RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ATORVASTATINA DOC 10 mg compresse rivestite con film
ATORVASTATINA DOC 20 mg compresse rivestite con film
ATORVASTATINA DOC 40 mg compresse rivestite con film
ATORVASTATINA DOC 80 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di atorvastatina (comeatorvastatina-calcio).
Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di atorvastatina (come atorvastatina-calcio).
Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di atorvastatina (come atorvastatina-calcio).
Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di atorvastatina (come atorvastatina-calcio).

Ogni compressa rivestita con film contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

ATORVASTATINA DOC 10 mg compresse rivestite con film, da bianche a biancastre, ellittiche, biconvesse con "10" impresso su un lato.
ATORVASTATINA DOC 20 mg compresse rivestite con film, da bianche a biancastre, ellittiche, biconvesse con linea di incisione da un lato e "20" impresso sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.
ATORVASTATINA DOC 40 mg compresse rivestite con film, da bianche a biancastre, ellittiche, biconvesse con linea di incisione da un lato e "40" impresso sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.
ATORVASTATINA DOC 80 mg compresse rivestite con film, da bianche a biancastre, ellittiche, biconvesse, con linea di incisione da un lato e "80" impresso sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia
ATORVASTATINA DOC è indicato in aggiunta alla dieta per ridurre i livelli elevati di colesterolo totale, colesterolo LDL, apolipoproteina B e trigliceridi nei pazienti adulti, adolescenti e bambini di età minima di 10 anni affetti da ipercolesterolemia primaria inclusa ipercolesterolemia familiare (variante eterozigote) o iperlipemia mista (corrispondente ai Tipi IIa e IIb della classificazione di Fredrickson) quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche è inadeguata.

ATORVASTATINA DOC è anche indicata per ridurre il colesterolo totale ed il colesterolo LDL nei pazienti adulti con ipercolesterolemia familiare omozigote in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio, LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

Prevenzione della malattia cardiovascolare
ATORVASTATINA DOC è indicata nella prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti adulti ad alto rischio di un primo evento cardiovascolare (vedere paragrafo 5.1), in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Il paziente deve essere posto a dieta standard ipolipidica prima di ricevere ATORVASTATINA DOC e deve continuare la dieta durante il trattamento con ATORVASTATINA DOC.

La posologia deve essere personalizzata tenendo conto dei livelli basali di colesterolo LDL, dell'obiettivo della terapia e della risposta del paziente.

La dose iniziale abituale è 10 mg una volta al giorno. Aggiustamenti della posologia devono essere fatti ad intervalli di 4 settimane o più. La dose massima è 80 mg una volta al giorno.

Ipercolesterolemia primaria e iperlipemia combinata (mista)
La maggioranza dei pazienti è controllata con ATORVASTATINA DOC 10 mg una volta al giorno. Entro due settimane si osserva una risposta terapeutica e la massima risposta terapeutica è raggiunta solitamente entro 4 settimane. La risposta si mantiene nel corso del trattamento a lungo termine.

Ipercolesterolemia familiare eterozigote
I pazienti devono iniziare con ATORVASTATINA DOC 10 mg al giorno. Il dosaggio deve essere personalizzato e aggiustato ogni 4 settimane fino a 40 mg al giorno. Successivamente, il dosaggio può essere aumentato fino a un massimo di 80 mg al giorno oppure può essere somministrato un sequestrante di acidi biliari insieme a 40 mg di atorvastatina una volta al giorno.

Ipercolesterolemia familiare omozigote
Sono disponibili solo dati limitati (vedere paragrafo 5.1).

La dose di atorvastatina in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote è compresa tra 10 e 80 mg/die (vedere paragrafo 5.1). In questi pazienti l'atorvastatina deve essere impiegata in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

Prevenzione della malattia cardiovascolare
Negli studi di prevenzione primaria è stato impiegato il dosaggio di 10 mg/die. Per ottenere i livelli di colesterolo (LDL) previsti dalle attuali linee guida, possono essere necessari dosaggi più elevati.

Co-somministrazione con altri medicinali
Nei pazienti che assumono gli agenti antivirali antiepatite C elbasvir/grazoprevir o letermovir per la profilassi dell'infezione da citomegalovirus in concomitanza con atorvastatina, la dose di atorvastatina non deve superare 20 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

L'uso di atorvastatina non è raccomandato nei pazienti che assumono letermovir somminministrato in concomitanza con ciclosporina (vedere paragrafi 4.4. e 4.5)

Dosaggio in pazienti con insufficienza renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della posologia (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con funzionalità epatica compromessa
ATORVASTATINA DOC deve essere usata con attenzione in pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.4 e 5.2). L'atorvastatina è controindicata in pazienti con malattia epatica attiva (vedere paragrafo 4.3).

Anziani
L'efficacia e la sicurezza nei pazienti di oltre 70 anni trattati con le dosi raccomandate sono simili a quelle osservate nella popolazione in generale.

Popolazione pediatrica
Ipercolesterolemia
L'uso nei bambini deve essere prescritto da medici con esperienza nel trattamento dell'iperlipidemia pediatrica ed i pazienti devono essere ricontrollati su base regolare per verificare il progresso.

Per i pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote di età da 10 anni in su, la dose iniziale raccomandata di atorvastatina è di 10 mg (vedere paragrafo 5.1)..
La dose può essere aumentata fino a un massimo di 80 mg al giorno, conformemente alla risposta ed alla tollerabilità. Il dosaggio deve essere personalizzato in base all'obiettivo raccomandato della terapia. Aggiustamenti dovrebbero essere effettuati ad intervalli di 4 settimane o più. La titolazione della dose fino ad un massimo di 80 mg al giorno è supportata da dati di studio negli adulti e da dati clinici limitati provenienti da studi su bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia nei bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote di età compresa tra 6 e 10 anni derivanti da studi open-label. L'atorvastatina non è indicata nel trattamento di pazienti di età inferiore a 10 anni. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Altre forme/altri dosaggi farmaceutici potrebbero essere più appropriati in questa popolazione.

Modo di somministrazione
ATORVASTATINA DOC è per uso orale. Ogni dose giornaliera di atorvastatina viene somministrata in dose unica e la somministrazione può essere effettuata in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni
ATORVASTATINA DOC è controindicato nei seguenti casi:
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Malattia epatica in fase attiva o con inspiegabili persistenti aumenti delle transaminasi, oltre 3 volte il limite normale superiore.
- Gravidanza, allattamento e nelle donne in età fertile che non usano appropriate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6).
- Nei pazienti trattati con antivirali antiepatite C glecaprevir/pibrentasvir.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego
Effetti epatici
Prove di funzionalità epatica devono essere effettuate prima dell'inizio del trattamento e periodicamente in tempi successivi. I pazienti che presentano segni o sintomi indicativi di danno epatico devono essere sottoposti a controllo della funzione epatica. I pazienti che presentano aumento delle transaminasi devono essere controllati fino alla normalizzazione dei valori. Qualora persista un aumento delle transaminasi oltre 3 volte il limite normale superiore, si raccomanda la riduzione della dose o l'interruzione di atorvastatina (vedere paragrafo 4.8).

ATORVASTATINA DOC deve essere impiegata con prudenza in pazienti che consumano abbondanti quantità di alcool e/o che hanno una storia di malattia epatica.

Studio Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)
In un'analisi *post-hoc* dei sottotipi di ictus in pazienti senza malattia coronarica con ictus o TIA recente è stata evidenziata un'incidenza maggiore di ictus emorragico nei pazienti che assumevano atorvastatina rispetto a quelli trattati con placebo. L'aumento del rischio è stato evidenziato particolarmente nei pazienti con precedente ictus emorragico o infarto lacunare all'ingresso nello studio. Nei pazienti con precedente ictus emorragico o infarto lacunare, il rapporto rischio/beneficio dell'assunzione di atorvastatina 80 mg non è certo e il potenziale rischio di ictus emorragico deve essere attentamente considerato prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Effetti sulla muscolatura scheletrica
L'atorvastatina, come altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, in rare occasioni può avere effetti sulla muscolatura scheletrica e può causare mialgia, miosite e miopatia che possono progredire fino a rabdomiolisi, una condizione potenzialmente fatale caratterizzata da marcati aumenti di creatinfosfochinasi (CPK) (> 10 volte il limite normale superiore), mioglobinemia e mioglobinuria che possono portare alla insufficienza renale.
Vi sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (Immune-Mediated Necrotizing Myopathy, IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine. L'IMNM è caratterizzata clinicamente da debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatinchinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine anticorpo anti-HMG CoA reduttasi positivo e miglioramento con agenti immunosoppressivi.,

In pochi casi è stato segnalato che le statine inducono de novo o aggravano la miastenia gravis o la miastenia oculare preesistenti (vedere paragrafo 4.8). In caso di peggioramento dei sintomi ATORVASTATINA DOC deve essere interrotto. Sono state segnalate recidive quando è stata (ri)somministrata la stessa statina o una statina diversa.

Prima del trattamento
L'atorvastatina deve essere prescritta con cautela in pazienti con fattori predisponenti alla rabdomiolisi. Il livello della creatinfosfochinasi (CPK) deve essere misurato prima di iniziare il trattamento in presenza delle seguenti condizioni cliniche:
- Compromissione della funzionalità renale

- Ipotiroidismo
- Storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari
- Precedenti di tossicità muscolare associata all'impiego di una statina o di un fibrato
- Precedenti di malattia epatica e/o quando vengono assunte considerevoli quantità di bevande alcoliche
- Negli anziani (età > 70 anni) la necessità di effettuare queste misurazioni deve essere valutata in base alla presenza di altri fattori predisponenti alla rabdomiolisi
- Situazioni in cui si verificano aumenti nei livelli plasmatici, come le interazioni (vedere paragrafo 4.5) e in gruppi specifici di pazienti incluse sottopopolazioni genetiche (vedere paragrafo 5.2)

In tali situazioni il rischio del trattamento deve essere valutato in relazione al possibile beneficio e se ne raccomanda il monitoraggio clinico.
Se i livelli di CPK sono significativamente elevati rispetto ai valori basali (> 5 volte il limite normale superiore) il trattamento non deve essere iniziato.

Misurazione della creatinfosfochinasi
La creatinfosfochinasi (CPK) non deve essere misurata dopo un intenso esercizio fisico o in presenza di eventuali possibili cause di incremento della CPK in quanto ciò rende difficile l'interpretazione del valore ottenuto. Se i livelli di CPK sono significativamente aumentati rispetto ai valori basali (> 5 volte il limite normale superiore), i livelli di CPK devono essere nuovamente misurati entro i 5-7 giorni successivi per confermare i risultati.

Durante il trattamento
- I pazienti devono essere avvertiti di comunicare prontamente episodi di dolore muscolare, crampi o debolezza, in particolare se associati a malessere o febbre.
- Se questi sintomi si verificano quando un paziente è in trattamento con atorvastatina, devono essere misurati i livelli di CPK. Se questi livelli risultano significativamente aumentati rispetto ai valori basali (> 5 volte il limite normale superiore), il trattamento dovrà essere interrotto.
- Se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani, anche se i livelli di CPK sono ≤ 5 volte il limite normale superiore, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.
- Se i sintomi si risolvono e i livelli di CPK si normalizzano, può essere presa in considerazione la possibilità di riavviare il trattamento con atorvastatina o con un'altra statina al dosaggio più basso effettuando un accurato monitoraggio.
- Il trattamento con atorvastatina deve essere interrotto se compaiono aumenti di CPK clinicamente significativi (> 10 volte il limite normale superiore) o se è diagnosticata o sospettata una rabdomiolisi.

Trattamento concomitante con altri medicinali
Il rischio di rabdomiolisi aumenta quando atorvastatina viene somministrata insieme ad alcuni medicinali che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina come potenti inibitori del CYP3A4 o proteine di trasporto (es. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo, letermovir e inibitori delle proteasi dell'HIV incluso ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, ecc). Il rischio di miopatia può aumentare anche con l'uso concomitante di gemfibrozil e altri derivati dall'acido fibrico, antivirali per il trattamento dell'epatite C (HCV) (ovvero boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir) eritromicina, niacina o ezetimibe. Se possibile, in alternativa a questi medicinali, devono essere prese in considerazione terapie alternative (prive di interazioni).

Nei casi in cui la somministrazione concomitante di questi medicinali e atorvastatina è necessaria, devono essere attentamente valutati i rischi e i benefici del trattamento. Quando i pazienti stanno assumendo medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di atorvastatina, si raccomanda l'impiego di una dose iniziale più bassa di atorvastatina. Inoltre, in caso di trattamento concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 deve essere presa in considerazione una dose iniziale più bassa di atorvastatina e si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Atorvastatina non deve essere co-somministrata con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso sistemico di acido fusidico è considerato indispensabile, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (inclusi alcuni casi fatali) in pazienti trattati con acido fusidico e statine in combinazione (vedere paragrafo 4.5). Il paziente deve essere avvisato di consultare immediatamente il medico se avverte qualsiasi sintomo di debolezza, dolore o indolenzimento muscolare.

La terapia con statine può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico.

In circostanze eccezionali, qualora sia necessario un uso prolungato di acido fusidico sistemico, per esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di ATORVASTATINA DOC e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretto controllo medico.

Malattia polmonare interstiziale
Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale sono stati riportati con alcune statine, specialmente con terapie a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Le caratteristiche che si presentano possono includere dispnea, tosse non produttiva e peggioramento dello stato di salute (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente stia sviluppando malattia polmonare interstiziale, la terapia con le statine deve essere interrotta.

Diabete mellito
Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento.
I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5.6 - 6.9 mmol/L, BMI>30kg/m2, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

Popolazione pediatrica
Nessun effetto clinicamente significativo sulla crescita e sulla maturazione sessuale è stato osservato in uno studio di 3 anni basato sulla valutazione complessiva della maturazione e dello sviluppo, valutazione della Scala di Tanner, e sulla misurazione dell'altezza e del peso (vedere paragrafo 4.8).
La sicurezza di atorvastatina nella popolazione pediatrica non è stata provata (vedere paragrafo 4.8).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti
Sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su atorvastatina
L'atorvastatina viene metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato dei trasportatori epatici, del polipeptide organico trasportatore di anioni 1B1 (OATP1B1) e del trasporatore 1B3 (OATP1B3). I metaboliti dell'atorvastatina sono substrati di OATP1B1. L'atorvastatina è anche identificata come substrato della trasportatori di efflusso P-glicoproteina (P-gp)) e della proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP), che può limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare dell'atorvastatina (vedere paragrafo 5.2).. La somministrazione concomitante di medicinali inibitori del CYP3A4 o proteine di trasporti può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e un aumento del rischio di miopatia. Il rischio potrebbe anche aumentare con la somministrazione concomitante all'atorvastatina di altri medicinali che potrebbero indurre miopatia, quali i derivati dell'acido fibrotico e l'ezetimibe (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori del CYP3A4
I potenti inibitori del CYP3A4 hanno mostrato di portare a marcati aumenti delle concentrazioni di atorvastatina (vedere Tabella 1 e le informazioni specifiche riportate di seguito). La somministrazione concomitante dei potenti inibitori del CYP3A4 (es. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo, alcuni antivirali utilizzati nel trattamento dell'HCV (ad es. elbasvir/grazoprevir) e inibitori della proteasi dell'HIV, inclusi ritonavir, lopinovir, atazanavir, indinavir, darunavir, ecc) se possibile, deve essere evitata. Nei casi in cui la co-somministrazione di questi medicinali con atorvastatina non può essere evitata devono essere prese in considerazione dosi iniziali più basse e dosi massime e si raccomanda un monitoraggio clinico di questi pazienti (vedere Tabella 1).

Inibitori moderati del CYP3A4 (es. eritromicina, diltiazem, verapamil e fluconazolo) possono aumentate le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (vedere Tabella 1). Un aumento del rischio di miopatia è stato osservato con l'uso di eritromicina in combinazione con le statine. Non sono stati condotti studi di interazioni che hanno valutato gli effetti di amiodarone o verapamil sull'atorvastatina.

Sia amiodarone che verapamil sono noti per l'attività di inibizione del CYP34A e la co- sommministrazione con atorvastatina può risultare in un aumento dell'esposizione all'atorvastatina. Pertanto la dose massima più bassa deve essere considerata e un monitoraggio clinico del paziente è raccomandato quando si usano in concomitanza gli inibitori moderati del CYP3A4. Si raccomanda un monitoraggio clinico adeguato dopo inizio della terapia o dopo aggiustamento della dose dell'inibitore.

Induttori del CYP3A4
La somministrazione concomitante di atorvastatina e induttori del citocromo P450 3A4 (ad es. efavirenz, rifampicina, erba di S. Giovanni) può determinare riduzioni variabili delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. A causa del duplice meccanismo di interazione della rifampicina (induzione del citocromo P450 3A e inibizione del trasporatore OATP1B1 a livello dell'epatocita), si raccomanda la somministrazione contemporanea di atorvastatina e rifampicina, in quanto una somministrazione ritardata di atorvastatina dopo somministrazione di rifampicina , è stata associata a una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. L'effetto della rifampicina sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti è tuttavia non nota e se la co-somministrazione non può essere evitata i pazienti devono essere attentamente monitorati per l'efficacia.

Inibitori del trasporto
Gli inibitori delle proteine di trasporto possono aumentare l'esposizione sistemica di atorvastatina. Ciclosporina e letermovir sono entrambi inibitori dei trasportatori coinvolti nella cessione di atorvastatina, cioè OATP1B1/1B3, P-gp e BCRP che portano ad un aumento dell'esposizione sistemica di atorvastatina (vedere Tabella 1). Gli effetti dell'inibizione dell'assorbimento dei trasportatori epatici sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti non sono noti. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, si raccomanda una riduzione della dose e il monitoraggio clinico sull'efficacia (vedere tabella 1).
L'uso di atorvastatina non è raccomandato nei pazienti che assumono letermovir sommininistrato in concomitanza con ciclosporina (vedere paragrafi 4.4. e 4.5)

Gemfibrozil/derivati dell'acido fibrico
L'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato a eventi correlati alla muscolatura inclusa rabdomiolisi. Il rischio di tali eventi può aumentare in caso di somministrazione contemporanea di derivati dell'acido fibrico e atorvastatina. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, si deve usare la dose più bassa di atorvastatina per il raggiungimento dell'effetto terapeutico e i pazienti devono essere adeguatamente monitorati (vedere paragrafo 4.4).

Ezetimibe
L'uso di ezetimibe da solo è associato a eventi correlati alla muscolatura inclusa rabdomiolisi. Il rischio di tali eventi può aumentare in caso di somministrazione contemporanea di ezetimibe e atorvastatina. Per questi pazienti si raccomanda un monitoraggio clinico appropriato.

Colestipolo
Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono risultate ridotte (rapporto di concentrazione di atorvastatina: 0,74quando è stato somministrato colestipolo insieme ad atorvastatina. Tuttavia, gli effetti sui lipidi sono risultati maggiori quando atorvastatina e colestipolo sono stati somministrati contemporaneamente rispetto a quando sono stati somministrati da soli.

Acido fusidico
Il rischio di miopatia, inclusa rabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico e statine. Il meccanismo di questa interazione (se sia farmacodinamico, farmacocinetico o entrambi) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (inclusi alcuni casi fatali) nei pazienti trattati con questa combinazione.

Se è necessario il trattamento con acido fusidico sistemico, il trattamento con atorvastatina deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico (Vedere paragrafo 4.4).

Colchicina
Sebbene non siano stati condotti studi di interazione tra atorvastatina e colchicina, sono stati segnalati casi di miopatia con atorvastatina co-somministrata con colchicina. Occorre prestare cautela quando si prescrive atorvastatina con colchicina.

Effetti di atorvastatina su altri medicinali

Digossina
La somministrazione contemporanea di dosi ripetute di digossina e atorvastatina 10 mg non ha alterato le concentrazioni plasmatiche della digossina allo stato stazionario. I pazienti che assumono digossina devono essere controllati in maniera appropriata.

Contraccettivi orali
La somministrazione contemporanea di atorvastatina e un contraccettivo orale ha determinato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di noretindrone e di etinilestradiolo.

Warfarin
In uno studio clinico su pazienti in trattamento cronico con warfarin, la somministrazione concomitante di atorvastatina 80 mg al giorno ha causato una piccola diminuzione di circa 1,7 secondi nel tempo di protrombina durante i primi 4 giorni di assunzione che è ritornato normale entro 15 giorni di trattamento con atorvastatina. Sebbene siano stati riportati solo casi molto rari di interazioni con anticoagulante clinicamente significantivi, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare la terapia con atorvastatina nei pazienti in trattamento con anticoagulanti cumarinici e abbastanza spesso nel corso della terapia per assicurarsi che non vi siano alterazioni significative al tempo di protrombina. Una volta che è stato documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati ad intervalli solitamente raccomandati in pazienti in trattamento con anticoagulanti cumarinici. Se le dosi di atrovastatina vengono modificate o interrotte, deve essere ripetuta la stessa procedura. La terapia con atorvastatina non è stata associata a sanguinamenti o ad altre variazioni del tempo di protrombina in pazienti non in trattamento con anticoagulanti.

Popolazione pediatrica

Gli studi sulle interazioni con altri medicinali sono stati condotti solo negli adulti. Non si conosce l'entità delle interazioni nella popolazione pediatrica. Le interazioni precedentemente descritte per gli adulti e le avvertenze riportate nel paragrafo 4.4 devono essere tenute in considerazione per la popolazione pediatrica.

Tabella 1: Effetti di medicinali somministrati in concomitanza sulla farmacocinetica di atorvastatina

Co-somministrazione di medicinali e dosaggio	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Ratio AUC[&]	Raccomandazioni cliniche[#]
Glecaprevir 400 mg OD/Pibrentasvir 120 mg OD, 7 giorni	10 mg OD per 7 giorni	8,3	La co-somministrazione con prodotti contenenti glecaprevir o pibrentasvir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Tipranavir 500 mg BID/Ritonavir 200 mg BID, 8 giorni (14 – 21 giorni)	40 mg giorno 1, 10 mg giorno 20	9,4	Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione con atorvastatina, non superare 10 mg al giorno. Si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Telaprevir 750 mg ogni 8 ore, 10 giorni	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/giorno, dose stabile	10 mg OD per 28 giorni	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	20 mg OD per 4 giorni	5,9	Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione con atorvastatina, si raccomandano dosi di mantenimento di atorvastatina più basse. Con dosi di atovastatina che superano 20 mg, si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Claritromicina 500 mg BID, 9 giorni	80 mg OD per 8 giorni	4,4	
Saquinavir 400 mg BID/Ritonavir (300 mg BID da 5-7 giorni, aumenti fino a 400 mg BID all'8 giorno), 4-18 giorni, 30 min dopo la dose di atorvastatina	40 mg OD per 4 giorni	3,9	Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione con atorvastatina, si raccomandano dosi di mantenimento di atorvastatina più basse. Con dosi di atorvastatina che superano 40 mg, si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Darunavir 300 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 9 giorni	10 mg OD per 4 giorni	3,3	

Itraconazolo 200 mg OD, 4 giorni	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 4 giorni	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 4 giorni	2,3	
Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 giorni	10 mg SD	1,95	La dose di atorvastatina non deve superare una dose giornaliera di 20 mg durante la cosomministrazione con prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir.
Letermovir 480 mg OD, 10 giorni	20 mg SD		La dose di atorvastatina non deve superare una dose giornaliera di 20 mg durante la cosomministrazione con prodotti contenenti elbasvir o letermovir
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 28 giorni	1,74	Nessuna raccomandazione specifica.
Succo di pompelmo, 240 mL OD *	40 mg, SD	1. 37	L'assunzione concomitante di grandi quantità di succo di pompelmo e atorvastatina non è raccomandata.
Diltiazem 240 mg OD, 28 giorni	40 mg, SD	1.51	Dopo aver iniziato o a seguito di un aggiustamento della dose di diltiazem si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	10 mg, SD	1.33	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Amlodipina 10 mg, dose singola	80 mg, SD	1.18	Nessuna raccomandazione specifica.
Cimetidina 300 mg QID, 2 settimane	10 mg OD per 4 settimane	1.00	Nessuna raccomandazione specifica.
Colestipol 10 g BID, 24 settimane	40 mg OD per 8 settimane	0.74**	Nessuna raccomandazione specifica.
Sospensioni antiacide di magnesio e idrossido di alluminio, 30 mL QID, 17 giorni	10 mg OD per 15 giornie	0.66	Nessuna raccomandazione specifica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 giorni	10 mg per 3 giorni	0.59	Nessuna raccomandazione specifica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 giorni (co-somministrazione)	40 mg SD	1.12	Se la co-somministrazione non può essere evitata, si raccomanda la somministrazione concomitante di atorvastatina con rifampicina e il monitoraggio clinico.
Rifampicina 600 mg OD, 5 giorni (dosi separate)	40 mg SD	0.20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	40 mg SD	1.35	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 giorni	40 mg SD	1.03	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Boceprevir 800 mg TID, 7 giorni	40 mg SD	2,3	Si raccomanda la dose iniziale più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti. La dose di atorvastatina non deve superare la dose giornaliera di 20 mg durante la co-somministrazione con boceprevir.

& Rappresentano ratio dei trattamenti (farmaco co-somministrato più atorvastatina versus atorvastatina da sola).

Vedere sezione 4.4 and 4.5 per evidenze cliniche.

* contiene una o più componenti che inibiscono il CYP3A4 e possono aumentare le concentrazioni plasmatiche del medicinale metabolizzato dal CYP3A4. L'assunzione di un bicchiere da 240 ml di succo di pompelmo ha diminuito i valori AUC del 20,4% per il metabolica ortoidrossido attivo. Grandi quantità di succo di pompelmo (oltre 1,2 l al giorno

per 5 giorni) aumentano l'AUC di atorvastatina di 2,5 volte e l'AUC attivo (atorvastatina e metaboliti) e di 1,3 volte degli inibitori della HMG-CoA riduttasi.

** Rapporto basato su un singolo campione preso 8-16 h dopo la somministrazione della dose.

OD = una volta al giorno; SD = dose singola; BID =due volte al giorno; TID= tre volte al giorno, QID = quattro volte al giorno

Tabella 2: Effetti di atorvastatina sulla farmacocinetica di medicinali somministrati in concomitanza

Atorvastatina e posologia	Medicinali co-somministrati		
	Medicinale/Dose (mg)	Ratio AUC&	Raccomandazioni cliniche
80 mg OD per 10 giorni	Digossina 0,25 mg OD, 20 giorni	1.15	I pazienti che assumono digossina devono essere adeguatamente monitorati.
40 mg OD per 22 giorni	Contraccettivi orali OD, 2 mesi - noretindrone 1 mg - etinil estradiolo 35 µg	 1.28 1.19	Nessuna raccomandazione specifica
80 mg OD per 15 giorni	* Fenazone, 600 mg SD	1.03	Nessuna raccomandazione specifica
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 giorni	1.08	Nessuna raccomandazione specifica
10 mg, OD per 4 giorni	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 giorni	0.73	Nessuna raccomandazione specifica
10 mg OD per 4 giorni	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	0.99	Nessuna raccomandazione specifica

& Rappresentano una ratio dei trattamenti (tra farmaco co-somministraeto più atorvastatina versus e atorvastatina da sola)

* Co-somministrazione di dosi multiple di atorvastatina e fenazone hanno mostrato lievi oppure nessun effetto individuabile nella clearance di fenazione

OD = una volta al giorno; SD = dose singola, BID =due volte al giorno.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Pazienti in età fertile

Le donne in età fertile devono usare un metodo di contraccezione adeguato (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza

ATORVASTATINA DOC è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). La sicurezza nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati condotti studi clinici controllati con atorvastatina in donne in gravidanza. Sono stati riportati rari casi di anomalie congenite a seguito di esposizione intrauterina a inibitori della HMG-CoA riduttasi. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

Il trattamento delle madri con atorvastatina può ridurre i livelli fetali di mevalonato che è un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e di solito l'interruzione del medicinale per abbassarlo durante la gravidanza, ha un piccolo impatto sul rischio a lungo termine associato all'ipercolesterolemia primaria.

Per tali ragioni, ATORVASTATINA DOC non deve essere usato nelle donne in gravidanza o che stanno provando a restare incinta o che sospettano di essere incinta. Il trattamento con ATORVASTATINA DOC deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a che non sia stato valutato se la paziente è incinta (vedere paragrafo 4.3.).

Allattamento

Non è noto se l'atorvastatina o i suoi metaboliti sia escreta nel latte umano. Nei ratti le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono simili a quelle nel latte (vedere paragrafo 5.3). A causa dei suoi potenziali effetti indesiderati le donne che assumono ATORVASTATINA DOC non devono allattare i loro bambini (vedere paragrafo 4.3). L'atorvastatina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

In studi condotti su animali l'atorvastatina non ha avuto effetti sulla fertilità di uomini e donne (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ATORVASTATINA DOC altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati condotti con atorvastatina verso placebo, su 16.066 pazienti trattati (8755 con atorvastatina vs 7311 con placebo) per un periodo medio di 53 settimane, il 5,2% dei pazienti trattati con atorvastatina ha interrotto il trattamento a causa di reazioni avverse rispetto al 4% dei pazienti trattati con placebo.

Nel seguente elenco è illustrato il profilo di sicurezza di atorvastatina, basato sui dati provenienti dagli studi clinici e dalla considerevole esperienza post-marketing.

Le frequenze stimate degli eventi si basano sulla seguente convenzione: comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni
Comune: nasofaringite.

Disturbi del sistema sanguigno e linfatico
Raro: trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario
Comune: reazioni allergiche.
Molto raro: anafilassi.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Comune: iperglicemia.
Non comune: ipoglicemia, aumento di peso, anoressia.

Disturbi psichiatrici
Non comune: incubi, insonnia.

Patologie del sistema nervoso
Comune: cefalea.
Non comune: capogiri, parestesia, ipoestesia, disgeusia, amnesia.
Raro: neuropatia periferica.
Non nota: miastenia gravis

Patologie dell'occhio:
Non comune: visione offuscata.
Raro: disturbi della vista.
Non nota: miastenia oculare

Patologie dell'orecchio e del labirinto
Non comune: tinnito.
Molto raro: perdita dell'udito.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Comune: dolore faringolaringeo, epistassi.

Patologie gastrointestinali
Comune: stipsi, flatulenza, dispepsia, nausea, diarrea.
Non comune: vomito, dolore addominale superiore e inferiore, eruttazione, pancreatite.

Patologie epatobiliari
Non comune: epatite
Raro: colestasi.

Molto raro: insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non comune: orticaria, eruzioni cutanee, prurito, alopecia.
Molto raro: edema angioneurotico, dermatiti bollose incluso eritema multiforme, sindrome di Stevens- Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Patologie del sistema muscoloscheletrico
Comune: mialgia, artralgia, dolore alle estremità, spasmi muscolari, gonfiore alle giunture, dolore alla schiena.
Non comune: dolore al collo, affaticamento muscolare.
Raro: miopatia, miosite, rabdomiolisi, lacerazione muscolare, tendinopatia complicata talvolta da rottura.
Molto raro: sindrome simil lupoide.
Non nota: miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Molto raro: ginecomastia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Non comune: malessere, astenia, dolore al petto, edema periferico, affaticamento, piressia.

Esami diagnostici
Comune: test della funzionalità epatica anormale, aumento della creatinfosfochinasi.
Non comune: test delle urine positivo ai leucociti.

Come con altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, in pazienti trattati con atorvastatina sono stati segnalati aumenti delle transaminasi sieriche. Questi aumenti sono stati di solito lievi e transitori e non hanno richiesto la sospensione del trattamento. Aumenti clinicamente importanti (> 3 volte il limite normale superiore) delle transaminasi sieriche sono stati osservati nello 0,8% dei pazienti trattati con atorvastatina. Questi aumenti sono risultati dose-dipendenti e reversibili in tutti i pazienti.

Negli studi clinici sono stati osservati livelli elevati di creatinfosfochinasi (CPK) oltre 3 volte il limite normale superiore nel 2,5% dei pazienti trattati con atorvastatina, in modo simile ad altri inibitori della HMG-CoA riduttasi. Nello 0,4% dei pazienti trattati con atorvastatina sono stati osservati livelli oltre 10 volte il limite normale superiore (vedere paragrafo 4.4).

I seguenti eventi avversi sono stati riportati con l'uso di statine:
- Disfunzione sessuale.
- Depressione.
- Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, specialmente nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).
- Diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno ≥ 5,6 mmol/L, BMI > 30kg/m^2, livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

Popolazione pediatrica

I pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e 17 anni trattati con atorvastatina hanno mostrato un profilo di reazioni avverse generalmente simile a quello dei pazienti trattati con placebo, le reazioni avverse più comuni osservate in entrambi i gruppi, indipendentemente dalla valutazione di causalità, sono state infezioni.
Nessun effetto clinicamente significativo sulla crescita e sulla maturazione sessuale è stato osservato in uno studio di 3 anni basato sulla valutazione complessiva della maturazione e dello sviluppo, sulla base della Scala di Tanner, e sulla misurazione dell'altezza e del peso (vedere paragrafo 4.8).
Il profilo di sicurezza e tollerabilità nei pazienti pediatrici si è dimostrato simile al profilo di sicurezza noto di atorvastatina nei pazienti adulti.

Il database sulla sicurezza clinica include dati di sicurezza relativi a 520 pazienti pediatrici trattati con atorvastatina, tra cui 7 pazienti di età inferiore ai 6 anni, 121 pazienti di età compresa tra 6 e 9 anni e 392 pazienti di età compresa tra 10 e 17 anni. Sulla base dei dati disponibili, la frequenza, tipologia e gravità delle reazioni avverse nei bambini sono paragonabili a quanto evidenziato negli adulti.
Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.
".

4.9 Sovradosaggio

Non è disponibile un trattamento specifico per il sovradosaggio di atorvastatina. In caso di sovradosaggio, effettuare un trattamento sintomatico e istituire misure di supporto secondo necessità. Si devono eseguire test di funzionalità epatica e i livelli sierici di CPK dovranno essere controllati. A causa dell'elevato legame dell'atorvastatina con le proteine plasmatiche, non è previsto che l'emodialisi aumenti significativamente la clearance dell'atorvastatina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificanti dei lipidi, Inibitori della HMG-CoA riduttasi, codice ATC: C10AA05.

Meccanismo d'azione

L'atorvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA riduttasi, l'enzima limitante la velocità di conversione del 3-idrossi-3-metil-glutaril Coenzima A ad acido mevalonico, un precursore degli steroli, incluso il colesterolo. I trigliceridi e il colesterolo sintetizzati nel fegato sono incorporati in lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e immessi nel plasma per essere distribuiti ai tessuti periferici. Le lipoproteine a bassa densità (LDL) sono formate a partire dalle VLDL e sono catabolizzate principalmente dal recettore ad alta affinità per le LDL (recettore LDL).

Effetti farmacodinamici

L'atorvastatina abbassa il colesterolo plasmatico e le concentrazioni sieriche delle lipoproteine, inibendo la HMG-CoA riduttasi, e di conseguenza la biosintesi del colesterolo epatico, ed aumenta il numero di recettori LDL presenti sulla superficie cellulare, con conseguente aumentata captazione e catabolismo delle LDL.

Efficacia e sicurezza clinica

L'atorvastatina riduce la produzione di LDL e il numero di particelle di LDL. L'atorvastatina determina un cospicuo e prolungato aumento di attività recettoriale di LDL, unitamente a una utile modificazione della qualità delle particelle di LDL circolanti. L'atorvastatina è efficace nel ridurre il colesterolo LDL in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote, una popolazione che solitamente non risponde a farmaci ipolipemizzanti.

In uno studio dose-risposta, l'atorvastatina ha dimostrato di ridurre le concentrazioni di colesterolo totale (30% - 46%), colesterolo LDL (41% - 61%), apolipoproteina B (34% - 50%) e trigliceridi (14% - 33%) provocando contemporaneamente variabili aumenti di colesterolo HDL e apolipoproteina A1. Questi risultati sono coerenti in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, forme di ipercolesterolemia non familiare e iperlipemia mista, inclusi pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente.

Riduzioni nel colesterolo totale, LDL-C, e apolipoproteine B hanno dimostrato di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e mortalità cardiovascolare.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

In uno studio per uso compassionevole multicentrico di 8 settimane con una fase di estensione opzionale di lunghezza variabile, sono stati arruolati 335 pazienti di cui 89 con ipercolesterolemia familiare omozigote. Di questi 89 pazienti, la riduzione media in percentuale nel colesterolo LDL è stata di circa il 20%. L'atorvastatina era stata somministrata a dosi fino a 80 mg/giorno.

Aterosclerosi

Nello studio Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study (REVERSAL) è stato valutato l'effetto di un trattamento ipolipemizzante aggressivo con atorvastatina 80 mg e di un trattamento standard con pravastatina 40 mg sull'aterosclerosi coronarica mediante metodica ecografica intravascolare (IVUS), in corso di angiografia, in pazienti con coronaropatia. In questo studio clinico randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato, la IVUS è stata eseguita in 502 pazienti al basale e a 18 mesi. Nel gruppo in trattamento con atorvastatina (n=253) non è stata osservata alcuna progressione dell'aterosclerosi.

Le variazioni percentuali mediane del volume totale dell'ateroma (obiettivo principale dello studio) rispetto al basale sono

state –0,4% (p=0,98) per il gruppo atorvastatina e +2,7% (p=0,001) per il gruppo pravastatina (n=249). Il confronto degli effetti dell'atorvastatina rispetto alla pravastatina è risultato statisticamente significativo (p=0,02). L'effetto del trattamento ipolipemizzante aggressivo sugli endpoint cardiovascolari (per es. necessità di rivascolarizzazione, infarto del miocardio non fatale, morte coronarica) non è stato valutato in questo studio.

Nel gruppo atorvastatina, il colesterolo LDL si è ridotto a un valore medio di 2,04 mmol/L ± 0,8 (78,9 mg/dL ± 30) rispetto a un valore basale pari a 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 28) e nel gruppo pravastatina il colesterolo LDL si è ridotto a un valore medio di 2,85 mmol/L ± 0,7 (110 mg/dL ± 26) rispetto a un valore basale di 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 26) (p<0,0001). L'atorvastatina ha anche ridotto significativamente il CT medio del 34,1% (pravastatina: -18,4% p<0,0001), i livelli medi di TG del 20% (pravastatina: -6,8%, p<0,0009), e i livelli medi di apolipoproteina B del 39,1% (pravastatina: -22,0%, p<0,0001). L'atorvastatina ha determinato un incremento medio del colesterolo HDL del 2,9% (pravastatina: +5,6%, p=NS). È stata osservata una riduzione media della PCR pari al 36,4% nel gruppo atorvastatina rispetto alla riduzione del 5,2% osservata nel gruppo pravastatina (p<0,0001).

I risultati dello studio sono stati ottenuti con la dose di 80 mg e non possono quindi essere estrapolati ai dosaggi più bassi.

I profili di sicurezza e tollerabilità sono risultati sovrapponibili tra i due gruppi di trattamento.

L'effetto della riduzione lipidica sugli endpoints primari cardiovascolari non è stata investigata in questo studio. Quindi, la significatività clinica di questi risultati con riguardo alla prevenzione di eventi cardiovascolari primari e secondari non è nota.

Sindrome coronarica acuta

Nello studio MIRACL, l'atorvastatina 80 mg è stata valutata in 3.086 pazienti (atorvastatina n=1.538; placebo n=1.548) con sindrome coronarica acuta (infarto del miocardio non-Q o angina instabile). Il trattamento è stato avviato durante la fase acuta dopo il ricovero ospedaliero ed è durato per un periodo di 16 settimane. Il trattamento con atorvastatina 80 mg/die ha aumentato il tempo di comparsa dell'endpoint primario combinato, definito come decesso per qualsiasi causa, infarto del miocardio non fatale, arresto cardiaco con rianimazione o angina pectoris con evidenze di ischemia miocardica richiedente ospedalizzazione, indicando una riduzione del rischio del 16% (p=0,048). Ciò è stato dovuto principalmente a una riduzione del 26% del rischio di un nuovo ricovero per angina pectoris con evidenze di ischemia miocardica (p=0,018). Gli altri endpoint secondari non hanno raggiunto singolarmente una significatività statistica (complessivamente: Placebo: 22,2%; Atorvastatina: 22,4%).

Il profilo di sicurezza dell'atorvastatina nello studio MIRACL è risultato in linea con quanto descritto nel paragrafo 4.8.

Prevenzione della malattia cardiovascolare

L'effetto di atorvastatina sulla coronaropatia fatale e non fatale è stato valutato nel braccio ipolipemizzante dello studio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm), studio randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo. I pazienti erano ipertesi, di età compresa tra 40 e 79 anni, senza pregresso infarto del miocardio o trattamento per angina e con livelli di colesterolo totale (CT) ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Tutti i pazienti presentavano almeno 3 dei predefiniti fattori di rischio cardiovascolare: sesso maschile, età ≥ 55 anni, tabagismo, diabete, storia di coronaropatia in parente di primo grado, CT:HDL-C > 6, vasculopatia periferica, ipertrofia ventricolare sinistra, precedenti eventi cerebrovascolari, alterazioni specifiche all'ECG, proteinuria/albuminuria. Non tutti i pazienti inclusi presentavano un rischio elevato per un primo evento cardiovascolare.

I pazienti sono stati trattati con terapia antiipertensiva (regime a base di amlodipina o atenololo) ed atorvastatina 10 mg/die (n = 5.168) o placebo (n = 5.137).

L'effetto di atorvastatina sulla riduzione del rischio assoluto e relativo è il seguente:

Evento	*Riduzione rischio relativo (%)*	*N. di eventi (atorvastatina vs placebo)*	*Riduzione del rischio assoluto[1] (%)*	*Valore p*
CHD fatale e IM non fatale	36%	100 vs 154	1,1%	0,0005
Eventi cardiovascolari totali e procedure di rivascolarizzazione	20%	389 vs 483	1,9%	0,0008
Eventi coronarici totali	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

[1] Basata sulla differenza nelle frequenze degli eventi che si sono verificati nel periodo di follow-up mediano di 3,3 anni.
CDH= malattia coronaria; IM= infarto del miocardio

La mortalità totale e la mortalità cardiovascolare non si sono ridotte significativamente (185 vs. 212 eventi, p=0,17 e 74 vs. 82 eventi, p=0,51). Nelle analisi di sottogruppo effettuate in base al sesso di appartenenza (81% uomini, 19% donne), è stato riscontrato un effetto positivo di atorvastatina negli uomini, ma non è stato possibile stabilirlo nelle donne, forse a causa delle basse percentuali di eventi nel sottogruppo delle donne. La mortalità totale e cardiovascolare sono state numericamente più elevate nelle donne (38 vs. 30 e 17 vs. 12), ma questo dato non era statisticamente significativo. Vi è stata una significativa interazione del trattamento a causa della terapia antiipertensiva al basale. L'endpoint primario (CHD fatale e IM non fatale) è stato ridotto significativamente dall'atorvastatina in pazienti trattati con amlodipina (HR 0,47 (0,32-0,69) p=0,00008), ma non in quelli trattati con atenololo (HR 0,83 (0,59-1,17), p= 0,287).

L'effetto dell'atorvastatina sulla cardiopatia fatale e non fatale è stato valutato anche in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, lo studio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) condotto in pazienti con diabete di tipo 2 di età 40 - 75 anni, senza storia pregressa di patologia cardiovascolare e con LDL-C ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) e TG ≤ 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Tutti i pazienti presentavano almeno 1 dei seguenti fattori di rischio: ipertensione, tabagismo in atto, retinopatia, microalbuminuria o macroalbuminuria.

I pazienti sono stati trattati con atorvastatina 10 mg/die (n=1.428) o con placebo (n=1.410) per un periodo di follow-up mediano di 3,9 anni.

L'effetto dell'atorvastatina sulla riduzione del rischio assoluto e relativo è il seguente:

Evento	*Riduzione rischio relativo (%)*	*N. di eventi (atorvastatina vs placebo)*	*Riduzione del rischio assoluto[1] (%)*	*Valore p*
Eventi cardiovascolari maggiori [IM acuto fatale e non-fatale, IM silente, decesso da CHD acuta, angina instabile, CABG, PTCA, rivascolarizzazione, ictus]	37%	83 vs 127	3,2%	0,0010
IM (IMA fatale e non-fatale, IM silente)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
Ictus (fatale e non-fatale)	48%	21 vs 39	1,3%	0,0163

[1] Basata sulla differenza nelle frequenze degli eventi che si sono verificati nel periodo di follow-up mediano di 3,9 anni.
IMA = infarto acuto del miocardio, CHD = coronaropatia, CABG = intervento di by-pass aortocoronarico, IM= infarto miocardico, PTCA = angioplastica coronarica transluminale percutanea

Non sono state osservate differenze nell'effetto del trattamento in relazione al sesso di appartenenza, all'età o al livello basale di LDL-C . È stata osservata una tendenza positiva del tasso di mortalità (82 decessi nel gruppo placebo vs. 61 decessi nel gruppo atorvastatina, p=0,0592).

Ictus ricorrente

Nel corso dello studio SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), sono stati valutati gli effetti di atorvastatina 80 mg una volta al giorno o placebo sull'ictus in 4731 pazienti che avevano avuto ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA) nei 6 mesi precedenti e che non presentavano una storia di cardiopatia (CHD). Il 60% dei pazienti erano di sesso maschile di età compresa tra i 21 e 92 anni (età media 63) con un valore medio di LDL al basale pari a 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Il valore medio di LDL-C era di 73 mg/dL (1,9 mmol/L) durante il trattamento con atorvastatina e di 129 mg/dL (3,3 mmol/L) durante il trattamento con placebo. Il follow-up mediano era di 4,9 anni.

Atorvastatina 80 mg ha ridotto il rischio dell'endpoint primario di ictus fatale o non fatale del 15% (HR 0,85; 95% IC, 0,72-1,00; p=0,05 o 0,84; 95% IC, 0,71-0,99; p=0,03 dopo aggiustamento dei fattori basali) rispetto a placebo. La mortalità da tutte le cause è stata del 9,1% (216/2365) per atorvastatina rispetto all'8,9% (211/2366) del placebo.

Un'analisi *post-hoc* ha messo in evidenza che atorvastatina 80 mg ha ridotto l'incidenza di ictus ischemico (218/2365, 9,2% *versus* 274/2366, 11,6%, p=0,01) e ha aumentato l'incidenza di ictus emorragico (55/2365, 2,3% *versus* 33/2366, 1,4%, p=0,02) rispetto a placebo.

- Il rischio di ictus emorragico è aumentato nei pazienti arruolati nello studio con precedente ictus emorragico (7/45 atorvastatina *versus* 2/48 placebo; HR 4,06; 95% IC, 0,84 – 19,57) e il rischio di ictus ischemico è simile per i due gruppi (3/45 atorvastatina *versus* 2/48 placebo; HR 1,64; 95% IC, 0,27 – 9,82).

- Il rischio di ictus emorragico è aumentato nei pazienti arruolati nello studio e con precedente infarto lacunare (20/708 atorvastatina *versus* 4/701 placebo; HR 4,99; 95% IC, 1,71-14,61), ma in questi pazienti si è anche ridotto il rischio di ictus ischemico (79/708 atorvastatina *versus* 102/701 placebo; HR 0,76; 95% IC, 0,57-1,02). É possibile che il rischio

netto di ictus sia maggiore nei pazienti con precedente infarto lacunare che assumono atorvastatina 80 mg una volta al giorno.

La mortalità da tutte le cause è stata del 15,6% (7/45) nel gruppo atorvastatina rispetto al 10,4% (5/48) nel sottogruppo di pazienti con precedente ictus emorragico. La mortalità da tutte le cause è stata del 10,9% (77/708) per atorvastatina rispetto al 9,1% (64/701) per il placebo nel sottogruppo di pazienti con precedente infarto lacunare.

Popolazione pediatrica

Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote nei Pazienti Pediatrici di età compresa fra 6 e 17 anni

É stato condotto uno studio open-label della durata di 8 settimane per la valutazione della farmacocinetica, farmacodinamica, sicurezza e tollerabilità di atorvastatina in bambini e adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote geneticamente confermata e con colesterolo LDL al basale ≥ 4 mmol/l. In totale sono stati arruolati 39 bambini e adolescenti, di età compresa fra 6 e 17 anni. Il gruppo A ha incluso 15 bambini di età 6 e 12 anni, con Stadio 1 Tanner. La coorte B includeva 24 bambini di età compresa fra 10 e 17 anni con Stadio ≥ 2 Tanner.

Il dosaggio iniziale di atorvastatina era di 5 mg/die sotto forma di compresse masticabili nella coorte A e di 10 mg/die sotto forma di formulazione in comprese nella coorte B. Il dosaggio di atorvastatina poteva essere raddoppiato nei casi in cui un paziente non raggiungeva il target di colesterolo LDL < 3,35 mmol/l alla settimana 4 e se l'atorvastatina era ben tollerata.

I valori medi di LDL-C, CT, VLDL-C e Apo B sono diminuiti in tutti i pazienti nel corso della settimana 2. In tutti i pazienti con dosaggio raddoppiato, alla prima valutazione, dopo l'aumento del dosaggio è stata osservata un'ulteriore diminuzione prima di 2 settimane. La percentuale media di riduzione dei parametri lipidici era simile in entrambe le coorti, sia nei pazienti che continuavano ad assumere il dosaggio iniziale che in quelli in cui questo era stato raddoppiato. Alla settimana 8, il cambiamento percentuale dalla basale di LDL-C e CT era pari a ca. 40% e 30% rispettivamente, attraverso il range di esposizioni.

In un secondo studio open-label, a braccio singolo, 271 bambini di sesso maschile e femminile affetti da Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote (HeFH) di età compresa tra 6 e 15 anni sono stati arruolati e trattati con atorvastatina per un massimo di tre anni. L'inclusione nello studio ha richiesto HeFH conclamata ed un livello basale di LDL-C ≥ 4 mmol / L (circa 152 mg / dL). Lo studio ha incluso 139 bambini con Stadio 1 di Tanner (in genere di età compresa tra 6 e 10 anni). Il dosaggio iniziale di atorvastatina (una volta al giorno) è stato di 5 mg (compressa masticabile) nei bambini di età inferiore ai 10 anni. Nei bambini di età pari o superiore a 10 anni il dosaggio iniziale di atorvastatina è stato di 10 mg (una volta al giorno). Tutti i bambini possono essere soggetti a titolazione della dose a dosaggi più elevati per raggiungere un obiettivo di <3,35 mmol / L LDL-C. La dose media ponderata per i bambini dai 6 ai 9 anni è stata di 19,6 mg e la dose media ponderata per i bambini di età pari o superiore a 10 anni è stata di 23,9 mg.

Il valore medio della LDL-C basale (+/- DS) è stato di 6,12 (1,26) mmol/L, che è approssimativamente 233 (48) mg / dL. Far riferimento alla tabella 3 di seguito per i risultati finali.

I dati sono risultati coerenti senza alcun effetto del farmaco su nessuno dei parametri di crescita e sviluppo (cioè altezza, peso, BMI, stadio di Tanner, valutazione del Ricercatore sulla Maturazione e Sviluppo Globale) in soggetti pediatrici ed adolescenti con HeFH trattati con atorvastatina in uno studio della durata di 3 anni. Non è stato osservato alcun effetto sul farmaco valutato dallo sperimentatore in relazione all'altezza, peso, BMI per età o per genere.

Tabella 3 Effetti ipolipidemizzanti di atorvastatina in adolescenti di sesso maschile e femminile con ipercolesterolemia familiare eterozigote (mmol/l)

Timepoint	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Baseline	271	7.86(1.30)	6.12(1.26)	1.314(0.2663)	0.93(0.47)	1.42(0.28)**
Mese 30	206	4.95(0.77)*	3.25(0.67)	1.327(0.2796)	0.79(0.38)*	0.90(0.17)*
Mese 36/ET	240	5.12(0.86)	3.45(0.81)	1.308(0.2739)	0.78(0.41)	0.93(0.20)***

TC= colesterolo totale; LDL-C = lipoproteina a bassa densità colesterolo-C; HDL-C = lipoproteina ad alta densità colesterolo-C; TG = trigliceridi; Apo B = apolipoproteina B; "Month 36/ET" include i dati delle visite finali per i soggetti che hanno interrotto la partecipazione prima dei 36 mesi previsti ed i dati completi a 36 mesi per i soggetti che hanno partecipato fino ai 36 mesi previsti "*"= il valore N al mese 30 per questo parametro è 207; "**"= Baseline N per questo parametro è 270; "***" = il valore N al mese 36/ET per questo parametro è 243; "#"=g/L per Apo B.

Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote nei Pazienti Pediatrici di età fra 10 e 17 anni

In uno studio in doppio cieco, placebo controllato, seguito da una fase open-label, 187 ragazzi e ragazze post-menarca di età compresa fra 10 e 17 anni (età media 14,1 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (FH) o ipercolesterolemia grave sono stati randomizzati ad atorvastatina (n=140) o placebo (n=47) per 26 settimane e successivamente trattati tutti con atorvastatina per 26 settimane. Il dosaggio di atorvastatina (una volta al giorno) è stato di 10 mg per le prime 4 settimane ed è stato aumentato a 20 mg nei casi in cui il livello di LDL-C era > 3,36 mmol/l. L'atorvastatina ha ridotto significativamente i livelli plasmatici di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi ed apolipoproteina B durante le 26 settimane della fase in doppio-cieco. Il valore LDL-C medio ottenuto era di 3,38 mmol/l (range: 1,81-6,26 mmol/l) nel gruppo atorvastatina rispetto a 5,91 mmol/l (range: 3,93-9,96 mmol/l) nel gruppo placebo durante la fase in doppio cieco di 26 settimane.

Un ulteriore studio pediatrico con atorvastaina vs colestipolo in pazienti con ipercolesterolemia di età compresa fra 10 e 18 anni ha evidenziato che l'atorvastatina (N=5) ha causato una netta riduzione del colesterolo LDL alla settimana 26 ($p<0,05$) rispetto al colestipolo (N=31).

Uno studio per uso compassionevole in pazienti con grave ipercolesterolemia (compresa l'ipercolesterolemia omozigote) comprendeva 46 pazienti pediatrici trattati con atorvastatina, titolata in base alla risposta (alcuni soggetti sono stati trattati con 80 mg di atorvastatina/die). Lo studio ha avuto una durata di 3 anni. I livelli di colesterolo LDL si sono ridotti del 36%.

L'efficacia a lungo termine della terapia con atorvastatina nell'infanzia per ridurre la morbilità e la mortalità in età adulta non è ancora stata stabilita.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha derogato l'obbligo di inviare i risultati di studi con atorvastatina nei bambini di età compresa da 0 a 6 anni nel trattamento dell'ipercolesterolemia eterozigote e nei bambini di età compresa tra 0 e meno di 18 anni nel trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote, nell'ipercolesterolemia mista, nell'ipercolesterolemia primaria e nella prevenzione degli eventi cardiovascolari (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso in pediatria).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'atorvastatina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale; le massime concentrazioni plasmatiche (C_{max}) si raggiungono entro 1 - 2 ore. L'entità dell'assorbimento è proporzionale alla dose di atorvastatina. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità delle compresse rivestite con film è pari al 95% - 99% di quella della soluzione orale di atorvastatina. La biodisponibilità assoluta dell'atorvastatina è circa il 12% e la disponibilità sistemica dell'attività inibente la HMG-CoA riduttasi è circa il 30%. La bassa disponibilità sistemica è attribuita alla clearance presistemica a livello della mucosa gastrointestinale e/o al metabolismo epatico di primo passaggio.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione dell'atorvastatina è approssimativamente 381 l. L'atorvastatina è legata alle proteine plasmatiche per il 98% e più.

Biotrasformazione

L'atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 a derivati orto- e para-idrossilati e a vari prodotti di beta-ossidazione. Oltre ad altre vie metaboliche, questi prodotti sono anche metabolizzati attraverso la glucuronidazione. In vitro l'inibizione della HMG-CoA riduttasi da parte dei metaboliti orto- e para- idrossilati è equivalente a quella dell'atorvastatina. Circa il 70% dell'attività inibente circolante a carico della HMG-CoA riduttasi è attribuita ai metaboliti attivi.

Eliminazione

L'atorvastatina è eliminata principalmente nella bile dopo metabolismo epatico e/o extraepatico. Tuttavia, non sembra che

il medicinale sia sottoposto a un significativo ricircolo enteroepatico. Nell'uomo, il tempo medio di dimezzamento per l'eliminazione dell'atorvastatina è di circa 14 ore. Il tempo di dimezzamento dell'attività inibente la HMG-CoA riduttasi è approssimativamente di 20 - 30 ore per effetto dei metaboliti attivi.
L'atorvastatina è un substrato dei trasportatori epatici, del polipeptide organico trasportatore di anioni 1B1 (OATP1B1) e del trasportatore 1B3 (OATP1B3). I metaboliti dell'atorvastatina sono substrati di OATP1B1. L'atorvastatina è anche identificata come substrato dei trasportatori di efflusso proteina di resistenza multifarmaco 1 (MDR1) e proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP), che può limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare dell'atorvastatina.

Popolazioni particolari

Anziani: le concentrazioni plasmatiche dell'atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi nell'anziano sano sono più elevate di quelle del giovane adulto, mentre gli effetti sui lipidi sono paragonabili a quelli osservati in popolazioni di pazienti più giovani.

Popolazione pediatrica: in uno studio open-label di 8 settimane, Stadio 1 Tanner (n=15) e Stadio 2 Tanner (n=24), i pazienti pediatrici (età 6-17 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote e valori LDL-C alla basale ≥ 4 mmol/l sono stati trattati con 5 mg o 10 mg di compresse di atorvastatina masticabili o con 10 mg o 20 mg di compresse di atorvastatina rivestite con film, rispettivamente una volta al giorno. Il peso corporeo era l'unica covariata significativa nel modello PK della popolazione trattata con atorvastatina. La clearance orale apparente di atorvastatina nei pazienti pediatrici era apparentemente simile a quella degli adulti con uso della scala allomatrica in relazione al peso corporeo. Sono state osservate riduzioni significative dei valori LDL-C e CT nel range di esposizioni all'atorvastatina e alla oidrossiatorvastatina.

Sesso di appartenenza: le concentrazioni di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi nella donna differiscono da quelle dell'uomo (donne: C_{max} circa 20% maggiore e AUC circa 10% minore). Queste differenze non sono apparse di alcun significato clinico, non avendo dato luogo a differenze clinicamente significative degli effetti sui lipidi tra uomini e donne.

Insufficienza renale: l'insufficienza renale non influenza la concentrazione plasmatica né gli effetti ipolipemizzanti dell'atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi.

Insufficienza epatica: le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi appaiono notevolmente aumentate (circa 16 volte la C_{max} e circa 11 volte la AUC) in pazienti con epatopatia alcolica cronica (Child-Pugh B).

Polimorfismo SLOC1B1: L'assorbimento epatico di tutti gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, inclusa l'atorvastatina, coinvolgono il trasportatore OATP1B1. Nei pazienti con polimorfismo SLCO1B1 c'è il rischio di aumento nell'esposizione di atorvastatina che può condurre a un aumento del rischio di rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4). Il polimorfismo nel gene codificato OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) è associato all'esposizione di atorvastatina più alta di 2,4 volte (AUC) rispetto a individui senza la variante genotipo (c.521TT). Un assorbimento geneticamente insufficiente di atorvastatina è anche possibile in questi pazienti. Non sono note le possibili conseguenze sull'efficacia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'atorvastatina è risultata negativa per il potenziale mutagenico e clastogenico in una batteria di 4 tests in vitro ed in un saggio in vivo. L'atorvastatina non è risultata cancerogena nei ratti, ma alte dosi nei topi (risultanti in 6-11 volte la AUC0-24h raggiunta nell'uomo alle dosi raccomandate più alte) hanno mostrato adenomi epatocellulari nei maschi e carcinomi epatocellulari nelle femmine.

Da studi sperimentali negli animali, è emerso che gli inibitori della HMG-CoA reduttasi possano avere effetti sullo sviluppo embrionale o sul feto. Nei ratti, conigli e cani, l'atorvastatina non ha avuto effetti sulla fertilità e non si è dimostrata teratogenica, tuttavia con dosi ritenute tossiche per le madri è stata osservata una tossicità fetale nei ratti e nei conigli. Lo sviluppo di progenie del ratto è stata ritardata e la sopravvivenza post-natale ridotta durante l'esposizione delle madri ad alte dosi di atorvastatina. Nei ratti c'è evidenza di trasmissione placentale. Nei ratti le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina sono simili a quelle nel latte. Non è noto se atorvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Cellulosa microcristallina
Sodio carbonato
Maltosio

Croscaramellosa sodica
Magnesio stearato

Film di rivestimento
Ipromellosa (E464)
Idrossipropilcellulosa
Trietilcitrato (E1505)
Polisorbato 80
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister PA/Al/PVC-Al.
ATORVASTATINA DOC è disponibile in confezioni da 10, 20, 28, 30, 50, 90, 98 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna istruzione particolare.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici S.r.l.
Via Turati 40
20121 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
10 mg compresse rivestite con film -10 compresse - AIC 041321011
10 mg compresse rivestite con film - 28 compresse - AIC 041321023
10 mg compresse rivestite con film - 30 compresse - AIC 041321035
10 mg compresse rivestite con film - 50 compresse - AIC 041321047
10 mg compresse rivestite con film - 90 compresse - AIC 041321050
10 mg compresse rivestite con film - 98 compresse - AIC 041321252
10 mg compresse rivestite con film -100 compresse - AIC 041321062
20 mg compresse rivestite con film -10 compresse - AIC 041321074
20 mg compresse rivestite con film - 28 compresse - AIC 041321086
20 mg compresse rivestite con film - 30 compresse - AIC 041321098
20 mg compresse rivestite con film - 50 compresse - AIC 041321100
20 mg compresse rivestite con film - 90 compresse - AIC 041321112
20 mg compresse rivestite con film - 98 compresse - AIC 041321264
20 mg compresse rivestite con film - 100 compresse - AIC 041321124
40 mg compresse rivestite con film -10 compresse - AIC 041321136
40 mg compresse rivestite con film - 28 compresse - AIC 041321148
40 mg compresse rivestite con film - 30 compresse - AIC 041321151
40 mg compresse rivestite con film - 50 compresse - AIC 041321163
40 mg compresse rivestite con film - 90 compresse - AIC 041321175
40 mg compresse rivestite con film - 98 compresse - AIC 041321276
40 mg compresse rivestite con film - 100 compresse - AIC 041321187
80 mg compresse rivestite con film - 10 compresse - AIC 041321199
80 mg compresse rivestite con film - 28 compresse - AIC 041321201
80 mg compresse rivestite con film - 30 compresse - AIC 041321213
80 mg compresse rivestite con film - 50 compresse - AIC 041321225
80 mg compresse rivestite con film - 90 compresse - AIC 041321237
80 mg compresse rivestite con film - 98 compresse - AIC 041321288

80 mg compresse rivestite con film - 100 compresse - AIC 041321249

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Dicembre 2011
Data del rinnovo più recente: Dicembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2023