

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEI DOSAGGI, DELLA VIA DI
SOMMINISTRAZIONE, DEI RICHIEDENTI, DEI TITOLARI DELL' AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

Stato Membro	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome di Fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	10mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	20mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	40mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	80mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Belgio	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Belgio	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Belgio	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Belgio	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Danimarca	Pfizer ApS	Zarator	10mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Danimarca	Pfizer ApS	Zarator	20mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Danimarca	Pfizer ApS	Zarator	40mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Danimarca	Pfizer ApS	Zarator	80mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Finlandia	Pfizer Oy	Lipitor	10mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Finlandia	Pfizer Oy	Lipitor	20mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Finlandia	Pfizer Oy	Lipitor	40mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Finlandia	Pfizer Oy	Lipitor	80mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	10mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	20mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	40mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	80mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Grecia	Pfizer Hellas AE	Lipitor	10mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Grecia	Pfizer Hellas AE	Lipitor	20mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

Stato Membro	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome di Fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Grecia	Pfizer Hellas AE	Lipitor	40mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Grecia	Pfizer Hellas AE	Lipitor	80mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	10mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	20mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	40mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	80mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Lussemburgo	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Lussemburgo	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Lussemburgo	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Lussemburgo	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Paesi Bassi	Pfizer bv	Lipitor	10mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Paesi Bassi	Pfizer bv	Lipitor	20mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Paesi Bassi	Pfizer bv	Lipitor	40mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Paesi Bassi	Pfizer bv	Lipitor	80mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Portogallo	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	10mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Portogallo	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	20mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Portogallo	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	40mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Portogallo	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	80mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	10mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	20mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	40mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	80mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

Stato Membro	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome di Fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Svezia	Pfizer AB	Lipitor	10mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Svezia	Pfizer AB	Lipitor	20mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Svezia	Pfizer AB	Lipitor	40mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Svezia	Pfizer AB	Lipitor	80mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DELL'ATORVASTATINA (Sortis e denominazioni associate – cfr. allegato I)

Sortis e denominazioni associate contengono atorvastatina, un noto inibitore dell'HMG-CoA reduttasi (statina) registrato nell'UE dal 1996 tramite la procedura di mutuo riconoscimento e le procedure a livello nazionale. Le indicazioni attualmente approvate per l'atorvastatina sono:

- in aggiunta alla dieta, per la riduzione di livelli elevati di colesterolo totale, colesterolo LDL, apolipoproteina B e trigliceridi in pazienti con ipercolesterolemia primaria (inclusa l'ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote) o iperlipidemia combinata (mista), corrispondenti rispettivamente ai tipi IIa e IIb della classificazione di Fredrickson, in caso di risposta inadeguata alla dieta e ad altri trattamenti non farmacologici;
- per la riduzione del colesterolo totale e del colesterolo LDL nei pazienti con ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio LDL aferesi) o quando tali trattamenti non siano disponibili.

Informazioni generali sulla modifica di tipo II attraverso la procedura di mutuo riconoscimento

Nel fascicolo originario sulla modifica di tipo II presentato con procedura di mutuo riconoscimento, il richiedente propone la seguente indicazione:

“Prevenzione di eventi cardiovascolari nei pazienti con fattori di rischio multipli (ad esempio pazienti diabetici di tipo 2 con un fattore di rischio e pazienti ipertesi con tre fattori di rischio) con colesterolemia normale o elevata ma senza una cardiopatia coronarica (CHD) clinicamente evidente”.

Tale formulazione si basa sui risultati di due studi randomizzati controllati condotti sull'atorvastatina 10 mg per la prevenzione primaria della malattia cardiovascolare (CVD). Lo studio ASCOT-LLA ha riguardato 10 000 pazienti di età compresa tra 40 e 79 anni con colesterolemia da normale a moderatamente elevata, senza precedenti di infarto miocardico o trattamento per angina ma con ipertensione e almeno 3 altri fattori di rischio cardiovascolare, per valutare gli effetti dell'atorvastatina sulle cardiopatie coronariche fatali e non fatali. L'atorvastatina ha prodotto una significativa diminuzione della frequenza di eventi coronarici e cardiovascolari, ictus e procedure di rivascularizzazione sull'intera coorte dello studio. Tuttavia, nell'analisi dei sottogruppi eseguita per sesso (81% uomini, 19% donne), è emerso un effetto benefico dell'atorvastatina negli uomini ma non nelle donne; inoltre, la mortalità totale e la mortalità cardiovascolare sono risultate numericamente maggiori (ancorché in misura non significativa) tra le donne. Lo studio CARDS ha riguardato 2 838 pazienti di età compresa tra 40 e 75 anni con colesterolemia da normale a moderatamente elevata, diabete di tipo 2 e un altro fattore di rischio cardiovascolare, senza cardiopatia coronarica clinicamente evidente. Lo studio ha evidenziato da parte dell'atorvastatina una significativa riduzione della frequenza di eventi cardiovascolari importanti, di infarto miocardico acuto e infarto miocardico silente fatali e non fatali nonché della frequenza degli ictus.

Nella relazione sulla valutazione finale del 1° novembre 2005, l'indicazione proposta dallo Stato membro di riferimento, e sulla quale ha convenuto il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, recita:

“Prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete di tipo 2 e un ulteriore fattore di rischio con colesterolemia da normale a moderatamente elevata, senza cardiopatia coronarica clinicamente evidente”

in tal modo limitando l'indicazione alla popolazione oggetto dello studio CARDS e relegando i risultati dello studio ASCOT-LLA in una descrizione contenuta nella sezione 5.1 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) in quanto non era stata dimostrata l'efficacia sul sottogruppo femminile.

Al termine della procedura di mutuo riconoscimento è emersa una diversa valutazione tra gli Stati membri in merito alla dicitura dell'indicazione proposta che dovrebbe rispecchiare in modo adeguato i

dati degli studi ASCOT-LLA e CARDS, tale cioè da escludere di fatto il trattamento per i pazienti non diabetici. Il 1° dicembre 2005 la Spagna ha presentato al CHMP un deferimento per arbitrato. Durante la seduta plenaria di dicembre, il CHMP ha adottato un elenco di domande incentrato sui seguenti punti:

1. In quale modo l'RCP possa rispecchiare in modo adeguato l'assenza di effetti significativi a favore dell'atorvastatina rispetto all'endpoint primario composito e a vari endpoint secondari per il sottogruppo femminile.
2. Se si debba escludere dall'indicazione proposta la popolazione target dello studio ASCOT-LLA, precludendo in tal modo il trattamento ai pazienti non diabetici con alto rischio cardiovascolare.
3. Se l'effetto cardioprotettivo dell'atorvastatina sia maggiore quando viene usata in associazione a specifiche terapie antipertensive e se ciò vada indicato nell'RCP.
4. In quale misura l'indicazione terapeutica richiesta sia applicabile a dosi di atorvastatina diverse da quella testata negli studi CARDS e ASCOT-LLA.
5. Una rassegna delle indicazioni approvate per l'atorvastatina in base agli studi ASCOT-LLA e CARDS in tutta l'UE.

Valutazione dell'efficacia clinica

L'aspetto principale affrontato dal CHMP è costituito dai risultati dello studio ASCOT-LLA, in primo luogo la mancanza di benefici certi e le tendenze negative in termini di mortalità riscontrate nel sottogruppo femminile e, in secondo luogo, l'impatto dell'interazione osservata tra amlodipina (antipertensivo) e atorvastatina sugli esiti principali dello studio per alcuni sottogruppi. L'atorvastatina ha prodotto una significativa diminuzione della frequenza di eventi coronarici e cardiovascolari, di ictus e di procedure di rivascolarizzazione per tutta la coorte dello studio, ma non è stato possibile determinare l'esistenza di un beneficio per il sottogruppo femminile; inoltre la mortalità totale e la mortalità cardiovascolare sono risultate numericamente superiori (anche se non in misura significativa) nelle donne. Per collocare i risultati dello studio ASCOT-LLA in una prospettiva più ampia e a ulteriore sostegno della sicurezza e dei benefici dell'atorvastatina nella prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari indipendentemente dal sesso, il richiedente ha presentato i) un breve esame dei dati di altri studi clinici sulla statina riferiti al sesso, ii) la posizione corrente delle associazioni scientifiche sulla gestione raccomandata della malattia cardiovascolare nelle donne, iii) i risultati principali suddivisi in base al sesso degli studi ASCOT-LLA e CARDS, che mostrano analogie tra gli studi, e iv) un richiamo alla normativa e alle limitazioni a livello scientifico attuali per l'interpretazione dei risultati delle analisi dei sottogruppi.

Il richiedente ha presentato argomenti sostenendo che i risultati dello studio ASCOT-LLA che si riferiscono alle donne e che si basano sulle analisi per sottogruppo sono con molta probabilità risultati casuali e quindi, dal punto di vista scientifico, non sufficientemente solidi da costituire la base per una misura di regolamentazione. Il richiedente ha inoltre fornito argomenti adeguati e oggettivi contro un'eventuale limitazione che escluda le donne dall'indicazione proposta stanti le conoscenze attuali sugli effetti benefici della terapia con statine in generale e anche nelle donne, presentando anche i risultati di studi di sperimentazione, linee guida e raccomandazioni valide a livello internazionale.

Il motivo di preoccupazione principale si riferisce al "rischio di malattia cardiovascolare". È evidente che il beneficio in termini assoluti corretto per età della prevenzione primaria della malattia cardiovascolare è molto inferiore per le donne rispetto agli uomini, in quanto a parità di età le donne hanno un rischio minore di malattia cardiovascolare. Per poter ottenere dall'atorvastatina la stessa efficacia assoluta in entrambi i sessi, è necessario quindi trattare donne aventi lo stesso rischio assoluto degli uomini, ovvero donne con ulteriori fattori di rischio come età superiore, menopausa ecc. Il medico dovrà tenere presente che la decisione se usare o meno il trattamento sulle donne non dovrà basarsi solo sulle linee guida per il trattamento clinico ma anche sulla determinazione del rischio cardiovascolare assoluto considerando sesso, età, fumatrice/non fumatrice, pressione del sangue,

colesterolo ecc. (ad esempio in base ai modelli Score e Framingham). Il CHMP conviene quindi che l'esclusione delle donne dall'indicazione farebbe venir meno la possibilità di trattamento con atorvastatina per un sottogruppo importante della popolazione qualora il rischio cardiovascolare ne consigliasse l'uso e ritiene che i risultati di cui sopra dello studio ASCOT-LLA riferiti al sottogruppo femminile debbano essere ripresi nella sezione 5.1 dell'RCP.

Per quanto riguarda l'interazione osservata tra atorvastatina e amlodipina, l'insieme dei dati valutati indica che è di dubbia rilevanza clinica, sempre ammesso che esista, e che quindi non giustifica misure di regolamentazione sulla prescrizione. Ciononostante il CHMP ha ritenuto che fosse il caso di indicare tale risultato e inserire la seguente dichiarazione nel paragrafo che riassume i risultati dello studio ASCOT-LLA, nella sezione 5.1 dell'RCP.

L'applicabilità dei risultati dello studio anche ad altri dosaggi di atorvastatina è stato oggetto di una discussione di secondaria importanza. Il CHMP conviene che non vi sono motivi per ritenere che dosi maggiori possano avere un effetto minore rispetto alla dose di 10 mg contenuta nell'indicazione approvata, indipendentemente dai livelli individuali target di colesterolo e dal profilo di sicurezza potenzialmente diverso a dosaggi superiori. Il punto più appropriato in cui indicare le dosi raccomandate è la sezione 4.2 dell'RCP e non la 4.1; sono state quindi aggiunte le opportune dosi raccomandate.

Infine si è discusso molto sulla dicitura dell'indicazione più rispondente ai risultati degli studi esaminati. Pur concordando con l'istanza del richiedente di non escludere le donne e i pazienti non diabetici dall'indicazione, il CHMP considera troppo ampia l'indicazione richiesta, che si basa sulle popolazioni di pazienti considerate negli studi ASCOT-LLA e CARDS. Va ricordato che molti pazienti erano a basso rischio, in particolare le donne considerate nello studio ASCOT-LLA. I risultati dello studio mostrano che, per alcuni sottogruppi a basso rischio parte di questi studi che corrispondono a popolazioni di grandi dimensioni, il trattamento non è probabilmente giustificato in base alle conoscenze attuali, per cui l'approvazione di un'indicazione così formulata significherebbe il trattamento di un gran numero di pazienti che non traggono vantaggi da una terapia ipolipemizzante. Per questo motivo il CHMP preferisce una limitazione dell'indicazione ai pazienti con rischio elevato di primo evento cardiovascolare, il che obbliga chi prescrive il trattamento a una valutazione individualizzata del rischio piuttosto che basare tale decisione su un algoritmo.

Alla luce di quanto detto sopra il CHMP conclude che l'indicazione per l'atorvastatina “*Prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti ritenuti a rischio elevato di primo evento cardiovascolare, in aggiunta alle misure correttive degli altri fattori di rischio*” rispecchi in modo adeguato i dati a disposizione.

Conclusioni generali sul rapporto rischi/benefici

Durante la riunione del 20-23 marzo 2006 il CHMP ha valutato i dati sull'efficacia presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, concludendo che è stato dimostrato che l'atorvastatina, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio, è efficace nella prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti ritenuti ad alto rischio di primo evento cardiovascolare.

Il CHMP ha raccomandato che fosse concessa la modifica di tipo II al fine di estendere l'indicazione.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Considerato che,

- il CHMP ha esaminato il deferimento presentato ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 12, del regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione per l'atorvastatina (Sortis e denominazioni associate – cfr. allegato I);
- il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inserito nell'RCP il testo proposto dal CHMP, vale a dire:

- Si propone di aggiungere la seguente indicazione nella sezione 4.1:
Prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti ritenuti a rischio elevato di primo evento cardiovascolare (cfr. sezione 5.1.) in aggiunta alle misure correttive degli altri fattori di rischio.
- La posologia indicata nella sezione 4.2 deve essere così aggiornata:
Negli studi sulla prevenzione primaria la dose era di 10 mg/die. Potrebbero essere necessarie dosi superiori per ottenere i livelli di colesterolo (LDL) in base alle linee guida attuali.
- La sezione 5.1 è stata così aggiornata allo scopo di comprendere i risultati degli studi ASCOT-LLA e CARDS:

Prevenzione della malattia cardiovascolare

Gli effetti dell'atorvastatina sulla cardiopatia coronarica fatale e non fatale sono stati valutati nello studio ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm), uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo. I pazienti arruolati avevano le seguenti caratteristiche: ipertesi, età compresa tra 40 e 79 anni, senza infarto miocardico o trattamento per angina pregressi, colesterolemia totale $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). In tutti i pazienti erano presenti almeno 3 dei fattori di rischio cardiovascolare predefiniti: maschio, età ≥ 55 anni, fumatore, diabetico, caso di cardiopatia coronarica entro il primo grado di parentela, C-totale:C-HDL >6 , malattia vascolare periferica, ipertrofia ventricolare sinistra, precedente episodio cerebrovascolare, anomalie specifiche dell'ECG, proteinuria/albuminuria. Non tutti i pazienti arruolati erano ritenuti ad alto rischio di primo evento cardiovascolare. I pazienti sono stati sottoposti a terapia antipertensiva (regime a base di amlodipina o atenololo) e con, alternativamente, atorvastatina 10 mg/die (n=5168) o placebo (n=5137).

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

Evento	Riduzione del rischio relativo (%)	N. di eventi (Sortis / placebo)	Riduzione del rischio assoluto ¹ (%)	Valore p
CHD fatale + MI non fatale	36%	100 / 154	1,1%	0,0005
Totale eventi cardiovascolari e procedure di rivascolarizzazione	20%	389 / 483	1,9%	0,0008
Totale eventi coronarici	29%	178 / 247	1,4%	0,0006

¹In base alla differenza tra i tassi grezzi di eventi manifestati su un follow-up mediano di 3,3 anni.

CHD = cardiopatia coronarica; MI = infarto miocardico

La mortalità totale e la mortalità cardiovascolare non sono risultate significativamente ridotte (185 eventi contro 212, $p=0,17$ e 74 eventi contro 82, $p=0,51$). Nelle analisi dei sottogruppi eseguite per sesso (81% uomini, 19% donne), un effetto benefico dell'atorvastatina è stato osservato negli uomini mentre non è stato possibile determinarlo nelle donne, forse a causa del basso tasso di eventi occorsi nel sottogruppo femminile. La mortalità totale e la mortalità cardiovascolare sono risultate numericamente superiori nelle donne (rispettivamente 38 contro 30 e 17 contro 12), anche se tale dato non è statisticamente significativo. Si è osservata una significativa interazione con la terapia antipertensiva basale. L'endpoint primario (CHD fatale + MI non fatale) è risultato significativamente ridotto grazie all'atorvastatina nei 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 malattia cardiovascolare fatale e non fatale è stato valutato anche nello studio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato verso placebo, che ha interessato pazienti diabetici di tipo 2, con età compresa tra 40 e 75 anni, senza precedente malattia cardiovascolare e con C-LDL $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) e TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). In tutti i pazienti era presente almeno uno dei seguenti fattori di rischio: ipertensione, fumatore, retinopatia, microalbuminuria o macroalbuminuria. I pazienti sono stati trattati con atorvastatina 10 mg/die (n=1428) o con il placebo (n=1410) per un follow-up mediano di 3,9 anni.

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

Evento	Riduzione del rischio relativo (%)	N. di eventi (Sortis / placebo)	Riduzione del rischio assoluto¹ (%)	Valore p
Evento cardiovascolare importante (AMI acuto, MI silente, morte per CHD acuto, angina instabile, CABG, PTCA, rivascolarizzazione, ictus)	37%	83 / 127	3,2%	0,0010
MI (AMI fatale e non fatale, MI silente)	42%	38 / 64	1,9%	0,0070
Ictus (fatale e non fatale)	48%	21 / 39	1,3%	0,0163

¹In base alla differenza tra i tassi grezzi di manifestazione degli eventi su un follow-up mediano di 3,9 anni.

AMI = infarto miocardico acuto; CABG = bypass aortocoronarico; CHD = cardiopatia coronarica;

MI = infarto miocardico; PTCA = angioplastica transluminale percutanea coronarica.

Non è emersa alcuna differenza negli effetti del trattamento in base al sesso, all'età o alla colesterolemia LDL basale dei pazienti. Si è osservata una tendenza favorevole nel tasso di mortalità (82 decessi nel gruppo trattato con placebo rispetto ai 61 decessi nel gruppo trattato con atorvastatina, p=0,0592).

Si è osservata una riduzione del rischio relativo di morte del 27% (82 decessi nel gruppo trattato con placebo rispetto ai 61 decessi del gruppo trattato con atorvastatina), con significatività statisticamente borderline (p=0,0592).

- non sono stati individuati elementi pregiudizievoli per la sicurezza in riferimento all'estensione dell'indicazione;
- di conseguenza, il CHMP considera positivo il rapporto rischi/benefici per il summenzionato ampliamento dell'indicazione.

Il CHMP ha raccomandato di accordare la variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio; il Riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo relativi all'atorvastatina (Sortis e denominazioni associate – cfr. allegato I) figurano nell'allegato III.

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E
DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]> *[For referral procedures]*
{NOME DI FANTASIA} 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti:

Ogni compressa di {NOME DI FANTASIA} da 10 mg contiene 32,80 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse bianche rivestite con film di forma elissoidale marcate "10" da un lato e "PD 155" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

{NOME DI FANTASIA} 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 DI FANTASIA} 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 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

Il paziente deve essere posto a dieta standard ipolipidica prima di ricevere {NOME DI FANTASIA} e deve continuare la dieta durante il trattamento con {NOME DI FANTASIA}.

Il dosaggio deve essere personalizzato 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 del dosaggio devono essere fatti ad intervalli di 4 settimane o più. La dose massima è 80 mg una volta al giorno.

Ogni dose giornaliera viene somministrata in dose unica e la somministrazione può essere effettuata in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti.

Per i pazienti con malattia coronarica accertata o per altri pazienti ad elevato rischio di eventi ischemici l'obiettivo terapeutico è di raggiungere valori di LDL-C < 3 mmol/l (oppure < 115 mg/dl) e di colesterolo totale < 5 mmol/l (oppure < 190 mg/dl).

Adattato da "Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" in *Atherosclerosis* 140 (1998) 199-270.

Ipercolesterolemia primaria e Iperlipemia mista

La maggioranza dei pazienti è controllata con 10 mg di {NOME DI FANTASIA} 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 {NOME DI FANTASIA} 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

In uno studio per uso compassionevole condotto su 64 pazienti, su 46 pazienti la diagnosi era stata confermata da dati relativi ai recettori per le LDL. In questi 46 pazienti la riduzione percentuale media del colesterolo LDL è stata di circa il 21% quando atorvastatina è stata somministrata a dosi fino a 80 mg/die.

Il dosaggio di atorvastatina in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote è compreso tra 10 e 80 mg/die. In questi pazienti atorvastatina deve essere impiegato in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

Prevenzione della malattia cardiovascolare

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

Dosaggio in pazienti con insufficienza renale

Le alterazioni della funzione renale non influenzano le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina né gli effetti ipolipemizzanti di {NOME DI FANTASIA}; pertanto non è richiesto alcun aggiustamento della posologia.

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 pediatrico deve essere riservato agli specialisti.

L'esperienza in pediatria è limitata ad un piccolo numero di pazienti (età: 4-17 anni) con dislipidemie gravi, come l'ipercolesterolemia familiare omozigote. La dose iniziale raccomandata in questa popolazione è di 10 mg di atorvastatina al giorno. La dose può essere incrementata fino a 80 mg/die, a seconda della risposta e della tollerabilità. Non sono stati valutati i dati di sicurezza sullo sviluppo in questa popolazione.

4.3 Controindicazioni

{NOME DI FANTASIA} 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
- Miopatia
- Gravidanza
- Allattamento
- Donne in età fertile che non usano appropriate misure contraccettive.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Effetti sul fegato

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 la sospensione di {NOME DI FANTASIA} (vedere 4.8).

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

Effetti sulla muscolatura scheletrica

Atorvastatina, come altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, 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), mioglobinememia e mioglobinuria che possono portare alla insufficienza renale.

Prima del trattamento

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

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 il limite normale superiore, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.
- Se i sintomi si risolvono ed 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.

Il rischio di rabdomiolisi aumenta quando atorvastatina viene somministrata insieme ad alcuni farmaci come ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, niacina, gemfibrozil, altri derivati dall'acido fibrico o inibitori delle proteasi dell'HIV (vedere paragrafo 4.5 e 4.8).

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 d'interazione

Il rischio di miopatia durante trattamento con gli inibitori della HMG-CoA reduttasi è aumentato dalla contemporanea somministrazione di ciclosporina, derivati dall'acido fibrico, antibiotici macrolidi, inclusa eritromicina, antimicotici di tipo azolico o niacina; in rare occasioni si è verificata rabdomiolisi con disfunzione renale secondaria a mioglobinuria. Pertanto, dovranno essere valutati attentamente i rischi e i benefici della terapia concomitante (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori del citocromo P450 3A4

Atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4. Alcune interazioni possono verificarsi quando {NOME DI FANTASIA} viene somministrato insieme agli inibitori del citocromo P450 3A4 (ad es. ciclosporina, antibiotici macrolidi, incluse eritromicina e claritromicina, nefazodone, antimicotici di tipo azolico, incluso itraconazolo, e inibitori delle proteasi dell'HIV). Tale somministrazione concomitante può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. Pertanto, si richiede particolare attenzione quando atorvastatina viene usata in associazione a questi medicinali (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori della glicoproteina-P

atorvastatina ed i metaboliti della atorvastatina sono substrati della glicoproteina-P. Gli inibitori della glicoproteina-P (p.es. ciclosporina) possono aumentare la biodisponibilità di atorvastatina.

Eritromicina, claritromicina

La contemporanea somministrazione di atorvastatina 10 mg una volta al giorno ed eritromicina (500 mg QID), o atorvastatina 10 mg una volta al giorno e claritromicina (500 mg BID), noti inibitori del citocromo P450 3A4, si è associata ad aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. La claritromicina ha aumentato la C_{max} e la AUC di atorvastatina rispettivamente del 56% e dell'80%.

Itraconazolo

La contemporanea somministrazione di atorvastatina 40 mg e itraconazolo 200 mg/die ha determinato un aumento pari a 3 volte della AUC di atorvastatina.

Inibitori delle proteasi

La contemporanea somministrazione di atorvastatina e inibitori delle proteasi, noti inibitori del citocromo P450 3A4, è associata ad aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina.

Succo di pompelmo

Contiene uno o più componenti che inibiscono il citocromo P450 3A4 e può causare un incremento dei livelli plasmatici dei medicinali metabolizzati dal citocromo P450 3A4. L'assunzione di una quantità di succo di pompelmo pari a 240 ml ha determinato un aumento della AUC di atorvastatina pari al 37% ed una riduzione della AUC del metabolita attivo orto-idrossilato del 20,4%. Tuttavia, grosse quantità di succo di pompelmo (oltre 1,2 l/die per 5 giorni) hanno comportato un incremento della AUC di atorvastatina pari a 2,5 volte ed un incremento della AUC degli inibitori attivi della HMG-CoA reduttasi (atorvastatina e metaboliti) pari a 1,3 volte. Pertanto, l'assunzione concomitante di notevoli quantità di succo di pompelmo e di atorvastatina è sconsigliata.

Induttori del citocromo P450 3A4

Gli effetti provocati dagli induttori del citocromo P450 3A4 (ad es. rifampicina o fenitoina) su {NOME DI FANTASIA} non sono noti. La possibile interazione con altri substrati di questo isoenzima non è nota, ma dovrebbe essere considerata per altri medicinali con un ristretto indice terapeutico, per esempio, agenti antiaritmici di classe III, incluso l'amiodarone.

Altre terapie concomitanti

Gemfibrozil/derivati dall'acido fibrico

il rischio di miopatia indotto dall'atorvastatina può aumentare in caso di contemporanea somministrazione dei derivati dall'acido fibrico. In base ai risultati degli studi in vitro la via metabolica della atorvastatina attraverso la glucuronidazione viene inibita dal gemfibrozil. Ciò può causare un aumento dei livelli plasmatici di atorvastatina (vedere anche paragrafo 4.4).

Digossina

La somministrazione contemporanea di dosi multiple di digossina ed atorvastatina 10 mg non ha alterato le concentrazioni plasmatiche della digossina allo steady-state. Tuttavia, le concentrazioni di digossina sono aumentate di circa il 20% in seguito alla somministrazione di digossina con atorvastatina 80 mg/die. Questa interazione può essere spiegata in base ad un'inibizione della proteina di trasporto transmembrana, la P-glicoproteina. I pazienti che assumono digossina devono essere controllati in maniera appropriata.

Contraccettivi orali

La contemporanea somministrazione di {NOME DI FANTASIA} e un contraccettivo orale contenente noretindrone ed etinilestradiolo ha determinato aumento delle concentrazioni plasmatiche di noretindrone e di etinilestradiolo. L'aumento di tali concentrazioni deve essere tenuto in considerazione quando si stabiliscono le dosi dei contraccettivi orali.

Colestipolo

Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono risultate ridotte (circa 25%) quando colestipolo è stato somministrato con {NOME DI FANTASIA}. Tuttavia, gli effetti sui lipidi sono risultati maggiori quando {NOME DI FANTASIA} e colestipolo sono stati somministrati contemporaneamente rispetto a quando sono stati somministrati da soli.

Antiacidi

La contemporanea somministrazione di {NOME DI FANTASIA} e di una sospensione orale contenente idrossidi di magnesio e alluminio ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi di circa il 35%; tuttavia la riduzione del colesterolo LDL non è apparsa alterata.

Warfarina

La contemporanea somministrazione di {NOME DI FANTASIA} e warfarina ha dato luogo ad una piccola diminuzione del tempo di protrombina durante i primi giorni di terapia che si è normalizzato entro 15 giorni di trattamento con {NOME DI FANTASIA}. Tuttavia, i pazienti che ricevono warfarina devono essere monitorati attentamente se {NOME DI FANTASIA} viene aggiunto alla loro terapia.

Fenazone

La contemporanea somministrazione di dosi ripetute di {NOME DI FANTASIA} e di fenazone ha determinato piccoli o non rilevabili effetti sulla clearance del fenazone.

Cimetidina

Uno studio di interazione tra cimetidina e {NOME DI FANTASIA} non ha mostrato interazioni.

Amlodipina

La farmacocinetica di atorvastatina non è stata modificata dalla somministrazione concomitante di atorvastatina 80 mg ed amlodipina 10 mg allo steady-state.

Altri trattamenti

Non sono state osservate interazioni clinicamente significative in studi clinici in cui {NOME DI FANTASIA} è stato somministrato con antiipertensivi o ipoglicemizzanti.

4.6 Gravidanza e allattamento

{NOME DI FANTASIA} è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento. Le donne in età fertile devono impiegare idonee misure contraccettive. La sicurezza di atorvastatina in gravidanza e durante l'allattamento non è stata provata.

Studi nell'animale evidenziano che gli inibitori della HMG-CoA reduttasi possono influenzare lo sviluppo degli embrioni o dei feti. I ratti nati da madri esposte ad atorvastatina in dosi superiori a 20 mg/kg/die (esposizione clinica sistemica) hanno presentato ritardo di sviluppo e riduzione della sopravvivenza post-natale.

Nel ratto le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono simili a quelle riscontrate nel latte materno. Non è noto se questo medicinale o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano.

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

{NOME DI FANTASIA} altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati che possono verificarsi con maggiore frequenza sono principalmente di tipo gastrointestinale ed includono: stipsi, flatulenza, dispepsia e dolore addominale. Tali eventi di solito migliorano con il proseguimento del trattamento.

Meno del 2% dei pazienti ha abbandonato gli studi clinici per effetti collaterali attribuiti a {NOME DI FANTASIA}.

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

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

Disturbi gastrointestinali

Comuni: stipsi, flatulenza, dispepsia, nausea, diarrea.
Non comuni: anoressia, vomito.

Disturbi del sistema ematico e linfatico

Non comuni: trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Comuni: reazioni allergiche.
Molto rari: anafilassi.

Disturbi endocrini

Non comuni: alopecia, iperglicemia, ipoglicemia, pancreatite.

Disturbi psichiatrici

Comuni: insonnia.
Non comuni: amnesia.

Disturbi del sistema nervoso

Comuni: cefalea, capogiri, parestesia, ipoestesia.
Non comuni: neuropatia periferica.

Disturbi epatobiliari

Rari: epatite, ittero colestatico.

Disturbi della cute e degli annessi cutanei

Comuni: rash cutaneo, prurito.
Non comuni: orticaria.
Molto rari: edema angioneurotico, rash bolloso (inclusi eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e epidermolisi necrotica).

Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare

Non comuni: tinnito

Disturbi muscoloscheletrici

Comuni: mialgia, artralgia.
Non comuni: miopatia.
Rari: miosite, rabdomiolisi.

Disturbi dell'apparato riproduttivo

Non comuni: impotenza

Altri

*Comuni: astenia, dolore toracico, dolore alla schiena, edema periferico.
Non comuni: malessere, aumento di peso.*

Esami di laboratorio

Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, sono stati segnalati aumenti delle transaminasi sieriche in pazienti trattati con {NOME DI FANTASIA}. 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 DI FANTASIA}. 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 {NOME DI FANTASIA} in modo simile ad altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. Livelli oltre 10 volte il limite superiore della norma sono stati osservati nello 0,4% dei pazienti trattati con {NOME DI FANTASIA} (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della HMG-CoA reduttasi, codice ATC: C10AA05.

Atorvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA reduttasi, 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) ed 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).

Atorvastatina abbassa il colesterolo plasmatico e le concentrazioni sieriche delle lipoproteine, inibendo la HMG-CoA reduttasi 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.

Atorvastatina riduce la produzione di LDL e il numero di particelle di LDL. Atorvastatina determina un cospicuo e prolungato aumento di attività recettoriale di LDL, unitamente ad una utile modificazione della qualità delle particelle di LDL circolanti. 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, 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 stati evidenziati in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, forme di ipercolesterolemia non familiare e iperlipemia mista, inclusi pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente.

È stato dimostrato che la riduzione del colesterolo totale, del colesterolo LDL e dell'apolipoproteina B riduce i rischi di eventi cardiovascolari e di mortalità cardiovascolare. Studi di mortalità e morbilità con atorvastatina non sono ancora terminati.

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 ultrasonografica 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 di trattamento con atorvastatina (n=253) non è stata osservata alcuna progressione dell'aterosclerosi.

Le variazioni percentuali medie 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 (p.es. necessità di rivascularizzazione, infarto del miocardio non fatale, morte coronarica) non è stato valutato in questo studio.

Nel gruppo atorvastatina, il colesterolo LDL si è ridotto ad un valore medio di 2,04 mmol/L $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dL $\pm$ 30) rispetto a un valore basale pari a 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150 mg/dL $\pm$ 28) e nel gruppo pravastatina il colesterolo LDL si è ridotto ad un valore medio di 2,85 mmol/L $\pm$ 0,7 (110 mg/dL $\pm$ 26) rispetto a un valore basale di 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150 mg/dL $\pm$ 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), ed 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). E' 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 il dosaggio 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.

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 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 ad 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) $\leq$ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Tutti i pazienti presentavano almeno 3 dei predefiniti fattori di rischio cardiovascolare: sesso maschile, età $\geq$ 55 anni, tabagismo, diabete, storia di coronaropatia in parente di primo grado, CT:HDL $>$ 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 antipertensiva (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 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

¹Basata sulla differenza nelle frequenze degli eventi che si sono verificati nel periodo di follow-up mediano di 3,3 anni.

CHD = coronaropatia, 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 antipertensiva 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 di atorvastatina sulla malattia cardiovascolare 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 $\leq$ 4.14 mmol/l (160 mg/dl) e TG $\leq$ 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=1428) o con placebo (n=1410) per un periodo di follow-up mediano di 3.9 anni.

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 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 (IM acuto fatale e non-fatale, IM silente)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Icuts (Fatale e non-fatale)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

¹Basata sulla differenza nelle frequenze degli eventi che si sono verificati nel periodo di follow-up mediano di 3.9 anni.

IM = infarto del miocardio, CHD = coronaropatia, CABG = intervento di by-pass aortocoronarico, 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 di LDL-C al basale. E' stato osservato un trend positivo nel tasso di mortalità (82 decessi nel gruppo placebo vs 61 decessi nel gruppo atorvastatina, $p=0,0592$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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 di atorvastatina è circa il 12% e la disponibilità sistemica dell'attività inibente la HMG-CoA reduttasi 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 di atorvastatina è approssimativamente 381 l. Atorvastatina è legata alle proteine plasmatiche per il 98% e più.

Metabolismo

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 reduttasi 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 reduttasi è attribuita ai metaboliti attivi.

Escrezione

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 l'emivita media di eliminazione di atorvastatina è di circa 14 ore. L'emivita dell'attività inibente la HMG-CoA reduttasi è approssimativamente di 20-30 ore per effetto dei metaboliti attivi.

Popolazioni particolari

- Anziani: Le concentrazioni plasmatiche di 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.
- Bambini: Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.
- 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 di 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).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Atorvastatina non è risultata cancerogena nel ratto. La dose massima impiegata è risultata 63 volte maggiore della dose massima prevista nell'uomo (80 mg/die) calcolata in base ai mg/kg di peso corporeo ed è risultata da 8 a 16 volte maggiore se calcolata sui valori di AUC (0 - 24 ore) determinati in base all'attività inibente totale. In uno studio della durata di due anni nel topo, l'incidenza di adenomi epatocellulari nei maschi e di carcinomi epatocellulari nelle femmine è risultata aumentata alla dose massima impiegata. Questa dose è 250 volte maggiore della dose massima prevista nell'uomo calcolata in base ai mg/kg di peso corporeo. L'esposizione sistemica è risultata da 6 a 11 volte maggiore se calcolata sulla AUC (0 - 24 ore). Atorvastatina non ha dimostrato potenziale mutageno o clastogenico in 4 test in vitro, con e senza attivazione metabolica, e in un test in vivo. In studi nell'animale atorvastatina non ha mostrato effetti sulla fertilità dei maschi e delle femmine a dosi fino a 175 e 225 mg/kg/die, rispettivamente, e non è risultata teratogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio carbonato
Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Polisorbato 80
Iprolosa
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa
Polietilenglicole
Titanio diossido (E171)
Talco
Simeticone
Emulsionanti stearati
Acido sorbico
Cera candelilla

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

Confezioni in blister da 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 e 100 compresse rivestite con film.
Confezioni ospedaliere da 200 (10 x 20) o 500 compresse rivestite con film.

Blister costituiti da un foglio di poliamide/alluminio e polivinil cloruro e da un foglio di chiusura di carta/poliestere/alluminio con laccatura termosaldante vinilica oppure da un foglio di chiusura di alluminio con laccatura termosaldante vinilica.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<[Completare con i dati nazionali]>

<[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]> *[For referral procedures]*

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

<[Completare con i dati nazionali]>

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21 november 1996/31 ottobre 2001

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]> *[For referral procedures]*

{NOME DI FANTASIA} 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti:

Ogni compressa di {NOME DI FANTASIA} da 20 mg contiene 65,61 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse bianche rivestite con film di forma elissoidale marcate “20” da un lato e “PD 156” dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

{NOME DI FANTASIA} 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 DI FANTASIA} 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 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

Il paziente deve essere posto a dieta standard ipolipidica prima di ricevere {NOME DI FANTASIA} e deve continuare la dieta durante il trattamento con {NOME DI FANTASIA}.

Il dosaggio deve essere personalizzato 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 del dosaggio devono essere fatti ad intervalli di 4 settimane o più. La dose massima è 80 mg una volta al giorno.

Ogni dose giornaliera viene somministrata in dose unica e la somministrazione può essere effettuata in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti.

Per i pazienti con malattia coronarica accertata o per altri pazienti ad elevato rischio di eventi ischemici l'obiettivo terapeutico è di raggiungere valori di LDL-C < 3 mmol/l (oppure < 115 mg/dl) e di colesterolo totale < 5 mmol/l (oppure < 190 mg/dl).

Adattato da "Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" in *Atherosclerosis* 140 (1998) 199-270.

Ipercolesterolemia primaria e Iperlipemia mista

La maggioranza dei pazienti è controllata con 10 mg di {NOME DI FANTASIA} 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 {NOME DI FANTASIA} 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

In uno studio per uso compassionevole condotto su 64 pazienti, su 46 pazienti la diagnosi era stata confermata da dati relativi ai recettori per le LDL. In questi 46 pazienti la riduzione percentuale media del colesterolo LDL è stata di circa il 21% quando atorvastatina è stata somministrata a dosi fino a 80 mg/die.

Il dosaggio di atorvastatina in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote è compreso tra 10 e 80 mg/die. In questi pazienti atorvastatina deve essere impiegato in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

Prevenzione della malattia cardiovascolare

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

Dosaggio in pazienti con insufficienza renale

Le alterazioni della funzione renale non influenzano le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina né gli effetti ipolipemizzanti di {NOME DI FANTASIA}; pertanto non è richiesto alcun aggiustamento della posologia.

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 pediatrico deve essere riservato agli specialisti.

L'esperienza in pediatria è limitata ad un piccolo numero di pazienti (età: 4-17 anni) con dislipidemie gravi, come l'ipercolesterolemia familiare omozigote. La dose iniziale raccomandata in questa popolazione è di 10

mg di atorvastatina al giorno. La dose può essere incrementata fino a 80 mg/die, a seconda della risposta e della tollerabilità. Non sono stati valutati i dati di sicurezza sullo sviluppo in questa popolazione.

4.3 Controindicazioni

{NOME DI FANTASIA} 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
- Miopatia
- Gravidanza
- Allattamento
- Donne in età fertile che non usano appropriate misure contraccettive.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Effetti sul fegato

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 la sospensione di {NOME DI FANTASIA} (vedere 4.8).

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

Effetti sulla muscolatura scheletrica

Atorvastatina, come altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, 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), mioglobinememia e mioglobinuria che possono portare alla insufficienza renale.

Prima del trattamento

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

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 il limite normale superiore, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.
- Se i sintomi si risolvono ed 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.

Il rischio di rabdomiolisi aumenta quando atorvastatina viene somministrata insieme ad alcuni farmaci come ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, niacina, gemfibrozil, altri derivati dall'acido fibrico o inibitori delle proteasi dell'HIV (vedere paragrafo 4.5 e 4.8).

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 d'interazione

Il rischio di miopatia durante trattamento con gli inibitori della HMG-CoA reduttasi è aumentato dalla contemporanea somministrazione di ciclosporina, derivati dall'acido fibrico, antibiotici macrolidi, inclusa eritromicina, antimicotici di tipo azolico o niacina; in rare occasioni si è verificata rabdomiolisi con disfunzione renale secondaria a mioglobinuria. Pertanto, dovranno essere valutati attentamente i rischi e i benefici della terapia concomitante (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori del citocromo P450 3A4

Atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4. Alcune interazioni possono verificarsi quando {NOME DI FANTASIA} viene somministrato insieme agli inibitori del citocromo P450 3A4 (ad es. ciclosporina, antibiotici macrolidi, incluse eritromicina e claritromicina, nefazodone, antimicotici di tipo azolico, incluso itraconazolo, e inibitori delle proteasi dell'HIV). Tale somministrazione concomitante può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. Pertanto, si richiede particolare attenzione quando atorvastatina viene usata in associazione a questi medicinali (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori della glicoproteina-P

atorvastatina ed i metaboliti della atorvastatina sono substrati della glicoproteina-P. Gli inibitori della glicoproteina-P (p.es. ciclosporina) possono aumentare la biodisponibilità di atorvastatina.

Eritromicina, claritromicina

La contemporanea somministrazione di atorvastatina 10 mg una volta al giorno ed eritromicina (500 mg QID), o atorvastatina 10 mg una volta al giorno e claritromicina (500 mg BID), noti inibitori del citocromo P450 3A4, si è associata ad aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. La claritromicina ha aumentato la C_{max} e la AUC di atorvastatina rispettivamente del 56% e dell'80%.

Itraconazolo

La contemporanea somministrazione di atorvastatina 40 mg e itraconazolo 200 mg/die ha determinato un aumento pari a 3 volte della AUC di atorvastatina.

Inibitori delle proteasi

La contemporanea somministrazione di atorvastatina e inibitori delle proteasi, noti inibitori del citocromo P450 3A4, è associata ad aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina.

Succo di pompelmo

Contiene uno o più componenti che inibiscono il citocromo P450 3A4 e può causare un incremento dei livelli plasmatici dei medicinali metabolizzati dal citocromo P450 3A4. L'assunzione di una quantità di succo di pompelmo pari a 240 ml ha determinato un aumento della AUC di atorvastatina pari al 37% ed una riduzione della AUC del metabolita attivo orto-idrossilato del 20,4%. Tuttavia, grosse quantità di succo di pompelmo (oltre 1,2 l/die per 5 giorni) hanno comportato un incremento della AUC di atorvastatina pari a 2,5 volte ed un incremento della AUC degli inibitori attivi della HMG-CoA reduttasi (atorvastatina e metaboliti) pari a 1,3 volte. Pertanto, l'assunzione concomitante di notevoli quantità di succo di pompelmo e di atorvastatina è sconsigliata.

Induttori del citocromo P450 3A4

Gli effetti provocati dagli induttori del citocromo P450 3A4 (ad es. rifampicina o fenitoina) su {NOME DI FANTASIA} non sono noti. La possibile interazione con altri substrati di questo isoenzima non è nota, ma dovrebbe essere considerata per altri medicinali con un ristretto indice terapeutico, per esempio, agenti antiaritmici di classe III, incluso l'amiodarone.

Altre terapie concomitanti

Gemfibrozil/derivati dall'acido fibrico

il rischio di miopatia indotto dall'atorvastatina può aumentare in caso di contemporanea somministrazione dei derivati dall'acido fibrico. In base ai risultati degli studi in vitro la via metabolica della atorvastatina attraverso la glucuronidazione viene inibita dal gemfibrozil. Ciò può causare un aumento dei livelli plasmatici di atorvastatina (vedere anche paragrafo 4.4).

Digossina

La somministrazione contemporanea di dosi multiple di digossina ed atorvastatina 10 mg non ha alterato le concentrazioni plasmatiche della digossina allo steady-state. Tuttavia, le concentrazioni di digossina sono aumentate di circa il 20% in seguito alla somministrazione di digossina con atorvastatina 80 mg/die. Questa interazione può essere spiegata in base ad un'inibizione della proteina di trasporto transmembrana, la P-glicoproteina. I pazienti che assumono digossina devono essere controllati in maniera appropriata.

Contraccettivi orali

La contemporanea somministrazione di {NOME DI FANTASIA} e un contraccettivo orale contenente noretindrone ed etinilestradiolo ha determinato aumento delle concentrazioni plasmatiche di noretindrone e di etinilestradiolo. L'aumento di tali concentrazioni deve essere tenuto in considerazione quando si stabiliscono le dosi dei contraccettivi orali.

Colestipolo

Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono risultate ridotte (circa 25%) quando colestipolo è stato somministrato con {NOME DI FANTASIA}. Tuttavia, gli effetti sui lipidi sono risultati maggiori quando {NOME DI FANTASIA} e colestipolo sono stati somministrati contemporaneamente rispetto a quando sono stati somministrati da soli.

Antiacidi

La contemporanea somministrazione di {NOME DI FANTASIA} e di una sospensione orale contenente idrossidi di magnesio e alluminio ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi di circa il 35%; tuttavia la riduzione del colesterolo LDL non è apparsa alterata.

Warfarina

La contemporanea somministrazione di {NOME DI FANTASIA} e warfarina ha dato luogo ad una piccola diminuzione del tempo di protrombina durante i primi giorni di terapia che si è normalizzato entro 15 giorni di trattamento con {NOME DI FANTASIA}. Tuttavia, i pazienti che ricevono warfarina devono essere monitorati attentamente se {NOME DI FANTASIA} viene aggiunto alla loro terapia.

Fenazone

La contemporanea somministrazione di dosi ripetute di {NOME DI FANTASIA} e di fenazone ha determinato piccoli o non rilevabili effetti sulla clearance del fenazone.

Cimetidina

Uno studio di interazione tra cimetidina e {NOME DI FANTASIA} non ha mostrato interazioni.

Amlodipina

La farmacocinetica di atorvastatina non è stata modificata dalla somministrazione concomitante di atorvastatina 80 mg ed amlodipina 10 mg allo steady-state.

Altri trattamenti

Non sono state osservate interazioni clinicamente significative in studi clinici in cui {NOME DI FANTASIA} è stato somministrato con antiipertensivi o ipoglicemizzanti.

4.6 Gravidanza e allattamento

{NOME DI FANTASIA} è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento. Le donne in età fertile devono impiegare idonee misure contraccettive. La sicurezza di atorvastatina in gravidanza e durante l'allattamento non è stata provata.

Studi nell'animale evidenziano che gli inibitori della HMG-CoA reduttasi possono influenzare lo sviluppo degli embrioni o dei feti. I ratti nati da madri esposte ad atorvastatina in dosi superiori a 20 mg/kg/die (esposizione clinica sistemica) hanno presentato ritardo di sviluppo e riduzione della sopravvivenza post-natale.

Nel ratto le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono simili a quelle riscontrate nel latte materno. Non è noto se questo medicinale o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano.

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

{NOME DI FANTASIA} altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati che possono verificarsi con maggiore frequenza sono principalmente di tipo gastrointestinale ed includono: stipsi, flatulenza, dispepsia e dolore addominale. Tali eventi di solito migliorano con il proseguimento del trattamento.

Meno del 2% dei pazienti ha abbandonato gli studi clinici per effetti collaterali attribuiti a {NOME DI FANTASIA}.

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

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

Disturbi gastrointestinali

Comuni: stipsi, flatulenza, dispepsia, nausea, diarrea.
Non comuni: anoressia, vomito.

Disturbi del sistema ematico e linfatico

Non comuni: trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Comuni: reazioni allergiche.
Molto rari: anafilassi.

Disturbi endocrini

Non comuni: alopecia, iperglicemia, ipoglicemia, pancreatite.

Disturbi psichiatrici

Comuni: insonnia.
Non comuni: amnesia.

Disturbi del sistema nervoso

Comuni: cefalea, capogiri, parestesia, ipoestesia.
Non comuni: neuropatia periferica.

Disturbi epatobiliari

Rari: epatite, ittero colestatico.

Disturbi della cute e degli annessi cutanei

Comuni: rash cutaneo, prurito.
Non comuni: orticaria.
Molto rari: edema angioneurotico, rash bolloso (inclusi eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e epidermolisi necrotica).

Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare

Non comuni: tinnito

Disturbi muscoloscheletrici

Comuni: mialgia, artralgia.
Non comuni: miopatia.
Rari: miosite, rabdomiolisi.

Disturbi dell'apparato riproduttivo

Non comuni: impotenza

Altri

*Comuni: astenia, dolore toracico, dolore alla schiena, edema periferico.
Non comuni: malessere, aumento di peso.*

Esami di laboratorio

Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, sono stati segnalati aumenti delle transaminasi sieriche in pazienti trattati con {NOME DI FANTASIA}. 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 DI FANTASIA}. 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 {NOME DI FANTASIA} in modo simile ad altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. Livelli oltre 10 volte il limite superiore della norma sono stati osservati nello 0,4% dei pazienti trattati con {NOME DI FANTASIA} (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della HMG-CoA reduttasi, codice ATC: C10AA05.

Atorvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA reduttasi, 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) ed 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).

Atorvastatina abbassa il colesterolo plasmatico e le concentrazioni sieriche delle lipoproteine, inibendo la HMG-CoA reduttasi 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.

Atorvastatina riduce la produzione di LDL e il numero di particelle di LDL. Atorvastatina determina un cospicuo e prolungato aumento di attività recettoriale di LDL, unitamente ad una utile modificazione della qualità delle particelle di LDL circolanti. 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, 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 stati evidenziati in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, forme di ipercolesterolemia non familiare e iperlipemia mista, inclusi pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente.

È stato dimostrato che la riduzione del colesterolo totale, del colesterolo LDL e dell'apolipoproteina B riduce i rischi di eventi cardiovascolari e di mortalità cardiovascolare. Studi di mortalità e morbilità con atorvastatina non sono ancora terminati.

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 ultrasonografica 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 di trattamento con atorvastatina (n=253) non è stata osservata alcuna progressione dell'aterosclerosi.

Le variazioni percentuali medie 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 (p.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 ad un valore medio di 2,04 mmol/L $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dL $\pm$ 30) rispetto a un valore basale pari a 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150 mg/dL $\pm$ 28) e nel gruppo pravastatina il colesterolo LDL si è ridotto ad un valore medio di 2,85 mmol/L $\pm$ 0,7 (110 mg/dL $\pm$ 26) rispetto a un valore basale di 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150 mg/dL $\pm$ 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), ed 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). E' 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 il dosaggio 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.

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 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 ad 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) $\leq$ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Tutti i pazienti presentavano almeno 3 dei predefiniti fattori di rischio cardiovascolare: sesso maschile, età $\geq$ 55 anni, tabagismo, diabete, storia di coronaropatia in parente di primo grado, CT:HDL $>$ 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 antipertensiva (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 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

¹Basata sulla differenza nelle frequenze degli eventi che si sono verificati nel periodo di follow-up mediano di 3,3 anni.

CHD = coronaropatia, 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 antipertensiva 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 di atorvastatina sulla malattia cardiovascolare 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 ≤ 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 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 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 (IM acuto fatale e non-fatale, IM silente)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Icuts (Fatale e non-fatale)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

¹Basata sulla differenza nelle frequenze degli eventi che si sono verificati nel periodo di follow-up mediano di 3.9 anni.

IM = infarto del miocardio, CHD = coronaropatia, CABG = intervento di by-pass aortocoronarico, 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 di LDL-C al basale. E' stato osservato un trend positivo nel tasso di mortalità (82 decessi nel gruppo placebo vs 61 decessi nel gruppo atorvastatina, $p=0,0592$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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 di atorvastatina è circa il 12% e la disponibilità sistemica dell'attività inibente la HMG-CoA reduttasi 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 di atorvastatina è approssimativamente 381 l. Atorvastatina è legata alle proteine plasmatiche per il 98% e più.

Metabolismo

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 reduttasi 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 reduttasi è attribuita ai metaboliti attivi.

Escrezione

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 l'emivita media di eliminazione di atorvastatina è di circa 14 ore. L'emivita dell'attività inibente la HMG-CoA reduttasi è approssimativamente di 20 - 30 ore per effetto dei metaboliti attivi.

Popolazioni particolari

- Anziani: Le concentrazioni plasmatiche di 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.
- Bambini: Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.
- 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 di 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).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Atorvastatina non è risultata cancerogena nel ratto. La dose massima impiegata è risultata 63 volte maggiore della dose massima prevista nell'uomo (80 mg/die) calcolata in base ai mg/kg di peso corporeo ed è risultata da 8 a 16 volte maggiore se calcolata sui valori di AUC (0-24 ore) determinati in base all'attività inibente totale. In uno studio della durata di due anni nel topo, l'incidenza di adenomi epatocellulari nei maschi e di carcinomi epatocellulari nelle femmine è risultata aumentata alla dose massima impiegata. Questa dose è 250 volte maggiore della dose massima prevista nell'uomo calcolata in base ai mg/kg di peso corporeo. L'esposizione sistemica è risultata da 6 a 11 volte maggiore se calcolata sulla AUC (0-24 ore). Atorvastatina non ha dimostrato potenziale mutageno o clastogenico in 4 test in vitro, con e senza attivazione metabolica, e in un test in vivo. In studi nell'animale atorvastatina non ha mostrato effetti sulla fertilità dei maschi e delle femmine a dosi fino a 175 e 225 mg/kg/die, rispettivamente, e non è risultata teratogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio carbonato
Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Polisorbato 80
Iprolosa
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa
Polietilenglicole
Titanio diossido (E171)
Talco
Simeticone
Emulsionanti stearati
Acido sorbico
Cera candelilla

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

Confezioni in blister da 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 e 100 compresse rivestite con film.
Confezioni ospedaliere da 200 (10 x 20) o 500 compresse rivestite con film.

Blister costituiti da un foglio di poliamide/alluminio e polivinil cloruro e da un foglio di chiusura di carta/poliestere/alluminio con laccatura termosaldante vinilica oppure da un foglio di chiusura di alluminio con laccatura termosaldante vinilica.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<[Completare con i dati nazionali]>

<[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]> *[For referral procedures]*

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

<[Completare con i dati nazionali]>

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21 november 1996/31 ottobre 2001

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]> *[For referral procedures]*

{NOME DI FANTASIA} 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti:

Ogni compressa di {NOME DI FANTASIA} da 40 mg contiene 131,22 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Comprese bianche rivestite con film di forma elissoidale marcate “40” da un lato e “PD 157” dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

{NOME DI FANTASIA} 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 DI FANTASIA} 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 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

Il paziente deve essere posto a dieta standard ipolipidica prima di ricevere {NOME DI FANTASIA} e deve continuare la dieta durante il trattamento con {NOME DI FANTASIA}.

Il dosaggio deve essere personalizzato 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 del dosaggio devono essere fatti ad intervalli di 4 settimane o più. La dose massima è 80 mg una volta al giorno.

Ogni dose giornaliera viene somministrata in dose unica e la somministrazione può essere effettuata in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti.

Per i pazienti con malattia coronarica accertata o per altri pazienti ad elevato rischio di eventi ischemici l'obiettivo terapeutico è di raggiungere valori di LDL-C < 3 mmol/l (oppure < 115 mg/dl) e di colesterolo totale < 5 mmol/l (oppure < 190 mg/dl).

Adattato da "Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" in *Atherosclerosis* 140 (1998) 199-270.

Ipercolesterolemia primaria e Iperlipemia mista

La maggioranza dei pazienti è controllata con 10 mg di {NOME DI FANTASIA} 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 {NOME DI FANTASIA} 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

In uno studio per uso compassionevole condotto su 64 pazienti, su 46 pazienti la diagnosi era stata confermata da dati relativi ai recettori per le LDL. In questi 46 pazienti la riduzione percentuale media del colesterolo LDL è stata di circa il 21% quando atorvastatina è stata somministrata a dosi fino a 80 mg/die.

Il dosaggio di atorvastatina in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote è compreso tra 10 e 80 mg/die. In questi pazienti atorvastatina deve essere impiegato in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

Prevenzione della malattia cardiovascolare

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

Dosaggio in pazienti con insufficienza renale

Le alterazioni della funzione renale non influenzano le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina né gli effetti ipolipemizzanti di {NOME DI FANTASIA}; pertanto non è richiesto alcun aggiustamento della posologia.

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 pediatrico deve essere riservato agli specialisti.

L'esperienza in pediatria è limitata ad un piccolo numero di pazienti (età: 4 - 17 anni) con dislipidemie gravi, come l'ipercolesterolemia familiare omozigote. La dose iniziale raccomandata in questa popolazione è di 10

mg di atorvastatina al giorno. La dose può essere incrementata fino a 80 mg/die, a seconda della risposta e della tollerabilità. Non sono stati valutati i dati di sicurezza sullo sviluppo in questa popolazione.

4.3 Controindicazioni

{NOME DI FANTASIA} 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
- Miopatia
- Gravidanza
- Allattamento
- Donne in età fertile che non usano appropriate misure contraccettive.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Effetti sul fegato

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 la sospensione di {NOME DI FANTASIA} (vedere 4.8).

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

Effetti sulla muscolatura scheletrica

Atorvastatina, come altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, 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), mioglobinememia e mioglobinuria che possono portare alla insufficienza renale.

Prima del trattamento

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

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 il limite normale superiore, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.
- Se i sintomi si risolvono ed 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 rhabdomiolisi.

Il rischio di rhabdomiolisi aumenta quando atorvastatina viene somministrata insieme ad alcuni farmaci come ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, niacina, gemfibrozil, altri derivati dall'acido fibrico o inibitori delle proteasi dell'HIV (vedere paragrafo 4.5 e 4.8).

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il rischio di miopatia durante trattamento con gli inibitori della HMG-CoA reduttasi è aumentato dalla contemporanea somministrazione di ciclosporina, derivati dall'acido fibrico, antibiotici macrolidi, inclusa eritromicina, antimicotici di tipo azolico o niacina; in rare occasioni si è verificata rhabdomiolisi con disfunzione renale secondaria a mioglobinuria. Pertanto, dovranno essere valutati attentamente i rischi e i benefici della terapia concomitante (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori del citocromo P450 3A4

Atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4. Alcune interazioni possono verificarsi quando {NOME DI FANTASIA} viene somministrato insieme agli inibitori del citocromo P450 3A4 (ad es. ciclosporina, antibiotici macrolidi, incluse eritromicina e claritromicina, nefazodone, antimicotici di tipo azolico, incluso itraconazolo, e inibitori delle proteasi dell'HIV). Tale somministrazione concomitante può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. Pertanto, si richiede particolare attenzione quando atorvastatina viene usata in associazione a questi medicinali (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori della glicoproteina-P

atorvastatina ed i metaboliti della atorvastatina sono substrati della glicoproteina-P. Gli inibitori della glicoproteina-P (p.es. ciclosporina) possono aumentare la biodisponibilità di atorvastatina.

Eritromicina, claritromicina

La contemporanea somministrazione di atorvastatina 10 mg una volta al giorno ed eritromicina (500 mg QID), o atorvastatina 10 mg una volta al giorno e claritromicina (500 mg BID), noti inibitori del citocromo P450 3A4, si è associata ad aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. La claritromicina ha aumentato la C_{max} e la AUC di atorvastatina rispettivamente del 56% e dell' 80%.

Itraconazolo

La contemporanea somministrazione di atorvastatina 40 mg e itraconazolo 200 mg/die ha determinato un aumento pari a 3 volte della AUC di atorvastatina.

Inibitori delle proteasi

La contemporanea somministrazione di atorvastatina e inibitori delle proteasi, noti inibitori del citocromo P450 3A4, è associata ad aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina.

Succo di pompelmo

Contiene uno o più componenti che inibiscono il citocromo P450 3A4 e può causare un incremento dei livelli plasmatici dei medicinali metabolizzati dal citocromo P450 3A4. L'assunzione di una quantità di succo di pompelmo pari a 240 ml ha determinato un aumento della AUC di atorvastatina pari al 37% ed una riduzione della AUC del metabolita attivo orto-idrossilato del 20,4%. Tuttavia, grosse quantità di succo di pompelmo (oltre 1,2 l/die per 5 giorni) hanno comportato un incremento della AUC di atorvastatina pari a 2,5 volte ed un incremento della AUC degli inibitori attivi della HMG-CoA reduttasi (atorvastatina e metaboliti) pari a 1,3 volte. Pertanto, l'assunzione concomitante di notevoli quantità di succo di pompelmo e di atorvastatina è sconsigliata.

Induttori del citocromo P450 3A4

Gli effetti provocati dagli induttori del citocromo P450 3A4 (ad es. rifampicina o fenitoina) su {NOME DI FANTASIA} non sono noti. La possibile interazione con altri substrati di questo isoenzima non è nota, ma dovrebbe essere considerata per altri medicinali con un ristretto indice terapeutico, per esempio, agenti antiaritmici di classe III, incluso l'amiodarone.

Altre terapie concomitanti

Gemfibrozil/derivati dall'acido fibrico

il rischio di miopatia indotto dall'atorvastatina può aumentare in caso di contemporanea somministrazione dei derivati dall'acido fibrico. In base ai risultati degli studi in vitro la via metabolica della atorvastatina attraverso la glucuronidazione viene inibita dal gemfibrozil. Ciò può causare un aumento dei livelli plasmatici di atorvastatina (vedere anche paragrafo 4.4.).

Digossina

La somministrazione contemporanea di dosi multiple di digossina ed atorvastatina 10 mg non ha alterato le concentrazioni plasmatiche della digossina allo steady-state. Tuttavia, le concentrazioni di digossina sono aumentate di circa il 20% in seguito alla somministrazione di digossina con atorvastatina 80 mg/die. Questa interazione può essere spiegata in base ad un'inibizione della proteina di trasporto transmembrana, la P-glicoproteina. I pazienti che assumono digossina devono essere controllati in maniera appropriata.

Contraccettivi orali

La contemporanea somministrazione di {NOME DI FANTASIA} e un contraccettivo orale contenente noretindrone ed etinilestradiolo ha determinato aumento delle concentrazioni plasmatiche di noretindrone e di etinilestradiolo. L'aumento di tali concentrazioni deve essere tenuto in considerazione quando si stabiliscono le dosi dei contraccettivi orali.

Colestipolo

Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono risultate ridotte (circa 25%) quando colestipolo è stato somministrato con {NOME DI FANTASIA}. Tuttavia, gli effetti sui lipidi sono risultati maggiori quando {NOME DI FANTASIA} e colestipolo sono stati somministrati contemporaneamente rispetto a quando sono stati somministrati da soli.

Antiacidi

La contemporanea somministrazione di {NOME DI FANTASIA} e di una sospensione orale contenente idrossidi di magnesio e alluminio ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi di circa il 35%; tuttavia la riduzione del colesterolo LDL non è apparsa alterata.

Warfarina

La contemporanea somministrazione di {NOME DI FANTASIA} e warfarina ha dato luogo ad una piccola diminuzione del tempo di protrombina durante i primi giorni di terapia che si è normalizzato entro 15 giorni di trattamento con {NOME DI FANTASIA}. Tuttavia, i pazienti che ricevono warfarina devono essere monitorati attentamente se {NOME DI FANTASIA} viene aggiunto alla loro terapia.

Fenazone

La contemporanea somministrazione di dosi ripetute di {NOME DI FANTASIA} e di fenazone ha determinato piccoli o non rilevabili effetti sulla clearance del fenazone.

Cimetidina

Uno studio di interazione tra cimetidina e {NOME DI FANTASIA} non ha mostrato interazioni.

Amlodipina

La farmacocinetica di atorvastatina non è stata modificata dalla somministrazione concomitante di atorvastatina 80 mg ed amlodipina 10 mg allo steady-state.

Altri trattamenti

Non sono state osservate interazioni clinicamente significative in studi clinici in cui {NOME DI FANTASIA} è stato somministrato con antiipertensivi o ipoglicemizzanti.

4.6 Gravidanza e allattamento

{NOME DI FANTASIA} è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento. Le donne in età fertile devono impiegare idonee misure contraccettive. La sicurezza di atorvastatina in gravidanza e durante l'allattamento non è stata provata.

Studi nell'animale evidenziano che gli inibitori della HMG-CoA reduttasi possono influenzare lo sviluppo degli embrioni o dei feti. I ratti nati da madri esposte ad atorvastatina in dosi superiori a 20 mg/kg/die (esposizione clinica sistemica) hanno presentato ritardo di sviluppo e riduzione della sopravvivenza post-natale.

Nel ratto le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono simili a quelle riscontrate nel latte materno. Non è noto se questo medicinale o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano.

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

{NOME DI FANTASIA} altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati che possono verificarsi con maggiore frequenza sono principalmente di tipo gastrointestinale ed includono: stipsi, flatulenza, dispepsia e dolore addominale. Tali eventi di solito migliorano con il proseguimento del trattamento.

Meno del 2% dei pazienti ha abbandonato gli studi clinici per effetti collaterali attribuiti a {NOME DI FANTASIA}.

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

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

Disturbi gastrointestinali

Comuni: stipsi, flatulenza, dispepsia, nausea, diarrea.
Non comuni: anoressia, vomito.

Disturbi del sistema ematico e linfatico

Non comuni: trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Comuni: reazioni allergiche.
Molto rari: anafilassi.

Disturbi endocrini

Non comuni: alopecia, iperglicemia, ipoglicemia, pancreatite.

Disturbi psichiatrici

Comuni: insonnia.
Non comuni: amnesia.

Disturbi del sistema nervoso

Comuni: cefalea, capogiri, parestesia, ipoestesia.
Non comuni: neuropatia periferica.

Disturbi epatobiliari

Rari: epatite, ittero colestatico.

Disturbi della cute e degli annessi cutanei

Comuni: rash cutaneo, prurito.
Non comuni: orticaria.
Molto rari: edema angioneurotico, rash bolloso (inclusi eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e epidermolisi necrotica).

Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare

Non comuni: tinnito

Disturbi muscoloscheletrici

Comuni: mialgia, artralgia.
Non comuni: miopatia.
Rari: miosite, rabdomiolisi.

Disturbi dell'apparato riproduttivo

Non comuni: impotenza

Altri

*Comuni: astenia, dolore toracico, dolore alla schiena, edema periferico.
Non comuni: malessere, aumento di peso.*

Esami di laboratorio

Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, sono stati segnalati aumenti delle transaminasi sieriche in pazienti trattati con {NOME DI FANTASIA}. 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 DI FANTASIA}. 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 {NOME DI FANTASIA} in modo simile ad altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. Livelli oltre 10 volte il limite superiore della norma sono stati osservati nello 0,4% dei pazienti trattati con {NOME DI FANTASIA} (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della HMG-CoA reduttasi, codice ATC: C10AA05.

Atorvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA reduttasi, 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) ed 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).

Atorvastatina abbassa il colesterolo plasmatico e le concentrazioni sieriche delle lipoproteine, inibendo la HMG-CoA reduttasi 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.

Atorvastatina riduce la produzione di LDL e il numero di particelle di LDL. Atorvastatina determina un cospicuo e prolungato aumento di attività recettoriale di LDL, unitamente ad una utile modificazione della qualità delle particelle di LDL circolanti. 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, 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 stati evidenziati in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, forme di ipercolesterolemia non familiare e iperlipemia mista, inclusi pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente.

È stato dimostrato che la riduzione del colesterolo totale, del colesterolo LDL e dell'apolipoproteina B riduce i rischi di eventi cardiovascolari e di mortalità cardiovascolare. Studi di mortalità e morbilità con atorvastatina non sono ancora terminati.

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 ultrasonografica 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 di trattamento con atorvastatina (n=253) non è stata osservata alcuna progressione dell'aterosclerosi.

Le variazioni percentuali medie 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 (p.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 ad un valore medio di 2,04 mmol/L $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dL $\pm$ 30) rispetto a un valore basale pari a 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150 mg/dL $\pm$ 28) e nel gruppo pravastatina il colesterolo LDL si è ridotto ad un valore medio di 2,85 mmol/L $\pm$ 0,7 (110 mg/dL $\pm$ 26) rispetto a un valore basale di 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150 mg/dL $\pm$ 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), ed 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). E' 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 il dosaggio 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.

Sindrome coronarica acuta

Nello studio MIRACL, l'atorvastatina 80 mg è stata valutata in 3086 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 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 ad 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) $\leq$ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Tutti i pazienti presentavano almeno 3 dei predefiniti fattori di rischio cardiovascolare: sesso maschile, età $\geq$ 55 anni, tabagismo, diabete, storia di coronaropatia in parente di primo grado, CT:HDL $>$ 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 antipertensiva (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 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

¹Basata sulla differenza nelle frequenze degli eventi che si sono verificati nel periodo di follow-up mediano di 3,3 anni.

CHD = coronaropatia, 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 antipertensiva 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 di atorvastatina sulla malattia cardiovascolare 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 ≤ 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 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 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 (IM acuto fatale e non-fatale, IM silente)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Icuts (Fatale e non-fatale)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

¹Basata sulla differenza nelle frequenze degli eventi che si sono verificati nel periodo di follow-up mediano di 3,9 anni.

IM = infarto del miocardio, CHD = coronaropatia, CABG = intervento di by-pass aortocoronarico, 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 di LDL-C al basale. E' stato osservato un trend positivo nel tasso di mortalità (82 decessi nel gruppo placebo vs 61 decessi nel gruppo atorvastatina, $p=0,0592$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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 di atorvastatina è circa il 12% e la disponibilità sistemica dell'attività inibente la HMG-CoA reduttasi 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 di atorvastatina è approssimativamente 381 l. Atorvastatina è legata alle proteine plasmatiche per il 98% e più.

Metabolismo

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 reduttasi 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 reduttasi è attribuita ai metaboliti attivi.

Escrezione

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 l'emivita media di eliminazione di atorvastatina è di circa 14 ore. L'emivita dell'attività inibente la HMG-CoA reduttasi è approssimativamente di 20-30 ore per effetto dei metaboliti attivi.

Popolazioni particolari

- Anziani: Le concentrazioni plasmatiche di 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.
- Bambini: Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.
- 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 di 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).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Atorvastatina non è risultata cancerogena nel ratto. La dose massima impiegata è risultata 63 volte maggiore della dose massima prevista nell'uomo (80 mg/die) calcolata in base ai mg/kg di peso corporeo ed è risultata da 8 a 16 volte maggiore se calcolata sui valori di AUC (0-24 ore) determinati in base all'attività inibente totale. In uno studio della durata di due anni nel topo, l'incidenza di adenomi epatocellulari nei maschi e di carcinomi epatocellulari nelle femmine è risultata aumentata alla dose massima impiegata. Questa dose è 250 volte maggiore della dose massima prevista nell'uomo calcolata in base ai mg/kg di peso corporeo. L'esposizione sistemica è risultata da 6 a 11 volte maggiore se calcolata sulla AUC (0-24 ore). Atorvastatina non ha dimostrato potenziale mutageno o clastogenico in 4 test in vitro, con e senza attivazione metabolica, e in un test in vivo. In studi nell'animale atorvastatina non ha mostrato effetti sulla fertilità dei maschi e delle femmine a dosi fino a 175 e 225 mg/kg/die, rispettivamente, e non è risultata teratogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio carbonato
Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Polisorbato 80
Iprolosa
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa
Polietilenglicole
Titanio diossido (E171)
Talco
Simeticone
Emulsionanti stearati
Acido sorbico
Cera candelilla

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

Confezioni in blister da 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 e 100 compresse rivestite con film.
Confezioni ospedaliere da 200 (10 x 20) o 500 compresse rivestite con film.

Blister costituiti da un foglio di poliamide/alluminio e polivinil cloruro e da un foglio di chiusura di carta/poliestere/alluminio con laccatura termosaldante vinilica oppure da un foglio di chiusura di alluminio con laccatura termosaldante vinilica.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<[Completare con i dati nazionali]>

<[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]> *[For referral procedures]*

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

<[Completare con i dati nazionali]>

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21 november 1996/31 ottobre 2001

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]> *[For referral procedures]*

{NOME DI FANTASIA} 80 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti:

Ogni compressa di {NOME DI FANTASIA} da 80 mg contiene 262,44 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse bianche rivestite con film di forma elissoidale marcate “80” da un lato e “PD 158” dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

{NOME DI FANTASIA} 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 DI FANTASIA} 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

Il paziente deve essere posto a dieta standard ipolipidica prima di ricevere {NOME DI FANTASIA} e deve continuare la dieta durante il trattamento con {NOME DI FANTASIA}.

Il dosaggio deve essere personalizzato 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 del dosaggio devono essere fatti ad intervalli di 4 settimane o più. La dose massima è 80 mg una volta al giorno.

Ogni dose giornaliera viene somministrata in dose unica e la somministrazione può essere effettuata in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti.

Per i pazienti con malattia coronarica accertata o per altri pazienti ad elevato rischio di eventi ischemici l'obiettivo terapeutico è di raggiungere valori di LDL-C < 3 mmol/l (oppure < 115 mg/dl) e di colesterolo totale < 5 mmol/l (oppure < 190 mg/dl).

Adattato da "Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" in *Atherosclerosis* 140 (1998) 199-270.

Ipercolesterolemia primaria e Iperlipemia mista

La maggioranza dei pazienti è controllata con 10 mg di {NOME DI FANTASIA} 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 {NOME DI FANTASIA} 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

In uno studio per uso compassionevole condotto su 64 pazienti, su 46 pazienti la diagnosi era stata confermata da dati relativi ai recettori per le LDL. In questi 46 pazienti la riduzione percentuale media del colesterolo LDL è stata di circa il 21% quando atorvastatina è stata somministrata a dosi fino a 80 mg/die.

Il dosaggio di atorvastatina in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote è compreso tra 10 e 80 mg/die. In questi pazienti atorvastatina deve essere impiegato in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

Prevenzione della malattia cardiovascolare

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

Dosaggio in pazienti con insufficienza renale

Le alterazioni della funzione renale non influenzano le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina né gli effetti ipolipemizzanti di {NOME DI FANTASIA}; pertanto non è richiesto alcun aggiustamento della posologia.

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 pediatrico deve essere riservato agli specialisti.

L'esperienza in pediatria è limitata ad un piccolo numero di pazienti (età: 4 - 17 anni) con dislipidemie gravi, come l'ipercolesterolemia familiare omozigote. La dose iniziale raccomandata in questa popolazione è di 10

mg di atorvastatina al giorno. La dose può essere incrementata fino a 80 mg/die, a seconda della risposta e della tollerabilità. Non sono stati valutati i dati di sicurezza sullo sviluppo in questa popolazione.

4.3 Controindicazioni

{NOME DI FANTASIA} 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
- Miopatia
- Gravidanza
- Allattamento
- Donne in età fertile che non usano appropriate misure contraccettive.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Effetti sul fegato

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 la sospensione di {NOME DI FANTASIA} (vedere 4.8).

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

Effetti sulla muscolatura scheletrica

Atorvastatina, come altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, 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), mioglobinememia e mioglobinuria che possono portare alla insufficienza renale.

Prima del trattamento

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

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 il limite normale superiore, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.
- Se i sintomi si risolvono ed 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.

Il rischio di rabdomiolisi aumenta quando atorvastatina viene somministrata insieme ad alcuni farmaci come ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, niacina, gemfibrozil, altri derivati dall'acido fibrico o inibitori delle proteasi dell'HIV (vedere paragrafo 4.5 e 4.8).

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 d'interazione

Il rischio di miopatia durante trattamento con gli inibitori della HMG-CoA reduttasi è aumentato dalla contemporanea somministrazione di ciclosporina, derivati dall'acido fibrico, antibiotici macrolidi, inclusa eritromicina, antimicotici di tipo azolico o niacina; in rare occasioni si è verificata rabdomiolisi con disfunzione renale secondaria a mioglobinuria. Pertanto, dovranno essere valutati attentamente i rischi e i benefici della terapia concomitante (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori del citocromo P450 3A4

Atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4. Alcune interazioni possono verificarsi quando {NOME DI FANTASIA} viene somministrato insieme agli inibitori del citocromo P450 3A4 (ad es. ciclosporina, antibiotici macrolidi, incluse eritromicina e claritromicina, nefazodone, antimicotici di tipo azolico, incluso itraconazolo, e inibitori delle proteasi dell'HIV). Tale somministrazione concomitante può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. Pertanto, si richiede particolare attenzione quando atorvastatina viene usata in associazione a questi medicinali (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori della glicoproteina-P

atorvastatina ed i metaboliti della atorvastatina sono substrati della glicoproteina-P. Gli inibitori della glicoproteina-P (p.es. ciclosporina) possono aumentare la biodisponibilità di atorvastatina.

Eritromicina, claritromicina

La contemporanea somministrazione di atorvastatina 10 mg una volta al giorno ed eritromicina (500 mg QID), o atorvastatina 10 mg una volta al giorno e claritromicina (500 mg BID), noti inibitori del citocromo P450 3A4, si è associata ad aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. La claritromicina ha aumentato la C_{max} e la AUC di atorvastatina rispettivamente del 56% e dell'80%.

Itraconazolo

La contemporanea somministrazione di atorvastatina 40 mg e itraconazolo 200 mg/die ha determinato un aumento pari a 3 volte della AUC di atorvastatina.

Inibitori delle proteasi

La contemporanea somministrazione di atorvastatina e inibitori delle proteasi, noti inibitori del citocromo P450 3A4, è associata ad aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina.

Succo di pompelmo

Contiene uno o più componenti che inibiscono il citocromo P450 3A4 e può causare un incremento dei livelli plasmatici dei medicinali metabolizzati dal citocromo P450 3A4. L'assunzione di una quantità di succo di pompelmo pari a 240 ml ha determinato un aumento della AUC di atorvastatina pari al 37% ed una riduzione della AUC del metabolita attivo orto-idrossilato del 20,4%. Tuttavia, grosse quantità di succo di pompelmo (oltre 1,2 l/die per 5 giorni) hanno comportato un incremento della AUC di atorvastatina pari a 2,5 volte ed un incremento della AUC degli inibitori attivi della HMG-CoA reduttasi (atorvastatina e metaboliti) pari a 1,3 volte. Pertanto, l'assunzione concomitante di notevoli quantità di succo di pompelmo e di atorvastatina è sconsigliata.

Induttori del citocromo P450 3A4

Gli effetti provocati dagli induttori del citocromo P450 3A4 (ad es. rifampicina o fenitoina) su {NOME DI FANTASIA} non sono noti. La possibile interazione con altri substrati di questo isoenzima non è nota, ma dovrebbe essere considerata per altri medicinali con un ristretto indice terapeutico, per esempio, agenti antiaritmici di classe III, incluso l'amiodarone.

Altre terapie concomitanti

Gemfibrozil/derivati dall'acido fibrico

il rischio di miopatia indotto dall'atorvastatina può aumentare in caso di contemporanea somministrazione dei derivati dall'acido fibrico. In base ai risultati degli studi in vitro la via metabolica della atorvastatina attraverso la glucuronidazione viene inibita dal gemfibrozil. Ciò può causare un aumento dei livelli plasmatici di atorvastatina (vedere anche paragrafo 4.4).

Digossina

La somministrazione contemporanea di dosi multiple di digossina ed atorvastatina 10 mg non ha alterato le concentrazioni plasmatiche della digossina allo steady-state. Tuttavia, le concentrazioni di digossina sono aumentate di circa il 20% in seguito alla somministrazione di digossina con atorvastatina 80 mg/die. Questa interazione può essere spiegata in base ad un'inibizione della proteina di trasporto transmembrana, la P-glicoproteina. I pazienti che assumono digossina devono essere controllati in maniera appropriata.

Contraccettivi orali

La contemporanea somministrazione di {NOME DI FANTASIA} e un contraccettivo orale contenente noretindrone ed etinilestradiolo ha determinato aumento delle concentrazioni plasmatiche di noretindrone e di etinilestradiolo. L'aumento di tali concentrazioni deve essere tenuto in considerazione quando si stabiliscono le dosi dei contraccettivi orali.

Colestipolo

Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono risultate ridotte (circa 25%) quando colestipolo è stato somministrato con {NOME DI FANTASIA}. Tuttavia, gli effetti sui lipidi sono risultati maggiori quando {NOME DI FANTASIA} e colestipolo sono stati somministrati contemporaneamente rispetto a quando sono stati somministrati da soli.

Antiacidi

La contemporanea somministrazione di {NOME DI FANTASIA} e di una sospensione orale contenente idrossidi di magnesio e alluminio ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi di circa il 35%; tuttavia la riduzione del colesterolo LDL non è apparsa alterata.

Warfarina

La contemporanea somministrazione di {NOME DI FANTASIA} e warfarina ha dato luogo ad una piccola diminuzione del tempo di protrombina durante i primi giorni di terapia che si è normalizzato entro 15 giorni di trattamento con {NOME DI FANTASIA}. Tuttavia, i pazienti che ricevono warfarina devono essere monitorati attentamente se {NOME DI FANTASIA} viene aggiunto alla loro terapia.

Fenazone

La contemporanea somministrazione di dosi ripetute di {NOME DI FANTASIA} e di fenazone ha determinato piccoli o non rilevabili effetti sulla clearance del fenazone.

Cimetidina

Uno studio di interazione tra cimetidina e {NOME DI FANTASIA} non ha mostrato interazioni.

Amlodipina

La farmacocinetica di atorvastatina non è stata modificata dalla somministrazione concomitante di atorvastatina 80 mg ed amlodipina 10 mg allo steady-state.

Altri trattamenti

Non sono state osservate interazioni clinicamente significative in studi clinici in cui {NOME DI FANTASIA} è stato somministrato con antiipertensivi o ipoglicemizzanti.

4.6 Gravidanza e allattamento

{NOME DI FANTASIA} è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento. Le donne in età fertile devono impiegare idonee misure contraccettive. La sicurezza di atorvastatina in gravidanza e durante l'allattamento non è stata provata.

Studi nell'animale evidenziano che gli inibitori della HMG-CoA reduttasi possono influenzare lo sviluppo degli embrioni o dei feti. I ratti nati da madri esposte ad atorvastatina in dosi superiori a 20 mg/kg/die (esposizione clinica sistemica) hanno presentato ritardo di sviluppo e riduzione della sopravvivenza post-natale.

Nel ratto le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono simili a quelle riscontrate nel latte materno. Non è noto se questo medicinale o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano.

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

{NOME DI FANTASIA} altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati che possono verificarsi con maggiore frequenza sono principalmente di tipo gastrointestinale ed includono: stipsi, flatulenza, dispepsia e dolore addominale. Tali eventi di solito migliorano con il proseguimento del trattamento.

Meno del 2% dei pazienti ha abbandonato gli studi clinici per effetti collaterali attribuiti a {NOME DI FANTASIA}.

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

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

Disturbi gastrointestinali

Comuni: stipsi, flatulenza, dispepsia, nausea, diarrea.
Non comuni: anoressia, vomito.

Disturbi del sistema ematico e linfatico

Non comuni: trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Comuni: reazioni allergiche.
Molto rari: anafilassi.

Disturbi endocrini

Non comuni: alopecia, iperglicemia, ipoglicemia, pancreatite.

Disturbi psichiatrici

Comuni: insonnia.
Non comuni: amnesia.

Disturbi del sistema nervoso

Comuni: cefalea, capogiri, parestesia, ipoestesia.
Non comuni: neuropatia periferica.

Disturbi epatobiliari

Rari: epatite, ittero colestatico.

Disturbi della cute e degli annessi cutanei

Comuni: rash cutaneo, prurito.
Non comuni: orticaria.
Molto rari: edema angioneurotico, rash bolloso (inclusi eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e epidermolisi necrotica).

Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare

Non comuni: tinnito

Disturbi muscoloscheletrici

Comuni: mialgia, artralgia.
Non comuni: miopatia.
Rari: miosite, rabdomiolisi.

Disturbi dell'apparato riproduttivo

Non comuni: impotenza

Altri

*Comuni: astenia, dolore toracico, dolore alla schiena, edema periferico.
Non comuni: malessere, aumento di peso.*

Esami di laboratorio

Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, sono stati segnalati aumenti delle transaminasi sieriche in pazienti trattati con {NOME DI FANTASIA}. 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 DI FANTASIA}. 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 {NOME DI FANTASIA} in modo simile ad altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. Livelli oltre 10 volte il limite superiore della norma sono stati osservati nello 0,4% dei pazienti trattati con {NOME DI FANTASIA} (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della HMG-CoA reduttasi, codice ATC: C10AA05.

Atorvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA reduttasi, 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) ed 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).

Atorvastatina abbassa il colesterolo plasmatico e le concentrazioni sieriche delle lipoproteine, inibendo la HMG-CoA reduttasi 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.

Atorvastatina riduce la produzione di LDL e il numero di particelle di LDL. Atorvastatina determina un cospicuo e prolungato aumento di attività recettoriale di LDL, unitamente ad una utile modificazione della qualità delle particelle di LDL circolanti. 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, 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 stati evidenziati in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, forme di ipercolesterolemia non familiare e iperlipemia mista, inclusi pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente.

È stato dimostrato che la riduzione del colesterolo totale, del colesterolo LDL e dell'apolipoproteina B riduce i rischi di eventi cardiovascolari e di mortalità cardiovascolare. Studi di mortalità e morbilità con atorvastatina non sono ancora terminati.

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 ultrasonografica 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 di trattamento con atorvastatina (n=253) non è stata osservata alcuna progressione dell'aterosclerosi.

Le variazioni percentuali medie 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 (p.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 ad un valore medio di 2,04 mmol/L $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dL $\pm$ 30) rispetto a un valore basale pari a 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150 mg/dL $\pm$ 28) e nel gruppo pravastatina il colesterolo LDL si è ridotto ad un valore medio di 2,85 mmol/L $\pm$ 0,7 (110 mg/dL $\pm$ 26) rispetto a un valore basale di 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150 mg/dL $\pm$ 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), ed 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). E' 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 il dosaggio 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.

Sindrome coronarica acuta

Nello studio MIRACL, l'atorvastatina 80 mg è stata valutata in 3086 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 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 ad 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) $\leq$ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Tutti i pazienti presentavano almeno 3 dei predefiniti fattori di rischio cardiovascolare: sesso maschile, età $\geq$ 55 anni, tabagismo, diabete, storia di coronaropatia in parente di primo grado, CT:HDL $>$ 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 antipertensiva (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 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

¹Basata sulla differenza nelle frequenze degli eventi che si sono verificati nel periodo di follow-up mediano di 3.3 anni.

CHD = coronaropatia, 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 antipertensiva 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 di atorvastatina sulla malattia cardiovascolare 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 ≤ 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 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 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 (IM acuto fatale e non-fatale, IM silente)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Icuts (Fatale e non-fatale)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

¹Basata sulla differenza nelle frequenze degli eventi che si sono verificati nel periodo di follow-up mediano di 3,9 anni.

IM = infarto del miocardio, CHD = coronaropatia, CABG = intervento di by-pass aortocoronarico, 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 di LDL-C al basale. E' stato osservato un trend positivo nel tasso di mortalità (82 decessi nel gruppo placebo vs 61 decessi nel gruppo atorvastatina, $p=0,0592$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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 di 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 di atorvastatina è approssimativamente 381 l. Atorvastatina è legata alle proteine plasmatiche per il 98% e più.

Metabolismo

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

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 l'emivita media di eliminazione di atorvastatina è di circa 14 ore. L'emivita dell'attività inibente la HMG-CoA riduttasi è approssimativamente di 20 - 30 ore per effetto dei metaboliti attivi.

Popolazioni particolari

- Anziani: Le concentrazioni plasmatiche di 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.
- Bambini: Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.
- 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 di 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).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Atorvastatina non è risultata cancerogena nel ratto. La dose massima impiegata è risultata 63 volte maggiore della dose massima prevista nell'uomo (80 mg/die) calcolata in base ai mg/kg di peso corporeo ed è risultata da 8 a 16 volte maggiore se calcolata sui valori di AUC (0 - 24 ore) determinati in base all'attività inibente totale. In uno studio della durata di due anni nel topo, l'incidenza di adenomi epatocellulari nei maschi e di carcinomi epatocellulari nelle femmine è risultata aumentata alla dose massima impiegata. Questa dose è 250 volte maggiore della dose massima prevista nell'uomo calcolata in base ai mg/kg di peso corporeo. L'esposizione sistemica è risultata da 6 a 11 volte maggiore se calcolata sulla AUC (0 - 24 ore). Atorvastatina non ha dimostrato potenziale mutageno o clastogenico in 4 test in vitro, con e senza attivazione metabolica, e in un test in vivo. In studi nell'animale atorvastatina non ha mostrato effetti sulla fertilità dei maschi e delle femmine a dosi fino a 175 e 225 mg/kg/die, rispettivamente, e non è risultata teratogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio carbonato
Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Polisorbato 80
Iprolosa
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa
Polietilenglicole
Titanio diossido (E171)
Talco
Simeticone
Emulsionanti stearati
Acido sorbico
Cera candelilla

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

Confezioni in blister da 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 e 100 compresse rivestite con film.
Confezioni ospedaliere da 200 (10 x 20) o 500 compresse rivestite con film.

Blister costituiti da un foglio di poliamide/alluminio e polivinil cloruro e da un foglio di chiusura di carta/poliestere/alluminio con laccatura termosaldante vinilica oppure da un foglio di chiusura di alluminio con laccatura termosaldante vinilica.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<[Completare con i dati nazionali]>

<[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]> *[For referral procedures]*

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

<[Completare con i dati nazionali]>

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21 november 1996/31 ottobre 2001

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

ASTUCCIO PER IL CONFEZIONAMENTO IN BLISTER (per i blister da 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 compresse)

ETICHETTA DELLA CONFEZIONE OSPEDALIERA (per i blister da 200 & 500 compresse)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{NOME DI FANTASIA} 10 mg compresse rivestite con film
Atorvastatina calcio

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa rivestita con film contiene 10 mg di atorvastatina (come sale di calcio triidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio monoidrato. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film.

4 compresse
7 compresse
10 compresse
14 compresse
20 compresse
28 compresse
30 compresse
50 compresse
56 compresse
84 compresse
98 compresse
100 compresse
200 compresse
500 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso orale.

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
Utilizzare come da istruzioni del medico.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

Chiusura di protezione.
Non usare se la confezione è stata già aperta.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Lotto/Scad: vedere la singola confezione (vedere l'etichetta adesiva solo per le confezioni ospedaliere)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

<[Completare con i dati nazionali]>
{Nome ed indirizzo}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

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

<[Completare con i dati nazionali]>

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

Lotto/Scad: vedere la singola confezione (vedere l'etichetta adesiva solo per le confezioni ospedaliere)

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

<[Completare con i dati nazionali]>

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

{NOME DI FANTASIA} 10 mg compresse rivestite con film

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL BLISTER

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{NOME DI FANTASIA} 10 mg compresse rivestite con film
Atorvastatina calcio

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

<[Completare con i dati nazionali]>
{Nome}

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

{per i blister da 7 compresse – i giorni abbreviati della settimana possono essere stampati sul blister di ogni compressa: LUN, MAR, MER, GIO, VEN, SAB, DOM}

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

ASTUCCIO PER IL CONFEZIONAMENTO IN BLISTER (per i blister da 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 compresse)

ETICHETTA DELLA CONFEZIONE OSPEDALIERA (per i blister da 200 & 500 compresse)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{NOME DI FANTASIA} 20 mg compresse rivestite con film
Atorvastatina calcica

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa rivestita con film contiene 20 mg di atorvastatina (come sale di calcio triidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio monoidrato. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film.

4 compresse
7 compresse
10 compresse
14 compresse
20 compresse
28 compresse
30 compresse
50 compresse
56 compresse
84 compresse
98 compresse
100 compresse
200 compresse
500 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso orale.

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
Utilizzare come da istruzioni del medico.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

Chiusura di protezione.
Non usare se la confezione è stata già aperta.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Lotto/Scad: vedere la singola confezione (vedere l'etichetta adesiva solo per le confezioni ospedaliere)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**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**

<[Completare con i dati nazionali]>
{Nome ed indirizzo}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

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

<[Completare con i dati nazionali]>

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

Lotto/Scad: vedere la singola confezione (vedere l'etichetta adesiva solo per le confezioni ospedaliere)

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

<[Completare con i dati nazionali]>

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

{NOME DI FANTASIA} 20 mg compresse rivestite con film

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL BLISTER

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{NOME DI FANTASIA} 20 mg compresse rivestite con film
Atorvastatina calcica

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

<[Completare con i dati nazionali]>
{Nome}

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

{per i blister da 7 compresse – i giorni abbreviati della settimana possono essere stampati sul blister di ogni compressa: LUN, MAR, MER, GIO, VEN, SAB, DOM}

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

ASTUCCIO PER IL CONFEZIONAMENTO IN BLISTER (per i blister da 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 compresse)

ETICHETTA DELLA CONFEZIONE OSPEDALIERA (per i blister da 200 & 500 compresse)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{NOME DI FANTASIA} 40 mg compresse rivestite con film
Atorvastatina calcio

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa rivestita con film contiene 40 mg di atorvastatina (come sale di calcio triidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio monoidrato. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film.

4 compresse
7 compresse
10 compresse
14 compresse
20 compresse
28 compresse
30 compresse
50 compresse
56 compresse
84 compresse
98 compresse
100 compresse
200 compresse
500 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso orale.

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
Utilizzare come da istruzioni del medico.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

Chiusura di protezione.
Non usare se la confezione è stata già aperta.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Lotto/Scad: vedere la singola confezione (vedere l'etichetta adesiva solo per le confezioni ospedaliere)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

<[Completare con i dati nazionali]>
{Nome ed indirizzo}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

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

<[Completare con i dati nazionali]>

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

Lotto/Scad: vedere la singola confezione (vedere l'etichetta adesiva solo per le confezioni ospedaliere)

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

<[Completare con i dati nazionali]>

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

{NOME DI FANTASIA} 40 mg compresse rivestite con film

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL BLISTER

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{NOME DI FANTASIA} 40 mg compresse rivestite con film
Atorvastatina calcica

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

<[Completare con i dati nazionali]>
{Nome}

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

{per i blister da 7 compresse – i giorni abbreviati della settimana possono essere stampati sul blister di ogni compressa: LUN, MAR, MER, GIO, VEN, SAB, DOM}

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

ASTUCCIO PER IL CONFEZIONAMENTO IN BLISTER (per i blister da 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 compresse)

ETICHETTA DELLA CONFEZIONE OSPEDALIERA (per i blister da 200 & 500 compresse)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{NOME DI FANTASIA} 80 mg compresse rivestite con film
Atorvastatina calcio

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa rivestita con film contiene 80 mg di atorvastatina (come sale di calcio triidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio monoidrato. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film.

4 compresse
7 compresse
10 compresse
14 compresse
20 compresse
28 compresse
30 compresse
50 compresse
56 compresse
84 compresse
98 compresse
100 compresse
200 compresse
500 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso orale.

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
Utilizzare come da istruzioni del medico.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

Chiusura di protezione.
Non usare se la confezione è stata già aperta.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Lotto/Scad: vedere la singola confezione (vedere l'etichetta adesiva solo per le confezioni ospedaliere)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**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**

<[Completare con i dati nazionali]>
{Nome ed indirizzo}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

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

<[Completare con i dati nazionali]>

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

Lotto/Scad: vedere la singola confezione (vedere l'etichetta adesiva solo per le confezioni ospedaliere)

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

<[Completare con i dati nazionali]>

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

{NOME DI FANTASIA} 80 mg compresse rivestite con film

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL BLISTER

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{NOME DI FANTASIA} 80 mg compresse rivestite con film
Atorvastatina calcica

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

<[Completare con i dati nazionali]>
{Nome}

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. ALTRO

{per i blister da 7 compresse – i giorni abbreviati della settimana possono essere stampati sul blister di ogni compressa: LUN, MAR, MER, GIO, VEN, SAB, DOM}

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

{NOME DI FANTASIA} 10 compresse rivestite con film

Atorvastatina calcio

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]> [For referral procedures]

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 si aggrava, 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 DI FANTASIA} 10 mg e a che cosa serve
2. Prima di prendere {NOME DI FANTASIA} 10 mg
3. Come prendere {NOME DI FANTASIA} 10 mg
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare {NOME DI FANTASIA} 10 mg
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È {NOME DI FANTASIA} 10 mg E A CHE COSA SERVE

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

{NOME DI FANTASIA} 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 DI FANTASIA} può anche essere impiegato per ridurre questo rischio, anche se i livelli di colesterolo sono normali. Una dieta standard per ridurre il colesterolo deve proseguire durante il trattamento.

Il colesterolo è una sostanza normalmente presente nell'organismo necessaria per una crescita normale. Tuttavia, se nel sangue è presente una quantità eccessiva di colesterolo, questo può depositarsi sulle pareti dei vasi sanguigni che possono infine ostruirsi. Questa è una delle cause più frequenti di malattia cardiaca. E' noto che un aumento dei livelli di colesterolo aumenta il rischio di malattia cardiaca. Altri fattori che aumentano il rischio di malattia cardiaca includono pressione alta, diabete, aumento di peso, mancanza di esercizio fisico, fumo o una storia familiare di malattia cardiaca.

2. PRIMA DI PRENDERE {NOME DI FANTASIA} 10 mg

Non prenda {NOME DI FANTASIA} 10 mg

- se è ipersensibile (allergico) a {NOME DI FANTASIA}, o a medicinali simili utilizzati per ridurre i livelli di lipidi nel sangue, oppure ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale – vedere Sezione 5 per i dettagli.
- se ha o ha se ha mai avuto una malattia che interessa il fegato
- se i risultati dei test di funzionalità epatica hanno evidenziato valori inesplicabilmente alterati
- se è una donna in età fertile e non utilizza un metodo affidabile di contraccezione
- se è incinta, sta pianificando una gravidanza o sta allattando
- se ha un disturbo muscolare chiamato miopatia (dolori muscolari ripetuti o inesplicabili)

Faccia particolare attenzione con {NOME DI FANTASIA} 10 mg

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

- 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 (p.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
- se il medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale

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 DI FANTASIA} per prevedere il rischio di effetti indesiderati di tipo muscolare.

Assunzione di {NOME DI FANTASIA} con altri medicinali

Alcuni medicinali possono interagire con {NOME DI FANTASIA}:

- Medicinali utilizzati per modificare il modo in cui funziona il sistema immunitario, p.es. ciclosporina
- Alcuni antibiotici o antifungini, p.es. eritromicina, claritromicina, ketoconazolo, itraconazolo, rifampicina
- Altri medicinali utilizzati per regolare i livelli di lipidi, p.es. gemfibrozil, altri fibrati, derivati dell'acido nicotinico, colestipolo
- Alcuni calcioantagonisti utilizzati per l'angina o per la pressione alta, p.es. nifedipina; medicinali per regolare il ritmo cardiaco, p.es. digossina
- Alcune benzodiazepine utilizzate per l'ansia e altre condizioni, p.es. nefazodone
- Inibitori delle proteasi utilizzati per il trattamento dell'HIV
- Altri medicinali che notoriamente interagiscono con {NOME DI FANTASIA} includono il warfarin (riduce la formazione di coaguli nel sangue), i contraccettivi orali, la fenitoina (un anticonvulsivante per l'epilessia) e gli antiacidi (prodotti contro l'indigestione contenenti alluminio e magnesio)

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

Assunzione di {NOME DI FANTASIA} con cibi e bevande*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 DI FANTASIA}.

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 DI FANTASIA} 10 mg".

Gravidanza

Non assuma {NOME DI FANTASIA} se è incinta, se pensa di essere incinta, o se sta pianificando una gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo di contraccezione efficace.

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

Allattamento

Non assuma {NOME DI FANTASIA} se sta allattando.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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.

3. COME PRENDERE {NOME DI FANTASIA} 10 mg

La dose abituale di {NOME DI FANTASIA} 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 DI FANTASIA} è 80 mg una volta al giorno.

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

Prenda sempre {NOME DI FANTASIA} 10 mg seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se non è sicuro consulti il medico o il farmacista.

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 DI FANTASIA} 10 mg.

La durata del trattamento con {NOME DI FANTASIA} 10 mg viene stabilita dal medico.

Se ha l'impressione che l'effetto di {NOME DI FANTASIA} 10 mg è troppo forte o troppo debole si rivolga al medico.

Se prende più {NOME DI FANTASIA} 10 mg di quanto deve

Se incidentalmente prende troppe compresse di {NOME DI FANTASIA} 10 mg (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 DI FANTASIA} 10 mg

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 DI FANTASIA} 10 mg

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 DI FANTASIA} 10 mg può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

I seguenti effetti indesiderati sono importanti e richiedono un'attenzione immediata:

- Edema angioneurotico (gonfiore di viso, lingua e trachea che possono causare una notevole difficoltà nel respirare). Si tratta di una reazione molto rara, che può essere molto grave. Se questa reazione si verifica deve immediatamente contattare il medico.
- Talvolta i pazienti hanno manifestato un'atrofia o un'inflammatione muscolare che molto raramente è progredita fino a diventare una condizione grave potenzialmente fatale per il paziente (tale condizione è denominata "rabdomiolisi"). Se manifesta debolezza muscolare, dolenzia o dolore e in particolare se allo stesso tempo non si sente bene ed ha la febbre alta, sospenda l'uso di {NOME DI FANTASIA} 10 mg e si rivolga immediatamente al medico.

Condizioni molto rare che si verificano in meno di 1 persona su 10.000 tra quelle che assumono {NOME DI FANTASIA} (questo significa che per ogni 10.000 pazienti che assumono {NOME DI FANTASIA}, per 9.999 pazienti non sono attesi questi effetti indesiderati).

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

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi con {NOME DI FANTASIA}:

Come tutti i medicinali, {NOME DI FANTASIA} può avere effetti indesiderati in alcuni pazienti. Condizioni comuni, che si verificano in almeno 100 su 10.000 pazienti in trattamento con {NOME DI FANTASIA} (questo significa che per ogni 10.000 pazienti, per 9.900 pazienti non sono attesi questi effetti indesiderati).

Queste includono:

- Nausea, dolore addominale, stipsi, flatulenza, indigestione, mal di testa, dolore muscolare, debolezza, diarrea, insonnia, capogiri, dolore al torace, reazioni allergiche, intorpidimento, dolore alle articolazioni e mal di schiena, astenia, edema periferico, prurito.

Altri effetti indesiderati meno comuni sono stati segnalati in alcuni pazienti in trattamento con {NOME DI FANTASIA} o con altri medicinali simili. Non tutti questi effetti sono necessariamente correlati all'uso di questi medicinali; condizioni non comuni che si verificano in meno di 100 pazienti su 10.000 in trattamento con {NOME DI FANTASIA} (questo significa che per ogni 10.000 pazienti in trattamento con {NOME DI FANTASIA}, per almeno 9.900 pazienti non sono attesi questi effetti indesiderati).

Queste includono:

- Anoressia (perdita dell'appetito), intorpidimento o formicolio delle dita delle mani e dei piedi, vomito, eruzione cutanea, crampi muscolari, sanguinamento o lividi imprevisti, ronzio alle orecchie e/o nella testa, aumento di peso, perdita della memoria, orticaria, sensazione di malessere, impotenza, perdita di capelli, pancreatite (infiammazione del pancreas con dolore allo stomaco).

Condizioni rare che si verificano in meno di 10 pazienti su 10.000 in trattamento con {NOME DI FANTASIA} (questo significa che su ogni 10.000 pazienti in trattamento con {NOME DI FANTASIA}, per almeno 9.990 pazienti non sono attesi questi effetti indesiderati).

Queste includono:

- Ridotta sensibilità al tatto e al dolore, dolore muscolare, eruzione cutanea con formazione di vescicole, edema periferico (p.es. gonfiore alle caviglie), epatite (infiammazione del fegato), ittero (giallo della cute e del bianco degli occhi), rabdomiolisi (grave dolore muscolare grave e debolezza, spesso associati a febbre).

Condizioni molto rare che si verificano in meno di 1 paziente su 10.000 in trattamento con {NOME DI FANTASIA} (questo significa che su ogni 10.000 pazienti che prendono {NOME DI FANTASIA}, per almeno 9.999 pazienti non sono attesi questi effetti indesiderati).

Queste includono:

- Edema angioneurotico (gonfiore di viso, lingua e trachea che possono causare una notevole difficoltà nel respirare), sindrome di Stevens-Johnson (condizione grave caratterizzata dalla formazione di bolle con coinvolgimento della cute, bocca, occhi e organi genitali), eritema multiforme (eruzione cutanea a chiazze rosse). Sono stati inoltre rilevati aumenti e riduzioni dei livelli di zucchero nel sangue (se ha il diabete deve continuare a monitorare attentamente i livelli di zucchero nel sangue).

In caso di effetti indesiderati, informi il medico. Lui/lei deciderà le azioni successive da intraprendere.

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

5. COME CONSERVARE {NOME DI FANTASIA} 10 mg

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Non usi {NOME DI FANTASIA} 10 mg 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.

Non usi {NOME DI FANTASIA} 10 mg se nota segni visibili di deterioramento.

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 DI FANTASIA} 10 mg

Il principio attivo di {NOME DI FANTASIA} 10 mg è l'atorvastatina. Ogni compressa contiene 10 mg di atorvastatina come atorvastatina triidrato.

Le compresse di {NOME DI FANTASIA} contengono anche i seguenti eccipienti: calcio carbonato, cellulosa microcristallina, lattosio, croscarmellosa sodica, polisorbato 80, idrossipropilcellulosa e magnesio stearato.

Il rivestimento delle compresse di {NOME DI FANTASIA} contiene ipromellosa, macrogol 8000, titanio diossido (E171), talco, simeticone, macrogol stearato, acido sorbico e cera candelilla.

Descrizione dell'aspetto di {NOME DI FANTASIA} 10 mg e contenuto della confezione

Le compresse di {NOME DI FANTASIA} sono bianche ed hanno forma ovale. Sono marcate "10" da un lato e "PD 155" dall'altro.

Le compresse {NOME DI FANTASIA} 10 mg sono disponibili in confezioni in blister da 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 e 100 compresse rivestite con film e in confezioni ospedaliere da 200 (10 x 20) o 500 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]> [For referral procedures]

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

Austria	Sortis
Belgium	Lipitor
Denmark	Zarator
Finland	Lipitor
Germany	Sortis
Greece	Lipitor
Italy	Xarator

Luxembourg
Portugal
The Netherlands
Spain
Sweden

Lipitor
Zarator
Lipitor
Zarator
Lipitor

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

<[Completare con i dati nazionali]>

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

{NOME DI FANTASIA} 20 compresse rivestite con film

Atorvastatina calcio

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]> [For referral procedures]

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 si aggrava, 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 DI FANTASIA} 20 mg e a che cosa serve
2. Prima di prendere {NOME DI FANTASIA} 20 mg
3. Come prendere {NOME DI FANTASIA} 20 mg
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare {NOME DI FANTASIA} 20 mg
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È {NOME DI FANTASIA} 20 mg E A CHE COSA SERVE

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

{NOME DI FANTASIA} 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 DI FANTASIA} può anche essere impiegato per ridurre questo rischio, anche se i livelli di colesterolo sono normali. Una dieta standard per ridurre il colesterolo deve proseguire durante il trattamento.

Il colesterolo è una sostanza normalmente presente nell'organismo necessaria per una crescita normale. Tuttavia, se nel sangue è presente una quantità eccessiva di colesterolo, questo può depositarsi sulle pareti dei vasi sanguigni che possono infine ostruirsi. Questa è una delle cause più frequenti di malattia cardiaca. E' noto che un aumento dei livelli di colesterolo aumenta il rischio di malattia cardiaca. Altri fattori che aumentano il rischio di malattia cardiaca includono pressione alta, diabete, aumento di peso, mancanza di esercizio fisico, fumo o una storia familiare di malattia cardiaca.

2. PRIMA DI PRENDERE {NOME DI FANTASIA} 20 mg

Non prenda {NOME DI FANTASIA} 20 mg

- se è ipersensibile (allergico) a {NOME DI FANTASIA}, o a medicinali simili utilizzati per ridurre i livelli di lipidi nel sangue, oppure ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale – vedere Sezione 5 per i dettagli.
- se ha o ha se ha mai avuto una malattia che interessa il fegato
- se i risultati dei test di funzionalità epatica hanno evidenziato valori inaspettabilmente alterati
- se è una donna in età fertile e non utilizza un metodo affidabile di contraccezione
- se è incinta, sta pianificando una gravidanza o sta allattando
- se ha un disturbo muscolare chiamato miopatia (dolori muscolari ripetuti o inaspettabili)

Faccia particolare attenzione con {NOME DI FANTASIA} 20 mg

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

- 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 (p.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
- se il medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale

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 DI FANTASIA} per prevedere il rischio di effetti indesiderati di tipo muscolare.

Assunzione di {NOME DI FANTASIA} con altri medicinali

Alcuni medicinali possono interagire con {NOME DI FANTASIA}:

- Medicinali utilizzati per modificare il modo in cui funziona il sistema immunitario, p.es. ciclosporina
- Alcuni antibiotici o antifungini, p.es. eritromicina, claritromicina, ketoconazolo, itraconazolo, rifampicina
- Altri medicinali utilizzati per regolare i livelli di lipidi, p.es. gemfibrozil, altri fibrati, derivati dell'acido nicotinico, colestipolo
- Alcuni calcioantagonisti utilizzati per l'angina o per la pressione alta, p.es. nifedipina; medicinali per regolare il ritmo cardiaco, p.es. digossina
- Alcune benzodiazepine utilizzate per l'ansia e altre condizioni, p.es. nefazodone
- Inibitori delle proteasi utilizzati per il trattamento dell'HIV
- Altri medicinali che notoriamente interagiscono con {NOME DI FANTASIA} includono il warfarin (riduce la formazione di coaguli nel sangue), i contraccettivi orali, la fenitoina (un anticonvulsivante per l'epilessia) e gli antiacidi (prodotti contro l'indigestione contenenti alluminio e magnesio)

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

Assunzione di {NOME DI FANTASIA} con cibi e bevande*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 DI FANTASIA}.

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 DI FANTASIA} 10 mg".

Gravidanza

Non assuma {NOME DI FANTASIA} se è incinta, se pensa di essere incinta, o se sta pianificando una gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo di contraccezione efficace.

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

Allattamento

Non assuma {NOME DI FANTASIA} se sta allattando.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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.

3. COME PRENDERE {NOME DI FANTASIA} 20 mg

La dose abituale di {NOME DI FANTASIA} 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 DI FANTASIA} è 80 mg una volta al giorno.

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

Prenda sempre {NOME DI FANTASIA} 20 mg seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se non è sicuro consulti il medico o il farmacista.

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 DI FANTASIA} 20 mg.

La durata del trattamento con {NOME DI FANTASIA} 20 mg viene stabilita dal medico.

Se ha l'impressione che l'effetto di {NOME DI FANTASIA} 20 mg è troppo forte o troppo debole si rivolga al medico.

Se prende più {NOME DI FANTASIA} 20 mg di quanto deve

Se incidentalmente prende troppe compresse di {NOME DI FANTASIA} 20 mg (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 DI FANTASIA} 20 mg

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 DI FANTASIA} 20 mg

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 DI FANTASIA} 20 mg può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

I seguenti effetti indesiderati sono importanti e richiedono un'attenzione immediata:

- Edema angioneurotico (gonfiore di viso, lingua e trachea che possono causare una notevole difficoltà nel respirare). Si tratta di una reazione molto rara, che può essere molto grave. Se questa reazione si verifica deve immediatamente contattare il medico.
- Talvolta i pazienti hanno manifestato un'atrofia o un'inflammatione muscolare che molto raramente è progredita fino a diventare una condizione grave potenzialmente fatale per il paziente (tale condizione è denominata "rabdomiolisi"). Se manifesta debolezza muscolare, dolenzia o dolore e in particolare se allo stesso tempo non si sente bene ed ha la febbre alta, sospenda l'uso di {NOME DI FANTASIA} 20 mg e si rivolga immediatamente al medico.

Condizioni molto rare che si verificano in meno di 1 persona su 10.000 tra quelle che assumono {NOME DI FANTASIA} (questo significa che per ogni 10.000 pazienti che assumono {NOME DI FANTASIA}, per 9.999 pazienti non sono attesi questi effetti indesiderati).

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

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi con {NOME DI FANTASIA}:

Come tutti i medicinali, {NOME DI FANTASIA} può avere effetti indesiderati in alcuni pazienti. Condizioni comuni, che si verificano in almeno 100 su 10.000 pazienti in trattamento con {NOME DI FANTASIA} (questo significa che per ogni 10.000 pazienti, per 9.900 pazienti non sono attesi questi effetti indesiderati).

Queste includono:

- Nausea, dolore addominale, stipsi, flatulenza, indigestione, mal di testa, dolore muscolare, debolezza, diarrea, insonnia, capogiri, dolore al torace, reazioni allergiche, intorpidimento, dolore alle articolazioni e mal di schiena, astenia, edema periferico, prurito.

Altri effetti indesiderati meno comuni sono stati segnalati in alcuni pazienti in trattamento con {NOME DI FANTASIA} o con altri medicinali simili. Non tutti questi effetti sono necessariamente correlati all'uso di questi medicinali; condizioni non comuni che si verificano in meno di 100 pazienti su 10.000 in trattamento con {NOME DI FANTASIA} (questo significa che per ogni 10.000 pazienti in trattamento con {NOME DI FANTASIA}, per almeno 9.900 pazienti non sono attesi questi effetti indesiderati).

Queste includono:

- Anoressia (perdita dell'appetito), intorpidimento o formicolio delle dita delle mani e dei piedi, vomito, eruzione cutanea, crampi muscolari, sanguinamento o lividi imprevisti, ronzio alle orecchie e/o nella testa, aumento di peso, perdita della memoria, orticaria, sensazione di malessere, impotenza, perdita di capelli, pancreatite (infiammazione del pancreas con dolore allo stomaco).

Condizioni rare che si verificano in meno di 10 pazienti su 10.000 in trattamento con {NOME DI FANTASIA} (questo significa che su ogni 10.000 pazienti in trattamento con {NOME DI FANTASIA}, per almeno 9.990 pazienti non sono attesi questi effetti indesiderati).

Queste includono:

- Ridotta sensibilità al tatto e al dolore, dolore muscolare, eruzione cutanea con formazione di vescicole, edema periferico (p.es. gonfiore alle caviglie), epatite (infiammazione del fegato), ittero (giallo della cute e del bianco degli occhi), rabdomiolisi (grave dolore muscolare grave e debolezza, spesso associati a febbre).

Condizioni molto rare che si verificano in meno di 1 paziente su 10.000 in trattamento con {NOME DI FANTASIA} (questo significa che su ogni 10.000 pazienti che prendono {NOME DI FANTASIA}, per almeno 9.999 pazienti non sono attesi questi effetti indesiderati).

Queste includono:

- Edema angioneurotico (gonfiore di viso, lingua e trachea che possono causare una notevole difficoltà nel respirare), sindrome di Stevens-Johnson (condizione grave caratterizzata dalla formazione di bolle con coinvolgimento della cute, bocca, occhi e organi genitali), eritema multiforme (eruzione cutanea a chiazze rosse). Sono stati inoltre rilevati aumenti e riduzioni dei livelli di zucchero nel sangue (se ha il diabete deve continuare a monitorare attentamente i livelli di zucchero nel sangue).

In caso di effetti indesiderati, informi il medico. Lui/lei deciderà le azioni successive da intraprendere.

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

5. COME CONSERVARE {NOME DI FANTASIA} 20 mg

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Non usi {NOME DI FANTASIA} 20 mg 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.

Non usi {NOME DI FANTASIA} 20 mg se nota segni visibili di deterioramento.

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 DI FANTASIA} 20 mg

Il principio attivo di {NOME DI FANTASIA} 20 mg è l'atorvastatina. Ogni compressa contiene 10 mg di atorvastatina come atorvastatina triidrato.

Le compresse di {NOME DI FANTASIA} contengono anche i seguenti eccipienti: calcio carbonato, cellulosa microcristallina, lattosio, croscarmellosa sodica, polisorbato 80, idrossipropilcellulosa e magnesio stearato.

Il rivestimento delle compresse di {NOME DI FANTASIA} contiene ipromellosa, macrogol 8000, titanio diossido (E171), talco, simeticone, macrogol stearato, acido sorbico e cera candelilla

Descrizione dell'aspetto di {NOME DI FANTASIA} 20 mg e contenuto della confezione

Le compresse di {NOME DI FANTASIA} sono bianche ed hanno forma ovale. Sono marcate "20" da un lato e "PD 156" dall'altro.

Le compresse {NOME DI FANTASIA} 20 mg sono disponibili in confezioni in blister da 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 e 100 compresse rivestite con film e in confezioni ospedaliere da 200 (10 x 20) o 500 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]> [For referral procedures]

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

Austria	Sortis
Belgium	Lipitor
Denmark	Zarator
Finland	Lipitor
Germany	Sortis
Greece	Lipitor
Italy	Xarator
Luxembourg	Lipitor

Portugal
The Netherlands
Spain
Sweden

Zarator
Lipitor
Zarator
Lipitor

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

<[Completare con i dati nazionali]>

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

{NOME DI FANTASIA} 40 compresse rivestite con film

Atorvastatina calcio

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]> [For referral procedures]

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 si aggrava, 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 DI FANTASIA} 40 mg e a che cosa serve
2. Prima di prendere {NOME DI FANTASIA} 40 mg
3. Come prendere {NOME DI FANTASIA} 40 mg
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare {NOME DI FANTASIA} 40 mg
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È {NOME DI FANTASIA} 40 mg E A CHE COSA SERVE

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

{NOME DI FANTASIA} 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 DI FANTASIA} può anche essere impiegato per ridurre questo rischio, anche se i livelli di colesterolo sono normali. Una dieta standard per ridurre il colesterolo deve proseguire durante il trattamento.

Il colesterolo è una sostanza normalmente presente nell'organismo necessaria per una crescita normale. Tuttavia, se nel sangue è presente una quantità eccessiva di colesterolo, questo può depositarsi sulle pareti dei vasi sanguigni che possono infine ostruirsi. Questa è una delle cause più frequenti di malattia cardiaca. E' noto che un aumento dei livelli di colesterolo aumenta il rischio di malattia cardiaca. Altri fattori che aumentano il rischio di malattia cardiaca includono pressione alta, diabete, aumento di peso, mancanza di esercizio fisico, fumo o una storia familiare di malattia cardiaca.

2. PRIMA DI PRENDERE {NOME DI FANTASIA} 40 mg

Non prenda {NOME DI FANTASIA} 40 mg

- se è ipersensibile (allergico) a {NOME DI FANTASIA}, o a medicinali simili utilizzati per ridurre i livelli di lipidi nel sangue, oppure ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale – vedere Sezione 5 per i dettagli.
- se ha o ha se ha mai avuto una malattia che interessa il fegato
- se i risultati dei test di funzionalità epatica hanno evidenziato valori inesplicabilmente alterati
- se è una donna in età fertile e non utilizza un metodo affidabile di contraccezione
- se è incinta, sta pianificando una gravidanza o sta allattando
- se ha un disturbo muscolare chiamato miopatia (dolori muscolari ripetuti o inesplicabili)

Faccia particolare attenzione con {NOME DI FANTASIA} 40 mg

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

- 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 (p.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
- se il medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale

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 DI FANTASIA} per prevedere il rischio di effetti indesiderati di tipo muscolare.

Assunzione di {NOME DI FANTASIA} con altri medicinali

Alcuni medicinali possono interagire con {NOME DI FANTASIA}:

- Medicinali utilizzati per modificare il modo in cui funziona il sistema immunitario, p.es. ciclosporina
- Alcuni antibiotici o antifungini, p.es. eritromicina, claritromicina, ketoconazolo, itraconazolo, rifampicina
- Altri medicinali utilizzati per regolare i livelli di lipidi, p.es. gemfibrozil, altri fibrati, derivati dell'acido nicotinico, colestipolo
- Alcuni calcioantagonisti utilizzati per l'angina o per la pressione alta, p.es. nifedipina; medicinali per regolare il ritmo cardiaco, p.es. digossina
- Alcune benzodiazepine utilizzate per l'ansia e altre condizioni, p.es. nefazodone
- Inibitori delle proteasi utilizzati per il trattamento dell'HIV
- Altri medicinali che notoriamente interagiscono con {NOME DI FANTASIA} includono il warfarin (riduce la formazione di coaguli nel sangue), i contraccettivi orali, la fenitoina (un anticonvulsivante per l'epilessia) e gli antiacidi (prodotti contro l'indigestione contenenti alluminio e magnesio)

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

Assunzione di {NOME DI FANTASIA} con cibi e bevande*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 DI FANTASIA}.

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 DI FANTASIA} 40 mg".

Gravidanza

Non assuma {NOME DI FANTASIA} se è incinta, se pensa di essere incinta, o se sta pianificando una gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo di contraccezione efficace.

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

Allattamento

Non assuma {NOME DI FANTASIA} se sta allattando.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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.

3. COME PRENDERE {NOME DI FANTASIA} 40 mg

La dose abituale di {NOME DI FANTASIA} è 40 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 DI FANTASIA} è 80 mg una volta al giorno.

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

Prenda sempre {NOME DI FANTASIA} 40 mg seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se non è sicuro consulti il medico o il farmacista.

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 DI FANTASIA} 40 mg.

La durata del trattamento con {NOME DI FANTASIA} 40 mg viene stabilita dal medico.

Se ha l'impressione che l'effetto di {NOME DI FANTASIA} 40 mg è troppo forte o troppo debole si rivolga al medico.

Se prende più {NOME DI FANTASIA} 40 mg di quanto deve

Se incidentalmente prende troppe compresse di {NOME DI FANTASIA} 40 mg (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 DI FANTASIA} 40 mg

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 DI FANTASIA} 40 mg

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 DI FANTASIA} 40 mg può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

I seguenti effetti indesiderati sono importanti e richiedono un'attenzione immediata:

- Edema angioneurotico (gonfiore di viso, lingua e trachea che possono causare una notevole difficoltà nel respirare). Si tratta di una reazione molto rara, che può essere molto grave. Se questa reazione si verifica deve immediatamente contattare il medico.
- Talvolta i pazienti hanno manifestato un'atrofia o un'inflammatione muscolare che molto raramente è progredita fino a diventare una condizione grave potenzialmente fatale per il paziente (tale condizione è denominata "rabdomiolisi"). Se manifesta debolezza muscolare, dolenzia o dolore e in particolare se allo stesso tempo non si sente bene ed ha la febbre alta, sospenda l'uso di {NOME DI FANTASIA} 40 mg e si rivolga immediatamente al medico.

Condizioni molto rare che si verificano in meno di 1 persona su 10.000 tra quelle che assumono {NOME DI FANTASIA} (questo significa che per ogni 10.000 pazienti che assumono {NOME DI FANTASIA}, per 9.999 pazienti non sono attesi questi effetti indesiderati).

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

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi con {NOME DI FANTASIA}:

Come tutti i medicinali, {NOME DI FANTASIA} può avere effetti indesiderati in alcuni pazienti. Condizioni comuni, che si verificano in almeno 100 su 10.000 pazienti in trattamento con {NOME DI FANTASIA} (questo significa che per ogni 10.000 pazienti, per 9.900 pazienti non sono attesi questi effetti indesiderati).

Queste includono:

- Nausea, dolore addominale, stipsi, flatulenza, indigestione, mal di testa, dolore muscolare, debolezza, diarrea, insonnia, capogiri, dolore al torace, reazioni allergiche, intorpidimento, dolore alle articolazioni e mal di schiena, astenia, edema periferico, prurito.

Altri effetti indesiderati meno comuni sono stati segnalati in alcuni pazienti in trattamento con {NOME DI FANTASIA} o con altri medicinali simili. Non tutti questi effetti sono necessariamente correlati all'uso di questi medicinali; condizioni non comuni che si verificano in meno di 100 pazienti su 10.000 in trattamento con {NOME DI FANTASIA} (questo significa che per ogni 10.000 pazienti in trattamento con {NOME DI FANTASIA}, per almeno 9.900 pazienti non sono attesi questi effetti indesiderati).

Queste includono:

- Anoressia (perdita dell'appetito), intorpidimento o formicolio delle dita delle mani e dei piedi, vomito, eruzione cutanea, crampi muscolari, sanguinamento o lividi imprevisti, ronzio alle orecchie e/o nella testa, aumento di peso, perdita della memoria, orticaria, sensazione di malessere, impotenza, perdita di capelli, pancreatite (infiammazione del pancreas con dolore allo stomaco).

Condizioni rare che si verificano in meno di 10 pazienti su 10.000 in trattamento con {NOME DI FANTASIA} (questo significa che su ogni 10.000 pazienti in trattamento con {NOME DI FANTASIA}, per almeno 9.990 pazienti non sono attesi questi effetti indesiderati).

Queste includono:

- Ridotta sensibilità al tatto e al dolore, dolore muscolare, eruzione cutanea con formazione di vescicole, edema periferico (p.es. gonfiore alle caviglie), epatite (infiammazione del fegato), ittero (giallo della cute e del bianco degli occhi), rabdomiolisi (grave dolore muscolare grave e debolezza, spesso associati a febbre).

Condizioni molto rare che si verificano in meno di 1 paziente su 10.000 in trattamento con {NOME DI FANTASIA} (questo significa che su ogni 10.000 pazienti che prendono {NOME DI FANTASIA}, per almeno 9.999 pazienti non sono attesi questi effetti indesiderati).

Queste includono:

- Edema angioneurotico (gonfiore di viso, lingua e trachea che possono causare una notevole difficoltà nel respirare), sindrome di Stevens-Johnson (condizione grave caratterizzata dalla formazione di bolle con coinvolgimento della cute, bocca, occhi e organi genitali), eritema multiforme (eruzione cutanea a chiazze rosse). Sono stati inoltre rilevati aumenti e riduzioni dei livelli di zucchero nel sangue (se ha il diabete deve continuare a monitorare attentamente i livelli di zucchero nel sangue).

In caso di effetti indesiderati, informi il medico. Lui/lei deciderà le azioni successive da intraprendere.

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

5. COME CONSERVARE {NOME DI FANTASIA} 40 mg

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Non usi {NOME DI FANTASIA} 40 mg 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.

Non usi {NOME DI FANTASIA} 40 mg se nota segni visibili di deterioramento.

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 DI FANTASIA} 40 mg

Il principio attivo di {NOME DI FANTASIA} 40 mg è l'atorvastatina. Ogni compressa contiene 10 mg di atorvastatina come atorvastatina triidrato.

Le compresse di {NOME DI FANTASIA} contengono anche i seguenti eccipienti: calcio carbonato, cellulosa microcristallina, lattosio, croscarmellosa sodica, polisorbato 80, idrossipropilcellulosa e magnesio stearato.

Il rivestimento delle compresse di {NOME DI FANTASIA} contiene ipromellosa, macrogol 8000, titanio diossido (E171), talco, simeticone, macrogol stearato, acido sorbico e cera candelilla

Descrizione dell'aspetto di {NOME DI FANTASIA} 40 mg e contenuto della confezione

Le compresse di {NOME DI FANTASIA} sono bianche ed hanno forma ovale. Sono marcate "40" da un lato e "PD 157" dall'altro.

Le compresse {NOME DI FANTASIA} 40 mg sono disponibili in confezioni in blister da 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 e 100 compresse rivestite con film e in confezioni ospedaliere da 200 (10 x 20) o 500 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]> [For referral procedures]

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

Austria	Sortis
Belgium	Lipitor
Denmark	Zarator
Finland	Lipitor
Germany	Sortis
Greece	Lipitor
Italy	Xarator
Luxembourg	Lipitor

Portugal
The Netherlands
Spain
Sweden

Zarator
Lipitor
Zarator
Lipitor

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

<[Completare con i dati nazionali]>

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

{NOME DI FANTASIA} 80 compresse rivestite con film

Atorvastatina calcio

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]> [For referral procedures]

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 si aggrava, 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 DI FANTASIA} 80 mg e a che cosa serve
2. Prima di prendere {NOME DI FANTASIA} 80 mg
3. Come prendere {NOME DI FANTASIA} 80 mg
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare {NOME DI FANTASIA} 80 mg
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È {NOME DI FANTASIA} 80 mg E A CHE COSA SERVE

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

{NOME DI FANTASIA} 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 DI FANTASIA} può anche essere impiegato per ridurre questo rischio, anche se i livelli di colesterolo sono normali. Una dieta standard per ridurre il colesterolo deve proseguire durante il trattamento.

Il colesterolo è una sostanza normalmente presente nell'organismo necessaria per una crescita normale. Tuttavia, se nel sangue è presente una quantità eccessiva di colesterolo, questo può depositarsi sulle pareti dei vasi sanguigni che possono infine ostruirsi. Questa è una delle cause più frequenti di malattia cardiaca. E' noto che un aumento dei livelli di colesterolo aumenta il rischio di malattia cardiaca. Altri fattori che aumentano il rischio di malattia cardiaca includono pressione alta, diabete, aumento di peso, mancanza di esercizio fisico, fumo o una storia familiare di malattia cardiaca.

2. PRIMA DI PRENDERE {NOME DI FANTASIA} 80 mg

Non prenda {NOME DI FANTASIA} 80 mg

- se è ipersensibile (allergico) a {NOME DI FANTASIA}, o a medicinali simili utilizzati per ridurre i livelli di lipidi nel sangue, oppure ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale – vedere Sezione 5 per i dettagli.
- se ha o ha se ha mai avuto una malattia che interessa il fegato
- se i risultati dei test di funzionalità epatica hanno evidenziato valori inesplicabilmente alterati
- se è una donna in età fertile e non utilizza un metodo affidabile di contraccezione
- se è incinta, sta pianificando una gravidanza o sta allattando
- se ha un disturbo muscolare chiamato miopatia (dolori muscolari ripetuti o inesplicabili)

Faccia particolare attenzione con {NOME DI FANTASIA} 80 mg

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

- 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 (p.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
- se il medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale

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 DI FANTASIA} per prevedere il rischio di effetti indesiderati di tipo muscolare.

Assunzione di {NOME DI FANTASIA} con altri medicinali

Alcuni medicinali possono interagire con {NOME DI FANTASIA}:

- Medicinali utilizzati per modificare il modo in cui funziona il sistema immunitario, p.es. ciclosporina
- Alcuni antibiotici o antifungini, p.es. eritromicina, claritromicina, ketoconazolo, itraconazolo, rifampicina
- Altri medicinali utilizzati per regolare i livelli di lipidi, p.es. gemfibrozil, altri fibrati, derivati dell'acido nicotinico, colestipolo
- Alcuni calcioantagonisti utilizzati per l'angina o per la pressione alta, p.es. nifedipina; medicinali per regolare il ritmo cardiaco, p.es. digossina
- Alcune benzodiazepine utilizzate per l'ansia e altre condizioni, p.es. nefazodone
- Inibitori delle proteasi utilizzati per il trattamento dell'HIV
- Altri medicinali che notoriamente interagiscono con {NOME DI FANTASIA} includono il warfarin (riduce la formazione di coaguli nel sangue), i contraccettivi orali, la fenitoina (un anticonvulsivante per l'epilessia) e gli antiacidi (prodotti contro l'indigestione contenenti alluminio e magnesio)

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

Assunzione di {NOME DI FANTASIA} con cibi e bevande*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 DI FANTASIA}.

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 DI FANTASIA} 80 mg".

Gravidanza

Non assuma {NOME DI FANTASIA} se è incinta, se pensa di essere incinta, o se sta pianificando una gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo di contraccezione efficace.

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

Allattamento

Non assuma {NOME DI FANTASIA} se sta allattando.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi se questo medicinale altera la tua capacità di guidare. Non usi strumenti o macchinari se la tua capacità di utilizzarli è alterata da questo medicinale.

3. COME PRENDERE {NOME DI FANTASIA} 80 mg

La dose abituale di {NOME DI FANTASIA} 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 DI FANTASIA} è 80 mg una volta al giorno.

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

Prenda sempre {NOME DI FANTASIA} 80 mg seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se non è sicuro consulti il medico o il farmacista.

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 DI FANTASIA} 80 mg.

La durata del trattamento con {NOME DI FANTASIA} 80 mg viene stabilita dal medico.

Se ha l'impressione che l'effetto di {NOME DI FANTASIA} 80 mg è troppo forte o troppo debole si rivolga al medico.

Se prende più {NOME DI FANTASIA} 80 mg di quanto deve

Se incidentalmente prende troppe compresse di {NOME DI FANTASIA} 80 mg (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 DI FANTASIA} 80 mg

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 DI FANTASIA} 80 mg

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 DI FANTASIA} 80 mg può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

I seguenti effetti indesiderati sono importanti e richiedono un'attenzione immediata:

- Edema angioneurotico (gonfiore di viso, lingua e trachea che possono causare una notevole difficoltà nel respirare). Si tratta di una reazione molto rara, che può essere molto grave. Se questa reazione si verifica deve immediatamente contattare il medico.
- Talvolta i pazienti hanno manifestato un'atrofia o un'inflammatione muscolare che molto raramente è progredita fino a diventare una condizione grave potenzialmente fatale per il paziente (tale condizione è denominata "rabdomiolisi"). Se manifesta debolezza muscolare, dolenzia o dolore e in particolare se allo stesso tempo non si sente bene ed ha la febbre alta, sospenda l'uso di {NOME DI FANTASIA} 80 mg e si rivolga immediatamente al medico.

Condizioni molto rare che si verificano in meno di 1 persona su 10.000 tra quelle che assumono {NOME DI FANTASIA} (questo significa che per ogni 10.000 pazienti che assumono {NOME DI FANTASIA}, per 9.999 pazienti non sono attesi questi effetti indesiderati).

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

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi con {NOME DI FANTASIA}:

Come tutti i medicinali, {NOME DI FANTASIA} può avere effetti indesiderati in alcuni pazienti. Condizioni comuni, che si verificano in almeno 100 su 10.000 pazienti in trattamento con {NOME DI FANTASIA} (questo significa che per ogni 10.000 pazienti, per 9.900 pazienti non sono attesi questi effetti indesiderati).

Queste includono:

- Nausea, dolore addominale, stipsi, flatulenza, indigestione, mal di testa, dolore muscolare, debolezza, diarrea, insonnia, capogiri, dolore al torace, reazioni allergiche, intorpidimento, dolore alle articolazioni e mal di schiena, astenia, edema periferico, prurito.

Altri effetti indesiderati meno comuni sono stati segnalati in alcuni pazienti in trattamento con {NOME DI FANTASIA} o con altri medicinali simili. Non tutti questi effetti sono necessariamente correlati all'uso di questi medicinali; condizioni non comuni che si verificano in meno di 100 pazienti su 10.000 in trattamento con {NOME DI FANTASIA} (questo significa che per ogni 10.000 pazienti in trattamento con {NOME DI FANTASIA}, per almeno 9.900 pazienti non sono attesi questi effetti indesiderati).

Queste includono:

- Anoressia (perdita dell'appetito), intorpidimento o formicolio delle dita delle mani e dei piedi, vomito, eruzione cutanea, crampi muscolari, sanguinamento o lividi imprevisti, ronzio alle orecchie e/o nella testa, aumento di peso, perdita della memoria, orticaria, sensazione di malessere, impotenza, perdita di capelli, pancreatite (infiammazione del pancreas con dolore allo stomaco).

Condizioni rare che si verificano in meno di 10 pazienti su 10.000 in trattamento con {NOME DI FANTASIA} (questo significa che su ogni 10.000 pazienti in trattamento con {NOME DI FANTASIA}, per almeno 9.990 pazienti non sono attesi questi effetti indesiderati).

Queste includono:

- Ridotta sensibilità al tatto e al dolore, dolore muscolare, eruzione cutanea con formazione di vescicole, edema periferico (p.es. gonfiore alle caviglie), epatite (infiammazione del fegato), ittero (giallo della cute e del bianco degli occhi), rabdomiolisi (grave dolore muscolare grave e debolezza, spesso associati a febbre).

Condizioni molto rare che si verificano in meno di 1 paziente su 10.000 in trattamento con {NOME DI FANTASIA} (questo significa che su ogni 10.000 pazienti che prendono {NOME DI FANTASIA}, per almeno 9.999 pazienti non sono attesi questi effetti indesiderati).

Queste includono:

- Edema angioneurotico (gonfiore di viso, lingua e trachea che possono causare una notevole difficoltà nel respirare), sindrome di Stevens-Johnson (condizione grave caratterizzata dalla formazione di bolle con coinvolgimento della cute, bocca, occhi e organi genitali), eritema multiforme (eruzione cutanea a chiazze rosse). Sono stati inoltre rilevati aumenti e riduzioni dei livelli di zucchero nel sangue (se ha il diabete deve continuare a monitorare attentamente i livelli di zucchero nel sangue).

In caso di effetti indesiderati, informi il medico. Lui/lei deciderà le azioni successive da intraprendere.

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

5. COME CONSERVARE {NOME DI FANTASIA} 80 mg

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Non usi {NOME DI FANTASIA} 80 mg 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.

Non usi {NOME DI FANTASIA} 80 mg se nota segni visibili di deterioramento.

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 DI FANTASIA} 80 mg

Il principio attivo di {NOME DI FANTASIA} 80 mg è l'atorvastatina. Ogni compressa contiene 10 mg di atorvastatina come atorvastatina triidrato.

Le compresse di {NOME DI FANTASIA} contengono anche i seguenti eccipienti: calcio carbonato, cellulosa microcristallina, lattosio, croscarmellosa sodica, polisorbato 80, idrossipropilcellulosa e magnesio stearato.

Il rivestimento delle compresse di {NOME DI FANTASIA} contiene ipromellosa, macrogol 8000, titanio diossido (E171), talco, simeticone, macrogol stearato e acido sorbico

Descrizione dell'aspetto di {NOME DI FANTASIA} 80 mg e contenuto della confezione

Le compresse di {NOME DI FANTASIA} sono bianche ed hanno forma ovale. Sono marcate "80" da un lato e "PD 158" dall'altro.

Le compresse {NOME DI FANTASIA} 80 mg sono disponibili in confezioni in blister da 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 e 100 compresse rivestite con film e in confezioni ospedaliere da 200 (10 x 20) o 500 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]> [For referral procedures]

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

Austria	Sortis
Belgium	Lipitor
Denmark	Zarator
Finland	Lipitor
Germany	Sortis
Greece	Lipitor
Italy	Xarator
Luxembourg	Lipitor

Portugal
The Netherlands
Spain
Sweden

Zarator
Lipitor
Zarator
Lipitor

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

<[Completare con i dati nazionali]>