

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sortis 10 mg comprimate filmate  
Sortis 20 mg comprimate filmate  
Sortis 40 mg comprimate filmate  
Sortis 80 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 10 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).  
Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 20 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).  
Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 40 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).  
Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 80 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat Sortis 10 mg conține lactoză monohidrat 27,25 mg și acid benzoic 0,00004 mg.  
Fiecare comprimat filmat Sortis 20 mg conține lactoză monohidrat 54,50 mg și acid benzoic 0,00008 mg.  
Fiecare comprimat filmat Sortis 40 mg conține lactoză monohidrat 109,00 mg și acid benzoic 0,00016 mg.  
Fiecare comprimat filmat Sortis 80 mg conține lactoză monohidrat 218,00 mg și acid benzoic 0,00032 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate, de formă rotundă, cu diametrul de 5,6 mm, de culoare albă, inscripționate cu „10” pe una din fețe și „ATV” pe cealaltă față.

Comprimate filmate, de formă rotundă, cu diametrul de 7,1 mm, de culoare albă, inscripționate cu „20” pe una din fețe și „ATV” pe cealaltă față.

Comprimate filmate, de formă rotundă, cu diametrul de 9,5 mm, de culoare albă, inscripționate cu „40” pe una din fețe și „ATV” pe cealaltă față.

Comprimate filmate, de formă rotundă, cu diametrul de 11,9 mm, de culoare albă, inscripționate cu „80” pe una din fețe și „ATV” pe cealaltă față.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

#### Hipercolesterolemie

Sortis este indicat 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 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 regimul alimentar și alte măsuri non-farmacologice nu au un efect satisfăcător.

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

#### Prevenția afecțiunilor 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 Sortis, pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar standard de scădere a concentrațiilor plasmatice ale colesterolului, regim alimentar care trebuie continuat în timpul tratamentului cu Sortis.

Dozele trebuie individualizate, corespunzător valorilor inițiale ale concentrațiilor plasmatice ale LDL-colesterolului, obiectivului terapiei și răspunsului 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.

#### Hipercolesterolemia primară și hiperlipidemia mixtă (combinată)

Majoritatea pacienților răspund bine la administrarea Sortis 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.

#### Hipercolesterolemia familială heterozigotă

Tratamentul trebuie inițiat cu Sortis 10 mg zilnic. Dozele trebuie individualizate și ajustate la fiecare 4 săptămâni, până la doza zilnică de 40 mg atorvastatină. 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 substanță 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 hipolipemiente (de exemplu, afereza LDL) sau dacă aceste tratamente nu sunt disponibile.

### Prevenția afecțiunilor cardiovasculare

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

### Insuficiență renală

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

### Insuficiență hepatică

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

### Administrarea concomitentă cu alte medicamente

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

Nu se recomandă utilizarea atorvastatinei la pacienții care iau letermovir administrat concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.4 și 4.5).

### 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 se face numai de către medici de specialitate cu experiență în tratarea hiperlipidemie la copii și adolescenți, iar pacienții trebuie re-evaluați în mod periodic pentru a se aprecia progresul.

Pentru pacienții cu hipercolesterolemie familială heterozigotă cu vârsta de 10 ani și peste, doza inițială recomandată este de 10 mg pe zi (vezi pct. 5.1). Doza poate fi crescută până la 80 mg pe zi, în funcție de răspuns și tolerabilitate. Dozele trebuie individualizate în funcție de obiectivul recomandat al tratamentului. Ajustarea dozelor trebuie efectuată la intervale de 4 săptămâni sau mai mult. Ajustarea dozei la 80 mg pe zi este susținută de datele de studiu la adulți și de datele clinice limitate obținute în urma studiilor efectuate la copii cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Datele privind siguranța și eficacitatea administrării la copiii cu hipercolesterolemie familială heterozigotă cu vârsta între 6 și 10 ani sunt limitate, fiind obținute în urma studiilor în regim deschis. Atorvastatina nu

este indicată în tratamentul pacienților cu vârsta sub 10 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, însă nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

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

#### Mod de administrare

Sortis 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**

Sortis este contraindicat la pacienți:

- 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 valorile 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 antiviralele glecaprevir/pibrentasvir împotriva hepatitei cu virus C.

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

##### Insuficiență hepatică

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 trebuie ținuți sub observație, 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 Sortis (vezi pct. 4.8).

Sortis 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, 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 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 pune 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 necrozantă 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 continuă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine, anticorpi anti-HMG CoA reductază pozitivi și ameliorare la tratamentul cu agenți imunosupresori.

## 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
- 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 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 plasmatică 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 plasmatică 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 plasmatică ale CK sunt crescute dar  $\leq 5 \times \text{LSVN}$ , trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului;
- Dacă simptomele se remit și valorile concentrațiilor plasmatică 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 plasmatică ale CK ( $> 10 \times \text{LSVN}$ ) sau dacă se suspectează sau se confirmă rhabdmioliza.

#### *Tratamentul concomitent cu alte medicamente*

Riscul de rhabdmioliză crește când atorvastatina este administrată concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică de atorvastatină, cum sunt inhibitorii 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 cu virus C (VHC) (de exemplu, boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), 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).

Atorvastatina nu trebuie administrată concomitent cu acid fusidic sub formă sistemică sau într-un interval de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții pentru care utilizarea acidului fusidic sub formă sistemică este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic. S-au raportat cazuri de rhabdmioliză (inclusiv decese) la pacienți care primeau acid fusidic și statine administrate concomitent (vezi pct. 4.5). Pacientul trebuie instruit să solicite asistență medicală imediată în eventualitatea în care prezintă simptome de slăbiciune, durere sau sensibilitate musculară.

Tratamentul cu statine poate fi reluat la 7 zile după administrarea ultimei doze de acid fusidic.

În circumstanțe excepționale, când este necesară administrarea prelungită a acidului fusidic sub formă sistemică, de exemplu pentru tratarea infecțiilor grave, necesitatea administrării concomitente a Sortis și a acidului fusidic trebuie avută în vedere în funcție de caz, sub supraveghere medicală atentă.

#### Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu de 3 ani, nu s-a observat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra creșterii și maturizării sexuale, pe baza evaluării maturizării și dezvoltării generale, evaluării stadiului Tanner și măsurării înălțimii și 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 boala pulmonară interstițială, terapia cu statine trebuie întreruptă.

### Diabet zaharat

Anumite dovezi sugerează că statinele, ca și clasă de medicamente, determină creșterea glicemiei iar la unii pacienți aflați la risc crescut de declanșare a diabetului, acestea pot produce un anumit grad de hiperglicemie, fiind oportună instituirea controlului glicemic conform protocoalelor. Cu toate acestea, acest risc este depășit de reducerea riscului vascular de către statine și astfel nu trebuie să reprezinte un motiv de întrerupere a tratamentului cu statine. Pacienții aflați la risc (glucoză bazală 5,6 până la 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, trigliceride crescute, hipertensiune) trebuie monitorizați atât clinic cât și biochimic în conformitate cu ghidurile naționale.

### Miastenia gravis

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

### Excipienți

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

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

Comprimatul de 10 mg

Acest medicament conține acid benzoic 0,00004 mg în fiecare comprimat.

Comprimatul de 20 mg

Acest medicament conține acid benzoic 0,00008 mg în fiecare comprimat.

Comprimatul de 40 mg

Acest medicament conține acid benzoic 0,00016 mg în fiecare comprimat.

Comprimatul de 80 mg

Acest medicament conține acid benzoic 0,00032 mg în fiecare comprimat.

## **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 proteinelor hepatice de transport, 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 al glicoproteinei P (P-gp) 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. 4.3 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 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 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 asocieră 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 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 pot determina creșterea expunerii sistemice la atorvastatină (vezi Tabelul 1). Ciclosporina și letermovirul sunt ambii inhibitori ai transportorilor implicați în eliminarea atorvastatinei, adică OATP1B1 / 1B3, P-gp și BCRP, ducând la o expunere sistemică crescută la atorvastatină (vezi Tabelul 1). Efectul inhibării transportorilor hepatocitari de captare asupra expunerii la 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).

Nu se recomandă utilizarea atorvastatinei la pacienții care iau letermovir administrat 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 Sortis. Cu toate acestea, efectele hipolipemiante au fost mai mari la administrarea concomitentă de colestipol și Sortis, comparativ cu administrarea în monoterapie a fiecărui medicament.

### Acid fusidic

Riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză, poate crește odată cu administrarea concomitentă de acid fusidic sub formă sistemică și statine. Mecanismul acestei interacțiuni (fie farmacodinamică, fie farmacocinetică sau ambele) este încă necunoscut. S-au raportat cazuri de rabdomioliză (inclusiv decese) la pacienții care au primit această combinație.

Dacă tratamentul cu acid fusidic sub formă sistemică este necesar, tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic (vezi pct. 4.4).

### Colchicină

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

### *Efectul atorvastatinei asupra 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 Sortis și contraceptive orale a determinat creșterea concentrației plasmatice 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

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

### Interacțiuni medicamentoase

**Tabul 1: Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii atorvastatinei**

Medicamentul administrat concomitent și schema terapeutică	Atorvastatină		
	Doză (mg)	Raport de ASC <sup>&amp;</sup>	Recomandări Clinice <sup>#</sup>
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).
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 la 8 ore, 10 zile	20 mg, doză unică	7,9	
Ciclosporină 5,2 mg/kg și 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
Darunavir 300 mg de două ori pe zi/	10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	3,4	

Ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 9 zile			monitorizarea clinică acestor pacienți.
Itraconazol 200 mg o dată pe zi, 4 zile	40 mg, doză unică	3,3	
Fosamprenavir 700 mg de două ori pe zi/Ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 14 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	2,5	
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, 13 zile	10 mg doză unică	1,95	Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg în timpul administrării concomitente cu produse care conțin elbasvir sau grazoprevir.
Letemovir 480 mg o dată pe zi, 10 zile	20 mg doză unică	3,29	Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg în timpul administrării concomitente cu produse care conțin letermovir.
Nelfinavir 1250 mg 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 2 săptămâni	1,00	Fără recomandări specifice.
Colestipol 10 g de două ori pe zi, 24 de săptămâni	40 mg o dată pe zi, timp de 8 săptămâni	0,74**	Fără recomandări specifice.
Suspensie antiacidă de hidroxid de magneziu și aluminiu, 30 ml de patru ori pe zi, 17 zile	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 de tratamente (medicament administrat concomitent plus 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 descreștere 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 de 1,3 ori a ASC a inhibitorilor activi ai HMG-CoA reductazei (atorvastatină și metaboliți).

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

**Tabelul 2: Efectul atorvastatinei asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent**

Doza de atorvastatină și schema de administrare	Medicament coadministrat		
	Medicament/Doză (mg)	Raport de ASC <sup>&amp;</sup>	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	Contraceptiv oral 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, doză unică	Tipranavir 500 mg de două ori pe zi/ritonavir 200 mg de două ori pe zi, 7 zile	1,08	Fără recomandări specifice.
10 mg, o dată pe zi, timp de 4 zile	Fosamprenavir 1400 mg de două ori pe zi, 14 zile	0,73	Fără recomandări specifice.
10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	Fosamprenavir 700 mg de două ori pe zi /ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 14 zile	0,99	Fără recomandări specifice.

<sup>&</sup> Reprezintă raportul de tratamente (medicament administrat concomitent plus atorvastatină față de atorvastatină în monoterapie).

\*Administrarea concomitentă de doze repetate de atorvastatină și fenazonă nu a determinat efecte detectabile sau a determinat puține efecte detectabile 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

Sortis 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 întreruperea de rutină a medicamentelor hipolipemiante pe parcursul sarcinii ar trebui să aibă un impact scăzut asupra riscurilor pe termen lung asociate hipercolesterolemiei primare.

Ca urmare a acestor considerente, Sortis nu trebuie utilizat la gravide, femeii care încearcă să rămână gravide sau care cred că sunt gravide. Tratamentul cu Sortis 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 plasmatiche ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt similare concentrațiilor din lapte (vezi pct. 5.3). Datorită potențialului de apariție a reacțiilor adverse grave, femeile care utilizează Sortis 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**

Sortis 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 Sortis 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 Sortis, prezentate în lista de mai jos.

Estimarea frecvenței reacțiilor adverse a fost făcută utilizând următoarea convenție: 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: nasofaringită.

#### 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.

### Afectiuni 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 de tip lupus

Cu frecvență necunoscută: miopatie necrozantă 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 Sortis 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 Sortis. 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 Sortis 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 Sortis, creșterea a fost de peste 10 ori față de limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.4).

### Copii și adolescenți

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

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

### La unele statine s-au raportat următoarele evenimente adverse:

- Disfuncții sexuale.
- Depresie.
- Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.4).
- Diabet zaharat: Frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemie bazală  $\geq 5,6$  mmol/L, IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, trigliceride crescute, antecedente de hipertensiune).

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii 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 Sortis. 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. Datorită 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: hipocolesterolemiante și hipotriglicerolemiante, 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 hipolipemice.

În studiile efectuate cu doze diferite, atorvastatina a redus 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 A<sub>1</sub>. 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-colesterol a fost redus la o valoare medie de  $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$  ( $78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$ ) comparativ cu valoarea de  $3,98 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  ( $150 \text{ mg/dl} \pm 28$ ) de la momentul inițial, iar în cazul grupului de tratament cu pravastatină, LDL-colesterol a fost redus la o valoare medie de  $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  ( $110 \text{ mg/dl} \pm 26$ ) comparativ cu  $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  ( $150 \text{ mg/dl} \pm 28$ ) 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  $80 \text{ mg}$ . 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  $80 \text{ mg}$  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  $80 \text{ mg}$  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 punctul 4.8.

#### Prevenția afecțiunilor cardiovasculare

Efectul atorvastatinei asupra afecțiunilor 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  $\leq 6,5 \text{ mmol/l}$  ( $251 \text{ mg/dl}$ ). Toți pacienții au avut cel puțin  $3$  factori de risc cardiovascular pre-definiți: sex masculin, vârsta  $\geq 55$  de ani, fumat, diabet zaharat, antecedente de boală coronariană la o rudă de gradul întâi, valori ale raportului 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 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 (%) <sup>1</sup>	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

<sup>1</sup> 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 afecțiunilor 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 (%) <sup>1</sup>	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

<sup>1</sup> 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-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.

Atorvastatina 80 mg a redus riscul criteriului de evaluare principal de accident vascular cerebral letal sau non-letal cu 15% (RR 0,85; 95% ÎI, 0,72 – 1,00; p=0,05 sau 0,84; 95% ÎI, 0,71 – 0,99; p = 0,03 după ajustarea 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 pediatrici cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani*

Un studiu clinic deschis, cu o durată de 8 săptămâni de evaluare a farmacocineticii, farmacodinamicii și siguranței și tolerabilității atorvastatinei a fost realizat la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă confirmată genetic și valoarea inițială a LDL-colesterolului  $\geq 4$  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  $\geq 2$ .

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

Valorile medii 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.

În cadrul unui al doilea studiu în regim deschis, cu un singur braț, 271 de copii de sex masculin și feminin în vârstă de 6-15 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă au fost înscriși și tratați cu atorvastatină timp de până la trei ani. Includerea în studiu a presupus hipercolesterolemia familială heterozigotă confirmată și o valoare a LDL-colesterolului la intrarea în studiu de  $\geq 4$  mmol/l (aproximativ 152 mg/dl). Studiul a inclus 139 de copii în stadiul Tanner 1 de dezvoltare (în general cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani). Dozajul de atorvastatină (o dată pe zi) a fost inițiat la 5 mg (comprimat masticabil) la copiii în vârstă de sub 10 ani. Dozajul pentru copiii în vârstă de 10 ani și peste a fost inițiat la 10 mg de atorvastatină (o dată pe zi). Doza a putut fi ajustată pentru toți copiii pentru a ajunge la o valoare țintă de  $< 3,35$  mmol/l LDL-colesterol. Doza medie ponderată pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani a fost de 19,6 mg, iar doza medie ponderată pentru copiii în vârstă de 10 ani și peste a fost de 23,9 mg.

Valoarea medie (+/- doză unică) la intrarea în studiu a LDL-colesterolului a fost 6,12 (1,26) mmol/l, însemnând aproximativ 233 (48) mg/dl. Vezi tabelul 3 de mai jos pentru rezultatele finale.

Datele au fost conforme cu efectul neadministrării niciunui medicament asupra parametrilor de creștere și dezvoltare (respectiv, înălțimea, greutatea, IMC, stadiul Tanner, evaluarea Investigatorului a maturizării și dezvoltării generale) la subiecții copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă cărora li se administrează un tratament cu atorvastatină pe durata studiului de 3 ani. Nu s-a observat niciun efect al medicamentului evaluat de Investigator asupra înălțimii, greutății, IMC în funcție de vârstă, sex sau vizită.

<b>TABELUL 3. Efectele hipolipemiante ale atorvastatinei la băieții și fetele adolescente cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (mmol/l)</b>						
Reper temporal	N	Colesterol total (deviația standard)	LDL-colesterol (deviația standard)	HDL-colesterol (deviația standard)	Trigliceride (deviația standard)	Apolipoproteină B (deviația standard)#
Intrarea în studiu	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/finalul tratamentului	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***

LDL-colesterol = colesterol din lipoproteine cu densitate mică; HDL-colesterol = colesterol din lipoproteine cu densitate mare; „Luna 36/finalul tratamentului” a inclus datele din cadrul vizitei finale pentru subiecții care au încheiat participarea anterior reperului temporal de 36 de luni programat, precum și datele integrale din cadrul celor 36 de luni pentru subiecții care au încheiat participarea de 36 de luni; „\*\*”= N din luna 30 pentru acest parametru a fost 207; „\*\*\*”= N de la intrarea în studiu pentru acest parametru a fost 270; „\*\*\*\*” = N din luna 36/finalul tratamentului pentru acest parametru a fost 243; „#”=g/l pentru apolipoproteina B.

#### Hipercolesterolemia familială heterozigotă la pacienți pediatrici cu vârsta cuprinsă 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 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 (o dată pe zi) a fost de 10 mg care a fost crescută la 20 mg dacă valoarea 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 a apolipoproteinei B. Pe parcursul celor 26 de săptămâni ale fazei dublu-orb, în grupul pacienților tratați cu atorvastatină, valoarea medie atinsă 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 pediatric adițional 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 LDL-colesterolului la săptămâna 26 (p<0,05) față de colestipol (N=31).

Un studiu clinic de tip ‘compassionate use’ la pacienți cu hipercolesterolemie severă (incluzând hipercolesterolemia homozigotă) a inclus 46 de pacienți pediatrici 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 LDL-colesterolului au scăzut cu 36%.

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

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu atorvastatină la copii cu vârsta de la 0 până la sub 6 ani, în tratamentul hipercolesterolemiei heterozigote și la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și până la sub 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 metaboliți de beta-oxidare. Aparte de alte căi metabolice, acești produși derivați sunt apoi metabolizați prin glucuronoconjugare. *In vitro*, activitatea inhibitorie a HMG-CoA-reductazei de către metaboliții orto- și para-hidroxilați 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 glicoproteina-P (P-gp) și proteina 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, pacienți pediatrici (vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani) în stadiu Tanner 1 (N=15) și în stadiu Tanner  $\geq 2$  (N=24), cu hipercolesterolemie familială heterozigotă și cu valoarea inițială a LDL-colesterolului  $\geq 4$  mmol/L, au fost tratați cu atorvastatină 5 mg sau 10 mg sub formă de comprimate masticabile sau respectiv 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 pediatrici, a reieșit similar cu cel la adulți prin aducerea la scară în mod alometric, în funcție de greutatea corporală. Au fost observate descreșteri consecvente ale valorilor 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 hipolipemice 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 serie 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 mari (care au determinat



ASC<sub>0-24h</sub> 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 fetoșilor. La șobolan, iepure și câine, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității și nu a avut efect teratogen; cu toate acestea, 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**

Carbonat de calciu  
Celuloză microcristalină  
Lactoză monohidrat  
Croscarmeloză sodică  
Polisorbat 80  
Hidroxipropilceluloză  
Stearat de magneziu

#### **Film**

Hipromeloză  
Macrogol 8000  
Dioxid de titan (E 171)  
Talc  
Emulsie de simeticonă ce conține:  
Simeticonă  
Emulgator stearat (polisorbat 65, macrogolstearat 400, glicerol monostearat 40-55)  
Agent de îngroșare (metilceluloză, gumă xantan)  
Acid benzoic (E 210)  
Acid sorbic  
Acid sulfuric

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blisterele sunt compuse dintr-un film de poliamidă/folie aluminiu/clorură de polivinil și o bază din folie de aluminiu/lac de sigiliu din vinil aplicat la cald.

Flaconul este alcătuit din PEÎD, conține desicant și un sistem de închidere securizat pentru copii.

Cutii cu blistere conținând 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 și 100 comprimate filmate.

Ambalaje de uz spitalicesc conținând 50, 84, 100, 200 (10 x 20) sau 500 comprimate filmate.

Flacon din PEÎD conținând 90 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**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Țările de Jos

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

8192/2015/01-20

8193/2015/01-20

8194/2015/01-20

8195/2015/01-20

## **9. DATA AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare – Iunie 2003

Reînnoire – Octombrie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2024