

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Stavra 10 mg comprimate filmate  
Stavra 20 mg comprimate filmate  
Stavra 40 mg comprimate filmate  
Stavra 80 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține atorvastatină 10 mg sub formă de atorvastatină calcică trihidrat.  
Un comprimat filmat conține atorvastatină 20 mg sub formă de atorvastatină calcică trihidrat.  
Un comprimat filmat conține atorvastatină 40 mg sub formă de atorvastatină calcică trihidrat.  
Un comprimat filmat conține atorvastatină 80 mg sub formă de atorvastatină calcică trihidrat.

#### Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat de Stavra 10 mg conține lactoză 45,82 mg.  
Fiecare comprimat filmat de Stavra 20 mg conține lactoză 91,63 mg.  
Fiecare comprimat filmat de Stavra 40 mg conține lactoză 183,26 mg.  
Fiecare comprimat filmat de Stavra 80 mg conține lactoză 366,53 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

10 mg: Stavra comprimate filmate sunt comprimate biconvexe, rotunde, de culoare albă, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe și marcate cu „10” pe cealaltă față. Dimensiunile fiecărui comprimat sunt de aproximativ 7,0 mm.  
20 mg: Stavra comprimate filmate sunt comprimate biconvexe, rotunde, de culoare albă, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe și marcate cu „20” pe cealaltă față. Dimensiunile fiecărui comprimat sunt de aproximativ 9,0 mm.  
40 mg: Stavra comprimate filmate sunt comprimate biconvexe, rotunde, de culoare albă, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe și marcate cu „40” pe cealaltă față. Dimensiunile fiecărui comprimat sunt de aproximativ 11,0 mm.  
80 mg: Comprimatele filmate de atorvastatină sunt comprimate biconvexe, alungite, de culoare albă, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe și marcate cu „80” pe cealaltă față. Dimensiunile fiecărui comprimat sunt de aproximativ 20,0 mm x 8,0 mm.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Hipercolesterolemie

Stavra este indicat ca adjuvant al regimului alimentar pentru scăderea valorilor crescute ale colesterolului total (C total), LDL-colesterolului (LDL-C), apolipoproteinei B și trigliceridelor la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu hipercolesterolemie primară, inclusiv hipercolesterolemia familială (variante heterozigotă) sau hiperlipidemia combinată (mixtă) (corespunzătoare tipurilor IIa și IIb din clasificarea Fredrickson), când răspunsul la regimul alimentar și alte măsuri non-farmacologice este necorespunzător.

Stavra este, de asemenea, indicat pentru scăderea valorilor colesterolului total și LDL-C la pacienții adulți cu hipercolesterolemie familială homozigotă, ca adjuvant la alte tratamente hipolipemice (de exemplu afereza LDL), sau în cazul în care astfel de tratamente nu sunt disponibile.

#### Prevenirea afecțiunilor cardiovasculare

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienții adulți la care se estimează că prezintă un risc 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

Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipocolesterolemiat standard înainte de a începe tratamentul cu Stavra și trebuie să continue această regim pe parcursul tratamentului cu Stavra.

Doza trebuie individualizată corespunzător valorilor inițiale ale LDL-C, obiectivului terapiei, precum și răspunsului fiecărui pacient.

Doza uzuală inițială este de 10 mg o dată pe zi. Ajustarea dozei trebuie făcută la intervale de cel puțin 4 săptămâni. Doza maximă este de 80 mg o dată pe zi.

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

Majoritatea pacienților prezintă un răspuns adecvat cu o doză de Stavra 10 mg o dată pe zi. Răspunsul terapeutic este evident în decurs de 2 săptămâni, iar răspunsul terapeutic maxim se obține de obicei în decurs de 4 săptămâni. Răspunsul se menține pe perioada tratamentului cronic.

#### *Hipercolesterolemia familială heterozigotă*

Pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu o doză de Stavra 10 mg pe zi. Dozele trebuie individualizate și ajustate la intervale de 4 săptămâni, până la 40 mg pe zi. În continuare, doza poate fi crescută până la maxim 80 mg pe zi sau se poate asocia un sechestrant al acizilor biliari cu atorvastatină 40 mg o dată pe zi.

#### *Hipercolesterolemia familială homozigotă*

Datele disponibile sunt limitate (vezi pct.5.1).

La pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, doza de atorvastatină este de 10 - 80 mg pe zi (vezi pct. 5.1). La acești pacienți, atorvastatina trebuie utilizată ca adjuvant la alte tratamente hipolipemice (de exemplu afereza LDL) sau în cazul în care astfel de tratamente nu sunt disponibile.

#### *Prevenirea afecțiunilor cardiovasculare*

În studiile de prevenție primară, doza 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.

#### *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 este recomandată utilizarea atorvastatinei la pacienții care iau letermovir concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.4 și 4.5).

#### *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 pacienții cu boală hepatică activă (vezi pct. 4.3).

#### *Vârstnici*

Eficacitatea și siguranța la pacienții cu vârsta peste 70 de ani cărora li se administrează dozele recomandate sunt similare cu cele observate la populația generală.

#### *Copii și adolescenți*

##### *Hipercolesterolemie:*

Administrarea la copii și adolescenți trebuie efectuată numai de către medici specializați în tratamentul hiperlipidemiei la copii și adolescenți, iar pacienții trebuie reevaluați periodic în scopul evaluării progresului tratamentului.

Pentru pacienții cu hipercolesterolemie familială heterozigotă cu vârsta de 10 ani și peste, doza inițială recomandată de atorvastatină 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 scopul propus al tratamentului. Ajustările trebuie efectuate la intervale de cel puțin 4 săptămâni. Creșterea treptată a dozei până la 80 mg pe zi este susținută de date ale studiilor la adulți și de date clinice limitate obținute din studiile pe copii cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (vezi pct. 4.8 și 5.1). Există date limitate disponibile privind siguranța și eficacitatea la copiii cu vârsta între 6 și 10 ani, cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, obținute din studii deschise. Stavra 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, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Alte forme farmaceutice sau concentrații pot fi mai adecvate la această categorie de pacienți.

#### Mod de administrare

Stavra se administrează pe cale orală. Fiecare doză zilnică de atorvastatină se administrează într-o singură priză, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Stavra este contraindicată la pacienți:

- cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- cu boală hepatică activă sau cu creșteri persistente inexplicabile ale valorilor transaminazelor serice, care depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale;
- tratați cu antiviralele glecaprevir/pibrentasvir împotriva hepatitei cu virus C;
- în timpul sarcinii, alăptării și la femeile aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate (vezi pct. 4.6).

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

### Efecte hepatice

Trebuie efectuate teste ale funcției hepatice înainte de începerea tratamentului și, ulterior, periodic. La pacienții care prezintă orice semne sau simptome sugestive ale unei posibile afecțiuni hepatice trebuie efectuate teste ale funcției hepatice. Pacienții care prezintă creșteri ale valorilor transaminazelor serice trebuie monitorizați strict până la revenirea la valorile normale. În cazul creșterii valorilor transaminazelor de peste 3 ori față de limita superioară a valorilor normale (LSVN), se recomandă fie reducerea dozei, fie întreruperea tratamentului cu Stavra (vezi pct. 4.8).

Stavra trebuie administrată cu precauție la pacienții care consumă cantități importante de alcool etilic și/sau la cei cu afecțiuni hepatice în antecedente.

### Prevenirea accidentului vascular cerebral prin scăderea agresivă a valorilor colesterolului (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)*)

În cadrul unei analize post-hoc a subtipurilor de accident vascular cerebral efectuată la pacienții fără boală cardiacă coronariană (BCC) care au prezentat recent un accident vascular cerebral sau un accident ischemic tranzitor (AIT), s-a observat o frecvență mai mare a accidentelor vasculare cerebrale hemoragice la pacienții cărora li s-a administrat tratament inițial cu atorvastatină 80 mg comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. Creșterea riscului a fost remarcată în special la pacienții care prezentau, la intrarea în studiu, antecedente de accident vascular cerebral hemoragic sau infarct lacunar. Raportul dintre beneficiile și riscurile tratamentului cu atorvastatină 80 mg este incert la pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral hemoragic sau infarct lacunar, iar riscul potențial de accident vascular cerebral hemoragic trebuie evaluat cu atenție înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 5.1).

### Efecte asupra musculaturii scheletice

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, atorvastatina poate afecta rareori musculatura scheletică, provocând mialgie, miozită și miopatie, care pot evolua către rabdomioliză, o afecțiune cu evoluție potențial letală, caracterizată prin creșteri importante ale valorilor creatinkinazei (CK) (> 10 ori LSVN), mioglobinemie și mioglobinurie, care poate determina 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 precauție la pacienții cu factori predispozanți pentru rabdomioliză. Concentrația de creatinkinază (CK) trebuie determinată înainte de începerea tratamentului cu statine în următoarele situații:

- insuficiență renală
- hipotiroidism
- antecedente personale sau familiale de tulburări musculare ereditare
- antecedente de toxicitate musculară în legătură cu administrarea de statine sau fibrați
- antecedente de afecțiune hepatică și/sau în cazul în care se consumă cantități importante 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 pentru rabdomioliză
- situații în care pot apărea creșteri ale concentrațiilor plasmatiche, cum sunt interacțiunile (vezi pct. 4.5) și grupele speciale de pacienți, inclusiv subpopulațiile genetice (vezi pct. 5.2).

În aceste situații, trebuie avut în vedere riscul tratamentului comparativ cu beneficiile posibile și se recomandă monitorizarea clinică a pacienților.  
În cazul unor valori semnificativ crescute ale CK (> 5 ori LSVN) la momentul inițial, tratamentul nu trebuie început.

#### Determinarea creatinkinazei (CK)

Creatinkinaza (CK) nu trebuie determinată după un efort fizic intens sau în prezența oricărei alte cauze posibile de creștere a CK, deoarece acest lucru face dificilă interpretarea rezultatelor. În cazul în care valorile CK sunt semnificativ crescute la momentul inițial (> 5 ori LSVN), determinarea trebuie repetată după 5 - 7 zile, pentru confirmarea rezultatelor.

#### În timpul tratamentului

- pacienții trebuie rugați să raporteze imediat apariția durerilor musculare, crampelor musculare sau slăbiciunii musculare, în special dacă sunt asociate cu stare generală de rău sau febră;
- dacă aceste simptome apar în timp ce pacientului i se administrează tratament cu atorvastatină, trebuie determinate valorile CK. În cazul în care 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  $\leq$  5 ori LSVN, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.
- dacă simptomele dispar și valorile CK revin la normal, poate fi luată în considerare reînceperea tratamentului cu atorvastatină sau începerea tratamentului cu o altă statină, cu utilizarea dozei minime și monitorizarea atentă a pacientului.
- tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt în cazul creșterii, semnificative din punct de vedere clinic, a valorilor CK (>10 ori LSVN) sau dacă se suspectează sau se confirmă diagnosticul de rhabdmioliză.

#### Tratamentul concomitent cu alte medicamente

Riscul de rhabdmioliză este crescut când atorvastatina se administrează concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică a atorvastatinei, cum sunt inhibitorii puternici ai CYP3A4 sau proteinele de transport (de exemplu ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir sau inhibitorii proteazei HIV, inclusiv ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc). Riscul de miopatie poate fi de asemenea crescut în cazul administrării concomitente cu gemfibrozil și alți derivați ai acidului fibric, antivirale pentru tratamentul hepatitei cu virus C (VHC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicină, niacină, sau ezetimib. Dacă este posibil, în locul acestor medicamente se recomandă tratamente alternative (care nu prezintă interacțiuni).

În cazul în care administrarea concomitentă a acestor medicamente împreună cu atorvastatina este necesară, trebuie evaluat cu atenție raportul risc/beneficiu al tratamentului concomitent. La pacienții cărora li se administrează medicamente care cresc concentrația plasmatică a atorvastatinei, se recomandă o doză maximă mai scăzută de atorvastatină. Adicional, în cazul administrării inhibitorilor puternici ai izoenzimei CYP3A4, trebuie avută în vedere o doză inițială mai mică de atorvastatină și se recomandă monitorizarea clinică atentă a acestor pacienți (vezi pct. 4.5).

Stavra nu trebuie administrată concomitent cu preparate sistemice de acid fusidic sau în intervalul de 7 zile după întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții pentru care utilizarea de acid fusidic sistemic este considerată esențială, tratamentul cu statină trebuie întrerupt pe întreaga durată a tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rhabdmioliză (inclusiv unele decese) la pacienți cărora li s-a administrat acid fusidic în combinație cu statine (vezi pct. 4.5). Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat consult medical dacă prezintă orice simptome de slăbiciune, durere sau sensibilitate musculară. Tratamentul cu statină poate fi reluat la șapte zile după ultima doză de acid fusidic.

În circumstanțe excepționale, în care utilizarea prelungită de acid fusidic sistemic este necesară, de exemplu pentru tratamentul infecțiilor severe, necesitatea administrării Stavra în

asociere cu acid fusidic trebuie luată în considerare numai de la caz la caz și sub supraveghere medicală atentă.

#### Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu de 3 ani bazat pe evaluarea maturării sexuale și dezvoltării generale, pe evaluarea stadiului Tanner și pe măsurători de greutate și înălțime, nu s-a observat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra creșterii și maturării generale (vezi pct. 4.8).

#### Boală pulmonară interstițială

Pentru unele statine au fost raportate cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în cazul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.8). Simptomele de manifestare pot include dispnee, tuse neproductivă și alterarea stării generale (fatigabilitate, scădere ponderală și febră). Tratamentul cu statine trebuie întrerupt dacă se suspectează apariția bolii pulmonare interstițiale.

#### Diabet zaharat

Unele dovezi sugerează că statinele, ca și clasă de medicamente, determină hiperglicemie, iar la unii pacienți, cu risc crescut de diabet zaharat în viitor, pot produce hiperglicemie cu niște valori la care este indicată abordarea terapeutică curentă pentru diabet zaharat. Cu toate acestea, riscul este depășit de scăderea riscului vascular cu statine și, prin urmare, nu trebuie să fie un motiv pentru oprirea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc (cu valori ale glucozei à jeun cuprinse între 5,6 și 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, valori crescute ale trigliceridelor, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați atât din punct de vedere clinic cât și biochimic, conform ghidurilor naționale respective.

#### Excipienți

Stavra 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.

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

### **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 proteinei 1 asociată rezistenței plurimedimentoase (MDR1) și al proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă a medicamentelor inhibitoare ale CYP3A4 sau a proteinelor transportoare poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei și creșterea riscului de miopatie. Acest risc poate fi crescut și în cazul administrării concomitente de atorvastatină și alte medicamente care au potențial de a induce miopatie, cum sunt derivații acidului fibric și ezetimib (vezi pct. 4.4).

#### Inhibitori ai izoenzimei CYP3A4

S-a demonstrat că inhibitorii puternici ai izoenzimei CYP3A4 duc la creșterea marcată a concentrațiilor de atorvastatină (vezi Tabelul 1 și informațiile specifice de mai jos). Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, unele antivirale utilizate pentru tratamentul VHC (de exemplu elbasvir/grazoprevir) și inhibitori ai proteazei HIV, inclusiv ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir etc.) trebuie evitată pe cât posibil. În cazul în care administrarea

concomitentă a acestor medicamente și a atorvastatinei nu poate fi evitată, trebuie utilizate doze inițiale și maxime de atorvastatină mai mici și se recomandă monitorizarea clinică corespunzătoare a pacientului (vezi Tabelul 1).

Inhibitorii moderați ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu eritromicină, diltiazem, verapamil și fluconazol) pot crește concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei (vezi Tabelul 1). A fost observată o creștere a riscului de miopatie în cazul asocierii eritromicinei cu statine. Nu au fost efectuate studii de interacțiune care să evalueze efectele amiodaronei sau verapamilului asupra atorvastatinei. Atât amiodarona cât și verapamilul au o acțiune inhibitorie cunoscută asupra CYP3A4, iar asocierea cu atorvastatină poate determina creșterea expunerii la atorvastatină. Ca urmare, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze maxime mai mici de atorvastatină și se recomandă monitorizarea clinică corespunzătoare a pacientului în cazul asocierii cu inhibitori moderați ai izoenzimei CYP3A4. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată la inițierea tratamentului sau după ajustarea dozelor de inhibitor.

#### Inductori ai izoenzimei CYP3A

Administrarea concomitentă a atorvastatinei cu inductori ai citocromului P450 (de exemplu efavirenz, rifampicină, sunătoare) poate determina scăderi variabile ale concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei. Din cauza mecanismului dublu de interacțiune al rifampicinei (inducția sistemului enzimatic al citocromului P450 3A și inhibarea recaptării transportorului OATP1B1 la nivelul hepatocitelor), se recomandă administrarea simultană a atorvastatinei și rifampicinei, deoarece administrarea tardivă a atorvastatinei după administrarea rifampicinei a fost asociată cu o scădere semnificativă a concentrațiilor plasmatice de atorvastatină. Cu toate acestea, efectul rifampicinei asupra concentrațiilor de atorvastatină la nivelul hepatocitelor nu este cunoscut, iar dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați cu atenție în vederea evaluării eficacității.

#### Inhibitori de transport

Inhibitorii proteinelor transportoare (de exemplu ciclosporina, letermovir) pot crește expunerea sistemică a atorvastatinei (vezi Tabelul 1). Nu se cunoaște efectul inhibării captării hepatice a proteinelor transportoare asupra concentrațiilor atorvastatinei la nivelul hepatocitelor. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă scăderea dozei și monitorizarea clinică în vederea evaluării eficacității (vezi Tabelul 1). Nu este recomandată administrarea atorvastatinei la pacienții care iau letermovir concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.4).

#### Gemfibrozil / derivați ai acidului fibric

Utilizarea fibraților în monoterapie este ocazional asociată cu reacții adverse musculare, inclusiv rabdomioliză. Riscul de apariție a acestor reacții adverse poate fi crescut în cazul utilizării concomitente de derivați ai acidului fibric și atorvastatină. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie utilizate dozele minime de atorvastatină necesare pentru a atinge obiectivul terapeutic, iar pacienții trebuie monitorizați în mod corespunzător (vezi pct. 4.4).

#### Ezetimib

Utilizarea ezetimibului în monoterapie este asociată cu reacții adverse musculare, inclusiv rabdomioliză. Prin urmare, riscul de apariție a acestor reacții adverse poate fi crescut în cazul administrării concomitente de ezetimib și atorvastatină. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți.

#### Colestipol

Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților activi ai acesteia au fost mai mici (raport concentrație atorvastatină: 0,74) când s-au administrat concomitent colestipol și atorvastatină. Cu toate acestea, efectele asupra lipidelor au fost mai mari în cazul administrării concomitente a atorvastatinei și colestipolului, decât în cazul monoterapiei cu oricare dintre cele două medicamente.

### Acid fusidic

Riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză, poate fi crescut prin administrarea concomitentă de acid fusidic sistemic cu statine. Mecanismul acestei interacțiuni (dacă este farmacodinamic sau farmacocinetic, sau ambele) este necunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienți cărora li s-a administrat această combinație.

Dacă este necesar tratamentul cu acid fusidic sistemic, tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt pe întreaga durată a 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 în urma administrării concomitente de atorvastatină și colchicină, și se recomandă prudență atunci când se prescrie atorvastatină cu colchicină.

### Efectul atorvastatinei asupra altor medicamente administrate concomitent

#### Digoxină

Când au fost administrate concomitent doze repetate de digoxină și atorvastatină 10 mg, concentrațiile plasmatice ale digoxinei la starea de echilibru au crescut ușor. Pacienții cărora li se administrează digoxină trebuie monitorizați cu atenție.

#### Contraceptive orale

Administrarea concomitentă de Stavra cu un contraceptiv oral a determinat creșterea concentrației de noretindronă și etinilestradiol.

#### Warfarină

În cadrul unui studiu clinic la pacienți cărora li s-a administrat tratament de lungă durată cu warfarină, administrarea concomitentă de atorvastatină 80 mg și warfarină a determinat o scădere ușoară, de aproximativ 1,7 secunde, a timpului de protrombină pe parcursul primelor 4 zile de administrare, cu revenire la valorile normale în decurs de 15 zile de tratament cu atorvastatină. Cu toate că au fost raportate numai cazuri foarte rare de interacțiuni semnificative clinic cu medicamente anticoagulante, timpul de protrombină trebuie determinat înainte de a începe administrarea atorvastatinei la pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice și suficient de frecvent în timpul fazei inițiale a tratamentului, pentru a preveni apariția modificărilor semnificative ale timpului de protrombină. Odată ce a fost obținut un timp de protrombină stabil, monitorizarea timpului de protrombină se poate face la intervalele de timp recomandate în mod obișnuit pentru pacienții cărora li se administrează anticoagulante cumarinice. Dacă doza de atorvastatină este modificată sau administrarea este întreruptă, trebuie repetată aceeași procedură. Tratamentul cu atorvastatină nu a fost asociat cu apariția de hemoragii sau cu modificări ale timpului de protrombină la pacienții cărora nu li se administrează anticoagulante.

#### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile între medicamente numai la adulți. Nu se cunoaște amploarea acestor interacțiuni la copii și adolescenți. Interacțiunile pentru adulți menționate mai sus și atenționările de la pct. 4.4 trebuie avute în vedere la copii și adolescenți.

### Interacțiuni cu alte medicamente

Tabelul 1: Efecte ale medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii atorvastatinei

Medicamentul administrat concomitent și schema de tratament	Atorvastatină		
	Doză (mg)	Modificare a ASC <sup>&amp;</sup>	Recomandare clinică <sup>#</sup>



Tipranavir 500 mg x 2/zi / Ritonavir 200 mg x 2/zi, timp de 8 zile (zilele 14 - 21)	40 mg în ziua 1, 10 mg în ziua 20	9,4	În cazurile în care asocierea cu atorvastatină este necesară, nu se va depăși doza de 10 mg atorvastatină pe zi. Se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți
Ciclosporină 5,2 mg/kg și zi, doză stabilă	10 mg x 1/zi, timp de 28 zile	8,7	
Telaprevir 750 mg la fiecare 8 ore, timp de 10 zile	20 mg, DU	7,9	
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).
Lopinavir 400 mg x 2/zi / Ritonavir 100 mg x 2/zi, timp de 14 zile	20 mg x 1/zi, timp de 4 zile	5,9	În cazurile în care administrarea concomitentă de atorvastatină este necesară, se recomandă doze mai mici de întreținere. Dacă dozele de atorvastatină depășesc 20 mg, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Claritromicină 500 mg x 2/zi, timp de 9 zile	80 mg x 1/zi, timp de 8 zile	4,5	
Saquinavir 400 mg x 2/zi / Ritonavir (300 mg x 2/zi între zilele 5-7, doză crescută la 400 mg x 2/zi în ziua 8), între zilele 4-18, după 30 min de la administrarea atorvastatinei	40 mg x 1/zi, timp de 4 zile	3,9	
Darunavir 300 mg x 2/zi / Ritonavir 100 mg x 2/zi, timp de 9 zile	10 mg x 1/zi, timp de 4 zile	3,4	În cazurile în care administrarea concomitentă de atorvastatină este necesară, se recomandă doze mai mici de întreținere. Dacă dozele de atorvastatină depășesc 40 mg, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Itraconazol 200 mg x 1/zi, timp de 4 zile	40 mg DU	3,3	
Fosamprenavir 700 mg x 2/zi / Ritonavir 100 mg x 2/zi, timp de 14 zile	10 mg x 1/zi, timp de 4 zile	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg x 2/zi, timp de 14 zile	10 mg x 1/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 x 2/zi, timp de 14 zile	10 mg x 1/zi, timp de 28 zile	1,74	Fără recomandări specifice
Suc de grepfrut , 240 ml x 1/zi*	40 mg, DU	1,37	Nu se recomandă consumul concomitent al unor cantități mari de suc de grepfrut împreună cu atorvastatină.
Diltiazem 240 mg x 1/zi, timp de 28 zile	40 mg, DU	1,51	După inițierea tratamentului cu diltiazem sau după ajustarea dozelor, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Eritromicină 500 mg x 4/zi, timp de 7 zile	10 mg, DU	1,33	Se recomandă doze maxime mai mici și monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Amlodipină 10 mg, doză unică	80 mg, DU	1,18	Fără recomandări specifice
Cimetidină 300 mg x 4/zi, timp de 2 săptămâni	10 mg x 1/zi, timp de 2 săptămâni	1,00	Fără recomandări specifice
Colestipol 10 g x 2/zi, timp de 24 săptămâni	40 mg x 1/zi, timp de 8 săptămâni	0,74**	Fără recomandări specifice
Suspensie antiacidă de hidroxizi de magneziu și aluminiu, 30 ml x 4/zi, 17 zile	10 mg x 1/zi, timp de 15 zile	0,66	Fără recomandări specifice
Efavirenz 600 mg x 1/zi, timp de 14 zile	10 mg timp de 3 zile	0,59	Fără recomandări specifice
Rifampicină 600 mg x 1/zi, timp de 7 zile (administrare concomitentă)	40 mg DU	1,12	Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă administrarea concomitentă de atorvastatină și rifampicină, însoțită de monitorizare clinică
Rifampicină 600 mg x 1/zi, timp de 5 zile (doze separate)	40 mg DU	0,20	
Gemfibrozil 600 mg x 2/zi, timp de 7 zile	40 mg DU	1,35	Se recomandă doze inițiale mai mici și monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Fenofibrat 160 mg x 1/zi, timp de 7 zile	40 mg DU	1,03	Se recomandă doze inițiale mai mici și monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Boceprevir 800 mg x 3/zi, timp de 7 zile	40 mg DU	2,3	Se recomandă doze inițiale mai mici și monitorizarea clinică a acestor pacienți. Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească doza zilnică de 20 mg pe durata administrării concomitente de boceprevir.

&Reprezintă raportul între tratamente (administrarea concomitentă de medicament plus atorvastatină comparativ cu administrarea atorvastatinei în monoterapie)

#Vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru semnificația clinică.

\*Conține una sau mai multe componente care inhibă izoenzima CYP3A4 și poate crește concentrațiile plasmatiche ale medicamentelor metabolizate de către izoenzima CYP3A4. Consumul unui pahar de 240 ml cu suc de grepfrut a determinat și o scădere a ASC cu 20,4% pentru metabolitul activ orto-

hidroxilic. Cantitățile mari de suc de grepfrut (peste 1,2 l pe zi timp de 5 zile) au crescut ASC a atorvastatinei de 2,5 ori și ASC a fracției active (atorvastatină și metaboliți). Inhibitori ai HMGCoA reductazei 1,3 ori.

\*\* Raport bazat pe o singură probă recolată la 8-16 ore post-doză,

x 1/zi = o dată pe zi; DU= doză unică; x 2/zi =de două ori pe zi; x 3/zi =de trei ori pe zi; x 4/zi = de patru ori pe zi

Tabelul 2: Efectele atorvastatinei asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent

Atorvastatina și schema de tratament	Medicament administrat concomitent		
	Medicament/Doză (mg)	Raport al ASC <sup>&amp;</sup>	Recomandare clinică
80 mg x 1/zi, timp de 10 zile	Digoxină 0,25 mg x 1/zi, timp de 20 zile	1,15	Pacienții cărora li se administrează digoxină trebuie monitorizați cu atenție.
40 mg x 1/zi, timp de 22 zile	Contraceptive orale x 1/zi, timp de 2 luni - noretindronă 1 mg - etinilestradiol 35 μg	1,28 1,19	Fără recomandări specifice
80 mg x 1/zi, timp de 15 zile	* Fenazonă, 600 mg DU	1,03	Fără recomandări specifice
10 mg, DU	Tipranavir 500 mg x 2/zi /ritonavir 200 mg x 2/zi, timp de 7 zile	1,08	Fără recomandări specifice
10 mg x 1/zi, timp de 4 zile	Fosamprenavir 1400 mg x 2/zi, timp de 14 zile	0,73	Fără recomandări specifice
10 mg x 1/zi, timp de 4 zile	Fosamprenavir 700 mg x 2/zi /ritonavir 100 mg x 2/zi, timp de 14 zile	0,99	Fără recomandări specifice

<sup>&</sup>Reprezintă raportul între tratamente (administrarea concomitentă de medicament plus atorvastatină comparativ cu administrarea atorvastatinei în monoterapie).

\* Administrarea concomitentă a mai multor doze de atorvastatină și fenazonă a determinat efecte nedetectabile sau nici un efect asupra clearance-ului fenazonei.

x 1/zi = o dată pe zi; DU= doză unică; x 2/zi =de două ori pe zi

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu acest medicament (vezi pct. 4.3).

##### Sarcina

Atorvastatina este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Nu s-a stabilit siguranța utilizării medicamentului la femeile gravide. Nu s-au efectuat studii clinice controlate cu atorvastatină la femeile gravide. Rareori au fost primite raportări privind malformațiile congenitale în urma expunerii intrauterine la inhibitori de HMG-CoA reductază. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Tratamentul cu atorvastatină la mame poate reduce concentrațiile fetale de mevalonat, un precursor al biosintezei colesterolului. Ateroscleroza este un proces cronic și, în mod obișnuit, întreruperea tratamentului cu medicamente hipolipemice pe parcursul sarcinii ar trebui să aibă un impact redus asupra riscului pe termen lung asociat cu hipercolesterolemia primară.

Din aceste motive, Stavra nu trebuie administrat la gravide, la femei care intenționează să rămână gravide sau suspectează că sunt gravide. Tratamentul cu Stavra trebuie întrerupt pe durata sarcinii sau până la excluderea unei posibile sarcini (vezi pct. 4.3).

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă atorvastatina sau metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. La șobolan, concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt similare concentrațiilor din lapte (vezi pct. 5.3). Din cauza potențialului de apariție a unor reacții adverse grave, alăptarea este contraindicată la femeile cărora li se administrează Stavra (vezi punctul 4.3). Atorvastatin este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

#### Fertilitate

În cadrul studiilor efectuate la animale, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

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

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

### **4.8 Reacții adverse**

În baza de date a studiului clinic cu atorvastatină controlat cu placebo, care a inclus 16066 pacienți (8755 la care s-a administrat Stavra comparativ cu 7311 la care s-a administrat placebo), cărora li s-a administrat tratament 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 provenite din studiile clinice și experienței vaste din perioada după punerea pe piață, următorul tabel prezintă profilul reacțiilor adverse la Stavra.

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 ( $< 1/10000$ )

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

#### Infecții și infestări

Frecvente: rinofaringită

#### Tulburări hematologice și limfatice

Rare: trombocitopenie

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvente: reacții alergice

Foarte rare: anafilaxie

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: hiperglicemie

Mai puțin frecvente: hipoglicemie, creștere ponderală, anorexie

#### Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: coșmar, insomnie

#### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee

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

Rare: neuropatie periferică

#### Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: vedere încețoșată

Rare: tulburări de vedere

#### Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: tinitus

Foarte rare: pierderea auzului

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Frecvente: durere faringo-laringiană, epistaxis

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: constipație, flatulență, dispepsie, greață, diaree

Mai puțin frecvente: vărsături, durere în etajul abdominal 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 inclusiv eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: mialgie, artralgie, durere la nivelul extremităților, spasme musculare, inflamații ale articulațiilor, durere lombară

Mai puțin frecvente: durere de gât, oboseală musculară

Rare: miopatie, miozită, rabdomioliză, ruptură musculară, tendinopatie uneori complicată cu rupturi

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 funcțiilor hepatice, creșterea concentrațiilor plasmatice ale creatinkinazei

Mai puțin frecvente: prezența leucocitelor în urină

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, la pacienții cărora li s-a administrat Stavra au fost raportate creșteri ale valorilor transaminazelor serice. De regulă, aceste modificări au fost ușoare, tranzitorii și nu au necesitat întreruperea tratamentului. Creșteri ale valorilor transaminazelor serice, importante din punct de vedere clinic, (> 3 ori față de limita superioară a valorilor normale) au fost observate la 0,8% dintre pacienții tratați cu Stavra. Aceste creșteri au fost proporționale cu doza și reversibile la toți pacienții.

În cadrul studiilor clinice, s-a observat creșterea valorilor creatinkinazei (CK) serice de peste 3 ori față de limita superioară a valorilor normale la 2,5% dintre pacienții tratați cu Stavra, ca și în cazul altor inhibitori de HMG-CoA-reductază. La 0,4% dintre pacienții tratați cu Stavra, valorile au fost de peste 10 ori mai mari față de limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Pacienții copii și adolescenți cu vârste între 10 și 17 ani, tratați cu atorvastatină, au prezentat un profil al reacțiilor adverse în general similar cu cel al pacienților tratați cu placebo, cele mai frecvente reacții adverse observate în ambele grupuri, indiferent de evaluarea cauzalității, au fost infecțiile. În cadrul unui studiu de 3 ani bazat pe evaluarea maturării și dezvoltării generale, pe evaluarea stadiului Tanner și pe măsurători de greutate și înălțime, nu s-a observat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra creșterii și maturării sexuale. Profilul de siguranță și tolerabilitate al pacienților copii și adolescenți a fost similar cu profilul de siguranță cunoscut al atorvastatinei la pacienții adulți.

Baza de date privind siguranța clinică include date privind siguranța provenite de la 520 copii și adolescenți cărora li s-a administrat atorvastatină, dintre care 7 pacienți aveau vârsta < 6 ani,

121 de pacienți aveau vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani și 392 de 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 la adulți.

Următoarele reacții adverse au fost raportate cu unele statine:

- disfuncție sexuală
- depresie
- cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, mai ales în cazul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.4)
- diabet zaharat: Frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemia à jeun  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, 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.

Profioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Nu există tratament specific pentru supradozajul cu Stavra. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și, dacă este necesar, se administrează tratament de susținere. Trebuie efectuate analize ale funcției hepatice și monitorizate valorile serice ale CK. Din cauza legării în proporție mare a atorvastatinei de proteinele plasmatiche, nu se anticipează ca hemodializa să determine o creștere semnificativă a clearance-ului atorvastatinei.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: substanțe care modifică lipidele, inhibitori ai HMG-CoA reductazei, codul ATC: C10AA05

Atorvastatina este un inhibitor selectiv, competitiv al HMG-CoA reductazei, enzima care controlează viteza de transformare a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzimei A în mevalonat, precursor al sterolilor, incluzând colesterolul. Trigliceridele și colesterolul din ficat 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) se formează din VLDL și sunt catabolizate în principal prin receptorul cu afinitate mare pentru LDL (receptorul LDL).

Atorvastatina scade colesterolemia și valoarea lipoproteinelor serice prin inhibarea HMG-CoA reductazei și, consecutiv, a biosintezei colesterolului în ficat și crește numărul receptorilor LDL de la nivelul suprafeței celulare, în scopul accelerării captării și catabolizării LDL.

Atorvastatina scade sinteza de LDL și numărul de particule LDL. Atorvastatina determină o creștere marcată și susținută a activității receptorului LDL, asociată cu îmbunătățirea calitativă a particulelor LDL circulante. Atorvastatina este eficientă în ceea ce privește reducerea LDL-

colesterolului la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, pacienți care în mod normal nu răspund la medicația hipolipemiantă obișnuită.

Într-un studiu privind relația doză-răspuns s-a demonstrat că atorvastatina scade valoarea colesterolului total (30%-46%), a LDL-colesterolului (41%-61%), a apolipoproteinei B (34%-50%) și a trigliceridelor (14%-33%), și, în același timp, determină în proporții variabile creșterea HDL-colesterolului și a apolipoproteinei A1. Aceste rezultate sunt confirmate și la pacienții cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, forme non-familiale de hipercolesterolemie și hiperlipidemii mixte, inclusiv la pacienți cu diabet zaharat non-insulino-dependent.

S-a dovedit faptul că scăderea colesterolului total, a LDL-colesterolului și a apolipoproteinei B scade riscul de evenimente cardiovasculare și mortalitatea de cauză cardiovasculară.

#### Hipercolesterolemia familială homozigotă

Într-un studiu multicentric deschis de tip „compassionate use” - uz compasional, cu durata de 8 săptămâni, care a inclus o fază de extensie opțională cu durată variabilă, au fost înrolați 335 pacienți, dintre care 89 de pacienți au fost identificați cu hipercolesterolemie familială homozigotă. La acești 89 de pacienți, scăderea procentuală medie a LDL-colesterolului a fost de aproximativ 20%. Atorvastatina a fost administrată în doze de până la 80 mg/zi.

#### Ateroscleroză

În studiul *Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study* (REVERSAL) (Reducerea aterosclerozei cu terapie hipolipemiantă agresivă), efectul tratamentului hipolipemiant intensiv cu atorvastatină 80 mg și gradul standard de scădere a concentrației lipidelor cu pravastatină 40 mg asupra aterosclerozei coronariene a fost evaluat prin ecografie intravasculară (ECIV), în timpul angiografiei, la pacienți cu cardiopatie coronariană. În acest studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat, ECIV a fost efectuată la momentul inițial și la 18 luni, la 502 pacienți. În grupul cu administrare de atorvastatină (n=253) nu a existat nicio evoluție a aterosclerozei.

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

În grupul cu administrare de atorvastatină, LDL-colesterolul a fost redus la o valoare medie de 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dL ± 30) față de valoarea de la momentul inițial, de 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 28), iar în grupul cu administrare de pravastatină, LDL-colesterolul a fost redus la o valoare medie de 2,85 mmol/L ± 0,7 (110 mg/dL ± 26) față de valoarea de la momentul inițial, de 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 26) (p<0,0001). Atorvastatina a scăzut, de asemenea, semnificativ valorile medii ale colesterolului total cu 34,1% (pravastatină: -18,4%, p<0,0001), concentrațiile medii de trigliceride cu 20% (pravastatină: -6,8%, p<0,0009) și concentrația medie de apolipoproteină B cu 39,1% (pravastatină: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatina a determinat creșterea medie a HDL-colesterolului cu 2,9% (pravastatină: +5,6%, p=NS). A existat o reducere medie de 36,4% a PCR în grupul cu atorvastatină comparativ cu o reducere de 5,2% în grupul cu pravastatină (p<0,0001).

Rezultatele studiului au fost obținute cu concentrația de 80 mg. Prin urmare, acestea nu pot fi extrapolate pentru concentrații mai mici.

Profilurile de siguranță și tolerabilitate ale celor două grupuri de tratament au fost comparabile.

Efectele tratamentului hipolipemiant intensiv asupra criteriilor finale de evaluare cardiovasculare principale nu au fost investigate în acest studiu. Prin urmare, nu se cunoaște semnificația clinică a acestor rezultate imagistice în ceea ce privește prevenirea primară și secundară a evenimentelor cardiovasculare.

#### Sindromul coronarian acut

În studiul MIRACL, a fost evaluată atorvastatina 80 mg la 3086 de pacienți (atorvastatină n=1538; placebo n=1548) cu sindrom coronarian acut (IM non-Q sau angină instabilă). Tratamentul a fost inițiat în timpul fazei acute, după internarea în spital, și a durat 16 săptămâni. Tratamentul cu atorvastatină 80 mg pe zi a crescut intervalul de timp până la apariția criteriului final principal de evaluare combinat, definit prin decesul de orice cauză, IM non letal, stopul cardiac resuscitat sau angina pectorală cu dovezi de ischemie miocardică pentru care este necesară spitalizarea, indicând o reducere a riscului cu 16% (p=0,048). Acest lucru s-a datorat mai ales unei scăderi cu 26% a reinternărilor pentru angina pectorală, cu dovezi de ischemie miocardică (p=0,018). Celelalte criterii finale de evaluare secundare nu au fost semnificative statistic în sine (global: placebo 22,2%, atorvastatin: 22,4%).

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

#### Prevenirea afecțiunilor cardiovasculare

Efectul atorvastatinei asupra bolii coronariene ischemice letale și non-letale a fost evaluat într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo: Studiul anglo-scandinav privind rezultatele cardiace în grupul cu tratament hipolipemiant (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)*). Pacienții erau hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 40 și 79 ani, fără infarct miocardic anterior sau tratament anterior al anginei pectorale și cu valori ale colesterolului total (CT)  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Toți pacienții aveau cel puțin 3 factori de risc cardiovasculari pre-definiți: sexul masculin, vârsta  $\geq 55$  ani, fumatul, diabetul zaharat, antecedente de BCI la rude de gradul întâi, raport colesterol total/HDL colesterol  $> 6$ , boală vasculară periferică, hipertrofie ventriculară stângă, eveniment vascular cerebral anterior, trasee anormale ECG specifice, proteinurie/albuminurie. Nu toți pacienții incluși aveau un risc mare pentru un prim eveniment cardiovascular.

Pacienții au fost tratați cu terapie antihipertensivă (o schemă de tratament fie cu amlodipină, fie cu atenolol) și fie cu atorvastatină 10 mg pe zi (n = 5168), fie cu placebo (n = 5137).

Efectul atorvastatinei de reducere a riscului relativ și absolut a fost următorul:

Eveniment	Reducerea riscului relativ (%)	Număr de evenimente (Atorvastatină față de placebo)	Reducerea riscului absolut <sup>1</sup> (%)	valoarea p
BCI letală și IM non-letal	36%	100 față de	1,1%	0,0005
Total evenimente cardiovasculare și proceduri de revascularizare	20%	154	1,9%	0,0008
Total evenimente coronariene	29%	389 față de 483 178 față de 247	1,4%	0,0006

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

Mortalitatea totală și mortalitatea de cauză cardiovasculară nu s-au redus semnificativ (185 față de 212 evenimente, p=0,17 și 74 față de 82 evenimente, p=0,51). În analizele de subgrup în funcție de sex (81% bărbați, 19% femei), s-a observat un efect benefic al atorvastatinei la bărbați, dar acesta nu a fost stabilit la femei, posibil din cauza unei frecvențe mici de apariție a



evenimentelor în subgrupul cu femei. Mortalitatea globală și de cauză cardiovasculară au fost mai mari la pacienți (38 față de 30 și 17 față de 12), dar aceste valori nu au fost semnificative statistic. A existat o interacțiune semnificativă a tratamentului în funcție de terapia antihipertensivă la momentul inițial. Criteriul de evaluare final principal (BCI letală și IM non letal) a fost redus semnificativ de atorvastatină la pacienții tratați cu amlodipină (RR 0,47 (0,32-0,69), p = 0,00008), dar nu și la cei tratați cu atenolol (RR 0,83 (0,59-1,17), p = 0,287).

Efectul atorvastatinei asupra bolii cardiovasculare letale și non-letale a fost, de asemenea, evaluat în cadrul unui studiu randomizat, placebo-controlat, dublu-orb, multicentric: Studiul Colaborativ cu Atorvastatină în Diabetul zaharat (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)*) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 ani, fără antecedente de boală 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 prezentat cel puțin 1 dintre următorii factori de risc: hipertensiune arterială, fumător curent, retinopatie, microalbuminurie sau macroalbuminurie.

Pacienților li s-a administrat fie tratament cu atorvastatină 10 mg pe zi (n=1428), fie placebo (n=1410) pentru o durată mediană de urmărire de 3,9 ani.

Efectul atorvastatinei de reducere a riscului relativ și absolut a fost următorul:

Eveniment	Reducerea riscului relativ (%)	Număr 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 BCI acută, angină instabilă, CABG, PTCA, revascularizare, accident vascular cerebral)	37%	83 față de 127	3,2%	0,0010
	42%	38 față de 64	1,9%	0,0070
	48%	21 față de 39	1,3%	0,0163
IM (IMA letal și non-letal, IM silențios)				
Accidente vasculare cerebrale (letale și non-letale)				

<sup>1</sup>Pe baza diferenței ratelor de apariție a evenimentelor pe parcursul unei urmăriri mediane de 3,9 ani.

IMA = infarct miocardic acut; CABG = operație de by-pass aorto-coronarian; BCI = boală coronariană ischemică; IM = infarct miocardic; PTCA= angioplastie coronariană percutanată

Nu a existat dovada unei diferențe în ceea ce privește efectul tratamentului în funcție de sexul, vârsta sau valoarea inițială a LDL-colesterolului. A fost observată o tendință favorabilă în ceea ce privește rata de mortalitate (82 de decese în grupul cu administrare de placebo față de 61 de decese în grupul cu administrare de atorvastatină, p=0,0592).

#### Accident vascular cerebral recurent

În studiul Prevenția Accidentelor vasculare cerebrale prin reducerea agresivă a valorilor colesterolului (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)*), a fost evaluat efectul administrării atorvastatinei în doză de 80 mg pe zi sau placebo asupra accidentelor vasculare cerebrale la 4731 pacienți cu AVC (accident vascular cerebral) sau AIT (accident ischemic tranzitoriu) în ultimele 6 luni, fără antecedente de boală coronariană (BC). Pacienții au fost în proporție de 60% bărbați, cu vârsta cuprinsă între 21 și 92 de ani (în medie 63 de ani) și cu valori inițiale medii ale LDL -colesterolului de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). În timpul tratamentului cu atorvastatină, valoarea medie a LDL - colesterolului a fost de

73 mg/dl (1,9 mmol/l) și de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) în timpul administrării de placebo. Perioada mediană de urmărire a fost de 4,9 ani.

Atorvastatina în doză de 80 mg a redus riscul criteriului de evaluare final principal al accidentului vascular cerebral letal sau non-letal cu 15% (RR 0,85; Î95%, 0,72-1,00; p=0,05 sau 0,84; Î95%, 0,71-0,99; p=0,03 după ajustarea factorilor inițiali) comparativ cu placebo. Mortalitatea din orice cauză a fost de 9,1% (216/2365) pentru administrare de atorvastatină comparativ cu 8,9% (211/2366) pentru administrare de placebo.

În cadrul unei analize post-hoc, administrarea de atorvastatina în doză de 80 mg a scăzut incidența accidentului vascular ischemic (218/2365, 9,2% comparativ cu 274/2366, 11,6%, p=0,01) și a crescut incidența accidentului vascular hemoragic (55/2365, 2,3% față de 33/2366, 1,4%, p=0,02) comparativ cu administrarea de placebo.

- Riscul accidentului vascular hemoragic a crescut la pacienții care au fost incluși în studiu cu accident vascular hemoragic în antecedente (7/45 în grupul cu administrare de atorvastatină comparativ cu 2/48 în grupul cu administrare de placebo; RR 4,06; Î95%, 0,84-19,57), iar riscul accidentului vascular ischemic a fost similar între grupuri (3/45 în grupul cu administrare de atorvastatină comparativ cu 2/48 în grupul cu administrare de placebo; RR 1,64; Î95%, 0,27-9,82).
- Riscul accidentului vascular hemoragic a crescut la pacienții care au fost incluși în studiu cu infarct lacunar în antecedente (20/708 în grupul cu administrare de atorvastatină comparativ cu 4/701 în grupul cu administrare de placebo; RR 4,99; Î95%, 1,71-14,61), iar riscul accidentului vascular ischemic a fost de asemenea scăzut (79/708 în grupul cu administrare de atorvastatină comparativ cu 102/701 în grupul cu administrare de placebo; RR 0,76; Î95%, 0,57-1,02). Este posibil ca riscul total de accident vascular cerebral să fie mai mare la pacienții cu infarct lacunar în antecedente, cărora li se administrează tratament cu atorvastatină 80 mg pe zi.

Mortalitatea din orice cauză a fost de 15,6% (7/45) în grupul cu administrare de atorvastatină față de 10,4% (5/48) în subgrupul pacienților cu accident vascular hemoragic în antecedente. Mortalitatea din orice cauză a fost de 10,9% (77/708) pentru administrare de atorvastatină comparativ cu 9,1% (64/701) pentru administrare de placebo în grupul de pacienți cu infarct lacunar în antecedente.

#### Copii și adolescenți

##### *Hipercolesterolemia familială heterozigotă la 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 și siguranței și tolerabilității atorvastatinei, a fost efectuat la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă confirmată genetic și cu valoarea inițială a LDL-colesterolului  $\geq 4$  mmol/l. În total, au fost înrolați 39 copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani. În Cohorta A au fost incluși 15 copii, cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani, în stadiul Tanner 1. În Cohorta B au fost incluși 24 copii, cu vârsta cuprinsă 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 formă de comprimate. Dublarea dozei de atorvastatină a fost permisă dacă un subiect nu a atins valoarea țintă a LDL-colesterolului  $< 3,35$  mmol/l până în săptămâna a patra și dacă atorvastatina a fost bine tolerată.

Valorile medii ale LDL-colesterolului, colesterolului total, VLDL-colesterolului și apolipoproteinei B au scăzut până în săptămâna a doua la toți subiecții. La subiecții 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 inițială. În medie, în săptămâna a opta, modificarea față de valoarea inițială, în procente, a fost de 40% pentru LDL-colesterol și, respectiv, de 30%, pentru colesterolul total (CT), 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. Incluziunea în studiu a necesitat HeFH confirmat și un nivel inițial al LDL-colesterolului  $\geq 4$  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). Doza de atorvastatină (o dată pe zi) a început cu 5 mg (comprimat masticabil) la copiii cu vârsta sub 10 ani. La copiii cu vârsta de 10 ani sau peste, doza 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-colesterol. 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-colesterolului 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 sau sex în cadrul examinării.

TABELUL 3 Efectele Stavra 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; LDLC = colesterol cu densitate micăC; HDLC = colesterol cu densitate mareC; 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 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani

Într-un studiu dublu-orb, placebo-controlat, urmat de o fază deschisă, 187 de băieți și de 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 repartizați randomizat, pentru a li se administra fie tratament cu atorvastatină (n=140), fie placebo (n=47), timp de 26 de săptămâni, iar apoi la toți pacienții s-a administrat atorvastatină timp de 26 săptămâni. În primele 4 săptămâni, doza de atorvastatină (o dată pe zi) a fost de 10 mg, crescută apoi treptat până la 20 mg, dacă valoarea LDL-colesterolului a fost  $>3,36$  mmol/L. Pe parcursul celor 26 de săptămâni ale fazei dublu-orb, atorvastatina a scăzut în mod semnificativ concentrația plasmatică a colesterolului total, LDL-colesterolului, trigliceridelor și apolipoproteinei B. Valoarea medie atinsă de LDL-colesterol a fost de 3,38 mmol/L(cu limite cuprinse între 1,81 și 6,26 mmol/L) în grupul cu administrare de

atorvastatină, comparativ cu 5,91 mmol/L (cu limite cuprinse între 3,93-9,96 mmol/l) în grupul cu administrare de placebo, pe parcursul fazei dublu-orb, cu durata de două săptămâni. Un studiu suplimentar efectuat la copii și adolescenți, care a comparat atorvastatina cu 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 în săptămâna 26 ( $p < 0,05$ ) față de colestipol (N=31).

Un studiu clinic de uz compasional la pacienți cu hipercolesterolemie severă (inclusiv 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 LDL-colesterolului au scăzut cu 36%.

Nu a fost stabilită eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu atorvastatină în timpul copilăriei în scăderea morbidității și mortalității la vârsta adultă.

Agenția 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 evenimentelor cardiovasculare (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Atorvastatina se absoarbe rapid după administrarea pe cale orală; concentrațiile plasmatiche maxime ( $C_{max}$ ) sunt atinse în decurs de 1 - 2 ore. Absorbția crește proporțional cu doza de atorvastatină. După administrarea pe cale orală, comprimatele filmate de atorvastatină prezintă o biodisponibilitate de 95% - 99% comparativ cu soluția orală. Biodisponibilitatea absolută a atorvastatinei este de aproximativ 12%, iar biodisponibilitatea sistemică a activității inhibitorii a HMG-CoA reductazei este de aproximativ 30%. Biodisponibilitatea sistemică mică este atribuită clearance-ului presistemic la nivelul mucoasei gastro-intestinale și/sau metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic.

### Distribuție

Volumul mediu de distribuție al atorvastatinei este de 381 litri. Atorvastatina este legată  $\geq 98\%$  de proteinele plasmatiche.

### Metabolizare

Atorvastatina este metabolizată de către citocromul P450 3A4 cu formare de derivați orto- și para-hidroxiilați și de diverși produși de beta-oxidare. Pe lângă alte căi de metabolizare, acești produși sunt metabolizați în continuare prin glucuronoconjugare. *In vitro*, inhibarea HMG-CoA-reductazei de către metaboliții orto- și para-hidroxiilați este echivalentă cu cea a atorvastatinei. Aproximativ 70% din activitatea inhibitorie a HMG-CoA reductazei la nivel circulator este atribuită metaboliților activi.

### Eliminare

Atorvastatina este eliminată în principal pe cale biliară după metabolizare hepatică și/sau extrahepatică. Cu toate acestea, atorvastatina nu pare să fie supusă unui circuit enterohepatic semnificativ. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al atorvastatinei la om este de aproximativ 14 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al activității inhibitorii a HMG-CoA-reductazei este de aproximativ 20-30 de ore din cauza 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 proteina 1 asociată rezistenței plurimedicamentease (MDR1) și protein

de rezistență la cancerul mamar (BCRP), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei.

### Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt mai mari la subiecții vârstnici sănătoși comparativ cu adulții tineri, în timp ce efectele asupra lipidelor au fost comparabile cu cele observate la pacienții mai tineri.

Copii și adolescenți: Într-un studiu deschis, cu durata de 8 săptămâni, copiii și adolescenții (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani) în stadiul Tanner 1 (N=15) și stadiul Tanner  $\geq 2$  (N=24), cu hipercolesterolemie familială heterozigotă și valori inițiale ale LDL-colesterolului  $\geq 4$  mmol/l au fost tratați cu atorvastatină sub formă de comprimate masticabile a 5 mg sau 10 mg, respectiv cu comprimate filmate a 10 mg sau 20 mg atorvastatină, o dată pe zi. Greutatea corporală a fost singura covariabilă semnificativă în modelul farmacocinetic populațional al atorvastatinei. Clearance-ul aparent al atorvastatinei după administrarea orală la subiecții copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți, prin aducerea la scală în mod alometric, în funcție de greutatea corporală. S-au observat scăderi constante ale concentrațiilor plasmatice de LDL-C și C-total pe întreg intervalul expunerilor la atorvastatină și la o-hidroxi-atorvastatină.

Diferențe în funcție de sex: Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și metaboliților săi activi sunt diferite la femei față de bărbați (femei:  $C_{max}$  cu aproximativ 20% mai mare și ASC cu aproximativ 10% mai mică). Aceste diferențe nu au avut semnificație clinică și nu au determinat diferențe clinic semnificative în ceea ce privește efectul asupra lipidelor, între bărbați și femei.

Insuficiență renală: Afecțiunile renale nu influențează concentrațiile plasmatice sau efectele hipolipemice ale atorvastatinei și metaboliților activi ai acesteia.

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

Polimorfismul SLOC1B1: Captarea hepatică a tuturor inhibitorilor HMG-CoA-reductazei, inclusiv atorvastatina, implică transportorul OATP1B1. La pacienții cu polimorfism al SLOC1B1 există un risc de expunere crescută la atorvastatină, care poate determina 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 comparativ cu indivizii care nu prezintă această variantă genotipică (c.521TT). De asemenea, la acești pacienți este posibilă o insuficiență genetică a captării hepatice a atorvastatinei. Nu se cunosc consecințele posibile asupra eficacității.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Atorvastatina nu a manifestat potențial mutagen și clastogen în cadrul unei baterii de 4 teste *in vitro* și al unui studiu *in vivo*. Atorvastatina nu s-a dovedit a fi carcinogenă la șobolani, dar administrarea la șoareci a unor doze mari (determinând valori ale  $ASC_{0-24h}$  de 6-11 ori mai mari decât cea atinsă la om în urma administrării dozei maxime recomandate) a evidențiat adenoame hepatocelulare la masculi și carcinoame hepatocelulare la femele.

Conform dovezilor provenite din studiile experimentale efectuate la animale, inhibitorii HMG-CoA-reductazei pot afecta dezvoltarea embrionilor sau a fetoșilor. La șobolan, iepure și câine, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității și nu a fost teratogenă; cu toate acestea, la doze toxice materne s-a observat toxicitate fetală la șobolan și iepure. Dezvoltarea puilor de șobolan fost întârziată și supraviețuirea postnatală a fost redusă în timpul expunerii

femelelor la doze mari de atorvastatină. La șobolan, există dovezi privind traversarea placentei. La șobolan, concentrațiile plasmatice de atorvastatină sunt similare celor din lapte. Nu se cunoaște dacă atorvastatina sau metabolizii acesteia se excretă în laptele uman.

## **6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### **Nucleul comprimatului:**

Lactoză monohidrat / celuloză microcristalină  
Carbonat de calciu  
Copovidonă VA 64  
Crospovidonă tip B  
Croscarmeloză sodică  
Laurisulfat de sodiu  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Talc  
Stearat de magneziu

#### **Film**

Hipromeloză  
Dioxid de titan  
Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

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

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

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

Comprimatele filmate de Stavra sunt ambalate în blistere cu folie din PVC-TE-PVdC / Al, ambalate la rândul lor în cutii.

Comprimatele sunt disponibile în ambalaje de 30 comprimate.

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

Fără cerințe speciale.

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

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

Alkaloid – INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana - Črnuče  
Slovenia

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

10559/2018/01

10560/2018/01

10561/2018/01

10562/2018/01

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

Data primei autorizări: Noiembrie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2018

**10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2022