atorvastatina este un substrat al transportoarelor hepatice, al polipeptidelor transportoare anionice organice 1B1 (OATP1B1) și al transportoarelor 1B3 (OATP1B3). Metabolizii atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatina este, de asemenea, identificată ca un substrat al proteinelor de rezistență multiplă (MDR1) și al proteinei rezistente la cancer la sân (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-C ≥ 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 reieșit 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-C și TG 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, rezultând inexistența unor 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 afecțiuni 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 rhabdmioliză (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, doze crescute (care au determinat ASC_{0-24h} de 6-11 ori mai mare decât cea atinsă la om la doza maximă recomandată) au determinat adenoame 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 crescute 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 excretă în lapte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină (E 460)

Croscarmeloză sodică

Sepitrap 80 (polisorbat 80 (E 443) și aluminometasilicat de magneziu)

Carbonat de calciu (E 170)

Hidroxipropilceluloza (E 463)

Stearat de magneziu (E 572)

Film (Opadry II Alb 85G68918):

Alcool polivinilic (parțial hidrolizat) (E 1203)

Dioxid de titan (E 171)

Talc (E 553b)

Macrogol 3350 (E 1521)

Lecitină soia (E 322)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani (*pentru 10 mg*)

3 ani (*pentru 20 mg, 40 mg, 80 mg*)

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blister OPA-PVC/Al.

Mărimi de ambalaj:

Atorvastatină Gemax Pharma 10 mg: 28, 30, 60, 90 și 100 comprimate filmate

Atorvastatină Gemax Pharma 20 mg: 28, 30, 60, 90 și 100 comprimate filmate

Atorvastatină Gemax Pharma 40 mg: 28, 30, 60, 90 și 100 comprimate filmate

Atorvastatină Gemax Pharma 80 mg: 14, 28, 30, 90 și 100 comprimate filmate

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15424/2024/01-05
15425/2024/01-05
15426/2024/01-05
15427/2024/01-05

9. DATA AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024