

## **Allegato III**

### ***Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo***

Nota: il presente riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo rispecchiano la versione valida al momento della decisione della Commissione.

In seguito alla decisione della Commissione, le autorità competenti dello Stato membro, insieme allo Stato membro di riferimento, aggiorneranno le informazioni sul prodotto secondo quanto necessario. Pertanto il presente riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo potrebbero non rispecchiare il testo attuale.

**MODIFICHE DA INCLUDERE NELLE SEZIONI PERTINENTI DEL RIASSUNTO DELLE  
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIPITOR e nomi associati (Vedere Allegato I) 10 mg compresse rivestite con film  
LIPITOR e nomi associati (Vedere Allegato I) 20 mg compresse rivestite con film  
LIPITOR e nomi associati (Vedere Allegato I) 40 mg compresse rivestite con film  
LIPITOR e nomi associati (Vedere Allegato I) 80 mg compresse rivestite con film  
[Vedere Allegato I - [Completare con i dati nazionali]

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg atorvastatina (come atorvastatina-calcio triidrato).  
Ogni compressa contiene 20 mg atorvastatina (come atorvastatina-calcio triidrato).  
Ogni compressa contiene 40 mg atorvastatina (come atorvastatina-calcio triidrato).  
Ogni compressa contiene 80 mg atorvastatina (come atorvastatina-calcio triidrato).

Eccipienti:

[Completare con i dati nazionali]

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

[Completare con i dati nazionali]

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Ipercolesterolemia

{NOME COMMERCIALE} è indicato in aggiunta alla dieta per ridurre i livelli elevati di colesterolo totale, colesterolo LDL, apolipoproteina B e trigliceridi in pazienti 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.

{NOME COMMERCIALE} è anche indicato per ridurre il colesterolo totale ed il colesterolo LDL in pazienti 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

Prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio per 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 {NOME COMMERCIALE} e deve continuare la dieta durante il trattamento con {NOME COMMERCIALE}.

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 mista

La maggioranza dei pazienti sono stati controllati con {NOME COMMERCIALE} 10 mg una volta al giorno. Entro due settimane si evidenzia una risposta terapeutica e la massima risposta terapeutica si ottiene di solito entro 4 settimane. Nel corso di terapia cronica la risposta viene mantenuta.

### Ipercolesterolemia familiare eterozigote

I pazienti devono iniziare con {NOME COMMERCIALE} 10 mg al giorno. La posologia deve essere personalizzata e aggiustata ogni 4 settimane fino a 40 mg al giorno. Successivamente, la dose può essere aumentata fino a un massimo di 80 mg al giorno oppure può essere somministrato un sequestrante degli 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 stata impiegata la dose di 10 mg/die. Per ottenere i livelli di colesterolo (LDL) previsti dalle attuali linee guida, possono essere necessarie dosi più elevate.

### Posologia in pazienti con insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della posologia (vedere paragrafo 4.4).

### Posologia in pazienti con insufficienza epatica

{NOME COMMERCIALE} deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4 e 5.2). {NOME COMMERCIALE} è controindicato in pazienti con malattia del fegato in fase attiva (vedere paragrafo 4.3)

### Impiego negli anziani

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

### Uso pediatrico

L'uso in pediatria deve essere effettuato da specialisti.

L'esperienza in pediatria è limitata ad un piccolo numero di pazienti (di età compresa tra 4 e 17 anni) con dislipidemie gravi, quali ipercolesterolemia familiare omozigote. La dose iniziale raccomandata di atorvastatina in questi pazienti è di 10 mg al giorno. La dose può essere aumentata sino a 80 mg al giorno in base alla risposta individuale e alla tollerabilità dei pazienti pediatrici. I dati sulla sicurezza dello sviluppo in questa popolazione non sono stati valutati.

### Modo di somministrazione

{NOME COMMERCIALE} è per uso orale. Ogni dose giornaliera viene somministrata in dose unica e la somministrazione può essere effettuata in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti.

### **4.3 Controindicazioni**

{NOME COMMERCIALE} è controindicato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti del medicinale
- 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).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Effetti sul fegato

Devono essere effettuate prove di funzionalità epatica 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 sviluppano 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 {NOME COMMERCIALE} (vedere paragrafo 4.8).

{NOME COMMERCIALE} deve essere impiegato con prudenza in pazienti che consumano abbondanti quantità di alcool e/o che hanno una storia di malattia epatica.

#### Prevenzione dell'Ictus mediante Riduzione Aggressiva dei Livelli di Colesterolo (studio SPARCL)

Una analisi post-hoc dei sottotipi di ictus nei pazienti senza cardiomiopatia ischemica (CHD) che avevano avuto un ictus o un attacco ischemico transitorio recente (TIA), ha evidenziato una incidenza più elevata di ictus emorragico nei pazienti che avevano iniziato il trattamento con atorvastatina 80 mg rispetto al gruppo placebo. L'aumento del rischio è stato osservato in particolare nei pazienti con precedente ictus emorragico o infarto lacunare al momento dell'arruolamento nello studio. Per i pazienti con precedente ictus emorragico o infarto lacunare, il rapporto rischio/beneficio derivante dall'impiego di atorvastatina 80 mg non è chiaro e prima di iniziare il trattamento deve essere considerato attentamente il rischio potenziale di ictus emorragico (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.

#### 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 deve essere interrotto.
- Se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani, anche se i livelli di CPK sono  $\leq 5$  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 ed effettuare 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 e inibitori delle proteasi dell'HIV incluso ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, ecc). Il rischio di miopia può aumentare anche con l'uso concomitante di gemfibrozil e altri derivati dall'acido fibrico, eritromicina, niacina ed 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).

L'uso concomitante di atorvastatina e acido fusidico non è raccomandato e pertanto la sospensione temporanea di atorvastatina può essere presa in considerazione durante la terapia con acido fusidico (vedere paragrafo 4.5).

#### 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.

#### Eccipienti

{NOME COMMERCIALE} contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Effetti di altri medicinali su atorvastatina

L'atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato delle proteine di trasporto, ovvero il trasportatore epatico OATP1B1. La somministrazione concomitante di medicinali inibitori del CYP3A4 o proteine di trasporto 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 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 aumentare 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 CYP3A4 e la co-somministrazione 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 trasportatore 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 delle proteine di trasporto

Gli inibitori delle proteine di trasporto (es. ciclosporina) possono aumentare l'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)

#### Gemfibrozil/derivati dell'acido fibrnico

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 fibrnico 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 (circa 25%) quando è stato somministrato colestipolo insieme a {NOME COMMERCIALE}. Tuttavia, gli effetti sui lipidi sono risultati maggiori quando {NOME COMMERCIALE} e colestipolo sono stati somministrati contemporaneamente rispetto a quando sono stati somministrati da soli.

#### Acido fusidico

Non sono stati condotti studi di interazione tra atorvastatina e acido fusidico. Come con altre statine, nella fase di commercializzazione del prodotto, sono stati riportati con tale associazione eventi legati alla muscolatura inclusa la rabdomiolisi. Il meccanismo di questa interazione non è nota. I pazienti devono essere attentamente monitorati e può essere appropriato sospendere temporaneamente il trattamento con atorvastatina.

## 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 {NOME COMMERCIALE} 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 significativi, 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 atorvastatina 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.

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

Co-somministrazione di medicinali e dosaggio	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Variazioni AUC <sup>&amp;</sup>	Raccomandazioni cliniche <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 giorni (14 – 21 giorni)	40 mg giorno 1, 10 mg giorno 20	↑ 9,4 volte	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
Ciclosporina 5,2 mg/kg/giorno, dose stabile	10 mg OD per 28 giorni	↑ 8,7 volte	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	20 mg OD per 4 giorni	↑ 5,9 volte	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 20 mg, si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti
Claritromicina 500 mg BID, 9 giorni	80 mg OD per 8 giorni	↑ 4,4 volte	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID da 5-7 giorni, aumenti fino a 400 mg BID all'8 giorno), 5-18 giorni, 30 min dopo la dose di atorvastatina	40 mg OD per 4 giorni	↑ 3,9 volte	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 days	10 mg OD per 4 giorni	↑ 3,3 volte	
Itraconazole 200 mg OD, 4 days	40 mg SD	↑ 3,3 volte	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 4 giorni	↑ 2,5 volte	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 4 giorni	↑ 2,3 volte	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 28 giorni	↑ 1,7 volte ^	Nessuna raccomandazione specifica
Succo di pompelmo, 240 mL OD *	40 mg, SD	↑ 37%	L'assunzione concomitante di grandi quantità di succo di pompelmo e atorvastatina non è raccomandato.
Diltiazem 240 mg OD, 28 giorni	40 mg, SD	↑ 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	↑ 33%^	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti
Amlodipina 10 mg, dose singola	80 mg, SD	↑ 18%	Nessuna raccomandazione specifica

Cimetidine 300 mg QID, 2 settimane	10 mg OD per 4 settimane	↓ meno di 1%^	Nessuna raccomandazione specifica
Sospensioni antiacide di magnesio e idrossido di alluminio, 30 mL QID, 2 settimane	10 mg OD per 4 settimane	↓ 35%^	Nessuna raccomandazione specifica
Efavirenz 600 mg OD, 14 giorni	10 mg per 3 giorni	↓ 41%	Nessuna raccomandazione specifica
Rifampicina 600 mg OD, 7 giorni (co-somministrazione)	40 mg SD	↑ 30%	Se la co-somministrazione non può essere evitata, si raccomanda la somministrazione concomitante di atorvastatina con rifampicina e il monitoraggio clinico.
Rifampin 600 mg OD, 5 giorni (dosi separate)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	40mg SD	↑ 35%	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti
Fenofibrato 160 mg OD, 7 giorni	40mg SD	↑ 3%	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti

& Dati di variazione espresso in x-volte rappresentano una semplice ratio tra co-somministrazione e atorvastatina da sola (es., 1-volta = nessuna variazione). Dati di variazione come % rappresentano la % di differenza relativa a atorvastatina da sola (es., 0% = nessuna variazione).

# 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 metabolita ortoidrossido attivo. Grandi quantità di succo di pompelmo (oltre 1,2 l al giorno per 5 giorni) aumenta l'AUC di atorvastatina di 2,5 volte e l'AUC attivo (atorvastatina e metaboliti).

^ attività equivalente di atorvastatina totale

Aumento è indicato con “↑”, diminuzione con “↓”

OD = una volta al giorno; SD = dose singola; BID = due 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)	Variazioni AUC <sup>&amp;</sup>	Raccomandazioni cliniche
80 mg OD per 10 giorni	Digossina 0,25 mg OD, 20 giorni	↑ 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	↑ 28% ↑ 19%	Nessuna raccomandazione specifica
80 mg OD per 15 giorni	* Fenazone, 600 mg SD	↑ 3%	Nessuna raccomandazione specifica

& Dati delle variazioni in % rappresentano la differenza % relativa a atorvastatina da sola (i.e., 0% = nessuna variazione)

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

Aumento è indicato con “↑”, diminuzione con “↓”

OD = una volta al giorno; SD = dose singola

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

##### Pazienti in età fertile

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

##### Gravidanza

{NOME COMMERCIALE} 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, {NOME COMMERCIALE} non deve essere usato nelle donne in gravidanza o che stanno provando a restare incinta o che sospettano di essere incinta. Il trattamento con {NOME COMMERCIALE} 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 {NOME COMMERCIALE} 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**

{NOME COMMERCIALE} 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.

Nella tabella seguente è illustrato il profilo di sicurezza di {NOME COMMERCIALE}, basato sui dati provenienti dagli studi clinici e dalla considerevole esperienza post-marketing.

Le frequenze stimate degli eventi si basano sulla seguente convenzione: comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $\leq 1/10.000$ ).

#### 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.

#### Patologie dell'occhio:

Non comune: visione offuscata

Raro: disturbi della vista

#### 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, eruzioni bollose (inclusi eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e epidermolisi necrotica 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, tendinopatia complicata talvolta da rottura

#### 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 creatininfosfochinasi

Non comune: test delle urine positivo ai leucociti

Come con altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, in pazienti trattati con {NOME COMMERCIALE} 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 {NOME COMMERCIALE}. Questi aumenti sono risultati dose-dipendenti e reversibili in tutti i pazienti.

Negli studi clinici sono stati osservati livelli elevati di creatininfosfochinasi (CPK) oltre 3 volte il limite normale superiore nel 2,5% dei pazienti trattati con {NOME COMMERCIALE}, in modo simile ad altri inibitori della HMG-CoA riduttasi. Nello 0,4% dei pazienti trattati con {NOME COMMERCIALE} 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, soprattutto nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)

## 4.9 Sovradosaggio

Non è disponibile un trattamento specifico per il sovradosaggio di {NOME COMMERCIALE}. In caso di sovradosaggio, effettuare un trattamento sintomatico e istituire misure di supporto secondo necessità. Si devono eseguire test di funzionalità epatica e devono essere monitorati i livelli sierici di CPK. 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.

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).

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.

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 stato di circa il 20%. L'atorvastatina era stata somministrata a dosi fino a 80mg/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 ± 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 Rischio Assoluto <sup>1</sup> (%)	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

<sup>1</sup>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 Rischio Assoluto <sup>1</sup> (%)	p
Eventi cardiovascolari maggiori [IMA 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 acuto fatale e non-fatale, IM silente)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Icusi (fatale e non-fatale)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup>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 casue 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). E' 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.

## 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.

### Metabolismo

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.

### Escrezione

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.

### Popolazioni particolari

*Pazienti 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.

*Pazienti pediatrici:* Dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica non sono disponibili.

*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 SLO1B1:* L'assorbimento epatico di tutti gli inibitori dell' HMG-CoA riduttasi, inclusa l'atorvastatina, coinvolgono il trasportatore OATP1B1. Nei pazienti con polimorfismo SLO1B1 c'è il

rischio di aumento nell'esposizione di atorvastatina che può condurre a un aumento del rischio di rhabdomiolisi (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 AUC<sub>0-24h</sub> 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 dimostrato teratogenico, 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**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.6 Precauzioni per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

[Completare con i dati nazionali]

**9. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

[Completare con i dati nazionali]

**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

## **ETICHETTE**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

### **ASTUCCIO ETICHETTA DELLA CONFEZIONE OSPEDALIERA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

LIPITOR e nomi associati (vedere Allegato I) 10 mg compresse rivestite con film  
LIPITOR e nomi associati (vedere Allegato I) 20 mg compresse rivestite con film  
LIPITOR e nomi associati (vedere Allegato I) 40 mg compresse rivestite con film  
LIPITOR e nomi associati (vedere Allegato I) 80 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Atorvastatina

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

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

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

[Completare con i dati nazionali]

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

[Completare con i dati nazionali]

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

[Completare con i dati nazionali]

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

[Completare con i dati nazionali]

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

[Completare con i dati nazionali]

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

[Completare con i dati nazionali]

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL BLISTER**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

LIPITOR e nomi associati (vedere Allegato I) 10 mg compresse rivestite con film  
LIPITOR e nomi associati (vedere Allegato I) 20 mg compresse rivestite con film  
LIPITOR e nomi associati (vedere Allegato I) 40 mg compresse rivestite con film  
LIPITOR e nomi associati (vedere Allegato I) 80 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Atorvastatina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]  
{Nome}

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

{Per i blister da 7 compresse – per ogni compressa può essere stampata sul retro del blister l'abbreviazione dei giorni della settimana ad es. LUN, MAR, MER, GIO, VEN, SAB, DOM}

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

LIPITOR e nomi associati (vedere Allegato I) 10 mg compresse rivestite con film  
LIPITOR e nomi associati (vedere Allegato I) 20 mg compresse rivestite con film  
LIPITOR e nomi associati (vedere Allegato I) 40 mg compresse rivestite con film  
LIPITOR e nomi associati (vedere Allegato I) 80 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Atorvastatina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

[Completare con i dati nazionali]

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

[Completare con i dati nazionali]

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

[Completare con i dati nazionali]

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

[Completare con i dati nazionali]

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

[Completare con i dati nazionali]

**MODIFICHE DA INCLUDERE NELLE SEZIONI PERTINENTI DEL FOGLIO  
ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

**LIPITOR e nomi associati (Vedere Allegato I) 10 mg compresse rivestite con film**  
**LIPITOR e nomi associati (Vedere Allegato I) 20 mg compresse rivestite con film**  
**LIPITOR e nomi associati (Vedere Allegato I) 40 mg compresse rivestite con film**  
**LIPITOR e nomi associati (Vedere Allegato I) 80 mg compresse rivestite con film**

[Vedere Allegato I - [Completare con i dati nazionali]

Atorvastatina

### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è {NOME COMMERCIALE} e a che cosa serve
2. Prima di prendere {NOME COMMERCIALE}
3. Come prendere {NOME COMMERCIALE}
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare {NOME COMMERCIALE}
6. Altre informazioni

### **1. CHE COS'È {NOME COMMERCIALE} E A CHE COSA SERVE**

{NOME COMMERCIALE} appartiene alla classe di medicinali denominati statine, che regolano i livelli di lipidi (grassi).

{NOME COMMERCIALE} viene utilizzato per ridurre i livelli di lipidi nel sangue, noti come colesterolo e trigliceridi, quando una dieta a basso contenuto di grassi e modifiche negli stili di vita non hanno avuto successo. Se è a rischio elevato di malattie cardiovascolari, {NOME COMMERCIALE} può anche essere impiegato per ridurre questo rischio, anche se i livelli di colesterolo sono normali. Durante il trattamento deve proseguire una dieta standard per ridurre il colesterolo.

### **2. PRIMA DI PRENDERE XARATOR**

Non prenda {NOME COMMERCIALE}

- se è ipersensibile (allergico) all'atorvastatina, o a medicinali simili utilizzati per ridurre i livelli di lipidi nel sangue, oppure ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale – vedere Sezione 6 per i dettagli.
- se ha o se ha avuto una malattia che interessa il fegato
- se i risultati dei test di funzionalità epatica hanno evidenziato valori inspiegabilmente alterati
- se è una donna in età fertile e non utilizza un metodo affidabile di contraccezione
- se è incinta o sta pianificando una gravidanza
- se sta allattando

**Faccia particolare attenzione con {NOME COMMERCIALE}**

Di seguito sono elencate le ragioni per le quali {NOME COMMERCIALE} può non essere adatto per lei:

- se ha avuto un precedente ictus con emorragia cerebrale o se ha poche riserve di liquidi nel cervello

- a causa di precedenti ictus
- se ha problemi ai reni
- se ha una ghiandola tiroidea poco funzionante (ipotiroidismo)
- se ha avuto dolori muscolari ripetuti o inspiegabili, una storia personale o familiare di problemi muscolari
- se ha avuto precedenti problemi muscolari durante il trattamento con altri medicinali ipolipemizzanti (per es. altri medicinali della classe delle statine o dei fibrati)
- se consuma regolarmente notevoli quantità di alcol
- se ha una storia di malattia epatica
- se ha più di 70 anni

**Verifichi con il suo medico o con il farmacista prima di prendere {NOME COMMERCIALE}**

- Se soffre di insufficienza respiratoria grave

Se una qualsiasi di queste condizioni è valida nel suo caso, il medico dovrà effettuare un esame del sangue prima ed eventualmente durante il trattamento con {NOME COMMERCIALE} per prevedere il rischio di effetti indesiderati di tipo muscolare. E' noto che il rischio di effetti indesiderati di tipo muscolare (ad esempio rabdiomiolisi) aumenta quando alcuni medicinali vengono assunti contemporaneamente (vedere Sezione 2 "Assunzione di {NOME COMMERCIALE} con altri medicinali")

**Assunzione di {NOME COMMERCIALE} con altri medicinali**

Alcuni medicinali possono alterare l'effetto di {NOME COMMERCIALE} oppure l'effetto di questi medicinali può essere modificato da {NOME COMMERCIALE}. Questo tipo di interazione può ridurre l'effetto di uno o entrambi i medicinali. In alternativa, può aumentare il rischio o la gravità degli effetti indesiderati inclusa una condizione di logoramento dei muscoli nota come rabdiomiolisi, descritta nella Sezione 4:

- Medicinali utilizzati per modificare il modo in cui funziona il sistema immunitario, per es. ciclosporina
- Alcuni antibiotici o antifungini, per es. eritromicina, claritromicina, telitromicina, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, fluconazolo, posaconazolo, rifampicina, acido fusidico
- Altri medicinali utilizzati per regolare i livelli di lipidi, per es. gemfibrozil, altri fibrati, colestipolo
- Alcuni calcioantagonisti utilizzati per l'angina o per la pressione alta, per es. amlodipina, diltiazem; medicinali per regolare il ritmo cardiaco, per es. diossina, verapamil, amiodarone
- Inibitori delle proteasi utilizzati per il trattamento dell'HIV, es. ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, ecc.
- Altri medicinali che notoriamente interagiscono con {NOME COMMERCIALE} includono l'ezetimibe (che abbassa il colesterolo), il warfarin (riduce la formazione di coaguli nel sangue), i contraccettivi orali, stiripentolo (un anticonvulsivante per l'epilessia), cimetidina (usato per mal di stomaco e ulcera peptica), fenazone (antidolorifico) e gli antiacidi (prodotti contro l'indigestione contenenti alluminio e magnesio)
- Medicinali non soggetti a prescrizione medica: l'Erba di S. Giovanni.

Informi sempre il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica, perché possono interagire con {NOME COMMERCIALE}.

**Assunzione di {NOME COMMERCIALE} con cibi e bevande**

Vedere Sezione 3 per le istruzioni su come prendere {NOME COMMERCIALE}. Tenga presente a quanto segue:

*Succo di pompelmo*

Non deve bere più di uno o due piccoli bicchieri al giorno di succo di pompelmo perché quantità elevate di succo di pompelmo possono alterare gli effetti di {NOME COMMERCIALE}

### *Alcol*

Eviti di bere quantità troppo elevate di alcol quando assume questo medicinale. Per ulteriori dettagli consultare la Sezione 2. “Faccia particolare attenzione con {NOME COMMERCIALE}”.

### **Gravidanza e allattamento**

Non assuma {NOME COMMERCIALE} se è incinta o se sta pianificando una gravidanza.

Non assuma {NOME COMMERCIALE} se pensa di poter restare incinta a meno che non usi un metodo di contraccezione efficace.

Non assuma {NOME COMMERCIALE} se sta allattando.

La sicurezza di {NOME COMMERCIALE} durante la gravidanza e l'allattamento non è stata ancora dimostrata.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Di solito questo farmaco non influisce sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tuttavia non guidi se questo medicinale altera la sua capacità di guidare. Non usi strumenti o macchinari se la sua capacità di utilizzarli è alterata da questo medicinale.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di {NOME COMMERCIALE}**

Se il suo medico le ha detto che è intollerante ad alcuni tipi di zucchero, contatti il medico prima di assumere questo medicinale.

## **3. COME PRENDERE {NOME COMMERCIALE}**

Prima di iniziare il trattamento, il medico le prescriverà una dieta a basso contenuto di colesterolo e lei dovrà seguire la dieta anche nel corso della terapia con {NOME COMMERCIALE}.

La dose abituale iniziale di {NOME COMMERCIALE} è 10 mg una volta al giorno. Se necessario, questa dose può essere aumentata dal medico fino al raggiungimento della dose di cui ha bisogno. Il medico adatterà il dosaggio ad intervalli di 4 o più settimane. La dose massima di {NOME COMMERCIALE} è 80 mg una volta al giorno.

Le compresse di {NOME COMMERCIALE} devono essere deglutite intere con dell'acqua e possono essere assunte in qualsiasi momento della giornata, con o senza cibo. Cerchi tuttavia di prendere le compresse ogni giorno alla stessa ora.

Prenda sempre {NOME COMMERCIALE} seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se non è sicuro consulti il medico o il farmacista.

**La durata del trattamento con {NOME COMMERCIALE} viene stabilita dal medico.**

Se ha l'impressione che l'effetto di {NOME COMMERCIALE} è troppo forte o troppo debole si rivolga al medico.

### **Se prende più {NOME COMMERCIALE} di quanto deve**

Se incidentalmente prende troppe compresse di {NOME COMMERCIALE} (un numero superiore alla dose abituale), contatti il medico o l'ospedale più vicino per avere un consiglio in merito.

### **Se dimentica di prendere {NOME COMMERCIALE}**

Se dimentica di prendere una dose, prenda la dose successiva all'ora giusta.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

### **Se interrompe il trattamento con {NOME COMMERCIALE}**

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, {NOME COMMERCIALE} può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Se dovesse manifestare uno dei seguenti effetti indesiderati gravi, smetta di assumere le sue compresse e informi immediatamente il suo medico oppure si rechi al più vicino pronto soccorso ospedaliero.**

Effetti indesiderati rari: presenti in 1–10 pazienti su 10.000:

- Reazione allergica grave che determina gonfiore di viso, lingua e trachea che possono causare una notevole difficoltà nel respirare.
- Condizione seria associata a grave desquamazione e gonfiore della pelle, vesciche della pelle, bocca, occhi, genitali e febbre. Eruzione cutanea con macchie rossastre, localizzate
- specialmente sui palmi delle mani o sulle piante dei piedi, che potrebbero diventare vesciche;
- Se manifesta debolezza muscolare, dolenzia o dolore e in particolare se allo stesso tempo non si sente bene ed ha la febbre alta, ciò può essere causato da un deterioramento anormale dei muscoli potenzialmente fatale e può portare a problemi renali .

Effetti indesiderati molto rari: presenti in meno di 1 paziente su 10.000:

- Se manifesta un sanguinamento imprevisto o insolito oppure dei lividi, ciò può suggerire un disturbo epatico. Deve rivolgersi al medico il più presto possibile.

**Altri effetti indesiderati che possono verificarsi con {NOME COMMERCIALE}**

Effetti indesiderati comuni (1-10 pazienti su 100) includono:

- Infiammazione delle vie aeree nasali, dolore alla gola, sanguinamento del naso,
- Reazioni allergiche
- Aumento della glicemia (se ha il diabete deve continuare a monitorare attentamente i livelli di zucchero nel sangue ), aumento della creatinina chinasi nel sangue
- Mal di testa
- Nausea, stipsi, flatulenza, indigestione, diarrea,
- dolore alle articolazioni, dolore muscolare e mal di schiena,
- Alterazione degli esami di laboratorio per la funzionalità epatica

Effetti indesiderati non comuni (1-10 pazienti su 1000) includono:

- Anoressia (perdita dell'appetito), aumento del peso corporeo, diminuzione dei livelli di zucchero nel sangue (se ha il diabete deve continuare a monitorare attentamente i livelli di zucchero nel sangue )
- Incubi, insonnia,
- Capogiri, ridotta sensibilità o formicolio alle dita delle mani e dei piedi, ridotta sensibilità al dolore o al tatto, alterazione del gusto, perdita della memoria,
- Offuscamento della vista,
- Ronzio alle orecchie e/o nella testa
- Vomito, eruttazione, dolore addominale, pancreatite (infiammazione del pancreas con dolore allo stomaco)
- Epatite (infiammazione del fegato)
- Rash, rash cutaneo e prurito, orticaria, perdita di capelli
- Dolore al collo, affaticamento muscolare

- Affaticamento, malessere, debolezza, dolore toracico, gonfiore specialmente alle caviglie (edema), aumento della temperatura corporea
- test delle urine positivo ai leucociti

Effetti indesiderati rari (1-10 pazienti su 10.000) includono:

- disturbi alla vista
- sanguinamento o ematoma inattesi
- ittero (giallo della pelle e del bianco degli occhi)
- danneggiamento dei tendini

Effetti indesiderati molto rari presenti in meno di 1 paziente su 10.000 includono:

- reazione allergica – i sintomi possono includere improvviso ansimare e dolore al torace o senso di costrizione al petto, gonfiore delle palpebre, viso, labbra, bocca, lingua o gola, difficoltà nel respirare, collasso
- perdita dell'udito
- ginecomastia (ingrossamento del seno negli uomini e nelle donne).

Possibili effetti indesiderati riportati con alcune statine (farmaci dello stesso tipo):

- difficoltà sessuali
- depressione
- difficoltà di respirazione inclusa tosse persistente e/o respiro affannoso o febbre

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

## 5. COME CONSERVARE {NOME COMMERCIALE}

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Non usi {NOME COMMERCIALE}

dopo la data di scadenza (Scad.) che è riportata sull'etichetta o sull'astuccio. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

**Cosa contiene** {NOME COMMERCIALE}

Il principio attivo di {NOME COMMERCIALE}

è l'atorvastatina.

Ogni compressa contiene 10 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcio triidrato)

Ogni compressa contiene 20 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcio triidrato)

Ogni compressa contiene 40 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcio triidrato)

Ogni compressa contiene 80 mg di atorvastatina (come atorvastatina calcio triidrato)

Gli eccipienti di {NOME COMMERCIALE} sono: [Completare con i dati nazionali]

**Descrizione dell'aspetto di XARATOR e contenuto della confezione**

[Completare con I dati nazionali]

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

[Vedere Allegato I – Completare con I dati nazionali]

**Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:**

Austria, Bulgaria, Repubblica ceca, Estonia, Germania, Ungheria, Italy, Latvia, Lituania, Polonia, Romania, Slovacchia, Slovenia	Sortis
Belgio, Cipro, Finlandia, Grecia, Irlanda, Lussemburgo, Malta, Paesi Bassi, Norvegia, Svezia, UK	Lipitor
Denimarca Grecia, Islanda, Portogallo, Spagna	Zarator
Finlandia	Orbeos
Francia	Tahor
Germania	Atorvastatin Pfizer, Liprimar
Grecia	Edovin
Ungheria	Obradon
Italia	Torvast, Totalip, Xarator
Portogallo	Atorvastatina Parke-Davis, Texzor
Spagna	Cardyl, Atorvastatina Nostrum, Atorvastatina Pharmacia, Prevencor

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}**

[Completare con i dati nazionali]