**AUTORIZAŢIE DE PUNERE PE PIAŢĂ NR. 10559/2018/01** *Anexa 2*

 **10560/2018/01**

 **10561/2018/01**

 **10562/2018/01**

**Rezumatul caracteristicilor produsului**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Stavra 10 mg comprimate filmate

Stavra 20 mg comprimate filmate

Stavra 40 mg comprimate filmate

Stavra 80 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Un comprimat filmat conţine atorvastatină 10 mg sub formă de atorvastatină calcică trihidrat.

Un comprimat filmat conţine atorvastatină 20 mg sub formă de atorvastatină calcică trihidrat.

Un comprimat filmat conţine atorvastatină 40 mg sub formă de atorvastatină calcică trihidrat.

Un comprimat filmat conţine atorvastatină 80 mg sub formă de atorvastatină calcică trihidrat.

Excipienţi cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat de Stavra 10 mg conţine lactoză 45,82 mg.

Fiecare comprimat filmat de Stavra 20 mg conţine lactoză 91,63 mg.

Fiecare comprimat filmat de Stavra 40 mg conţine lactoză 183,26 mg.

Fiecare comprimat filmat de Stavra 80 mg conţine lactoză 366,53 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

10 mg: Stavra comprimate filmate sunt comprimate biconvexe, rotunde, de culoare albă, prevăzute cu o linie mediană pe una din feţe şi marcate cu „10” pe cealaltă faţă. Dimensiunile fiecărui comprimat sunt de aproximativ 7,0 mm.

20 mg: Stavra comprimate filmate sunt comprimate biconvexe, rotunde, de culoare albă, prevăzute cu o linie mediană pe una din feţe şi marcate cu „20” pe cealaltă faţă. Dimensiunile fiecărui comprimat sunt de aproximativ 9,0 mm.

40 mg: Stavra comprimate filmate sunt comprimate biconvexe, rotunde, de culoare albă, prevăzute cu o linie mediană pe una din feţe şi marcate cu „40” pe cealaltă faţă. Dimensiunile fiecărui comprimat sunt de aproximativ 11,0 mm.

80 mg: Comprimatele filmate de atorvastatină sunt comprimate biconvexe, alungite, de culoare albă, prevăzute cu o linie mediană pe una din feţe şi marcate cu „80” pe cealaltă faţă. Dimensiunile fiecărui comprimat sunt de aproximativ 20,0 mm x 8,0 mm.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Hipercolesterolemie

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

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

Prevenirea afecţiunilor cardiovasculare

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienţii adulţi la care se estimează că prezintă un risc crescut pentru un prim eveniment cardiovascular (vezi pct. 5.1.), ca adjuvant pentru corectarea altor factori de risc.

* 1. **Doze şi mod de administrare**

Doze

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

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

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

*Hipercolesterolemia primară şi hiperlipidemia combinată (mixtă)*

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

*Hipercolesterolemia familială heterozigotă*

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

*Hipercolesterolemia familială homozigotă*

Datele disponibile sunt limitate (vezi pct.5.1).

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

*Prevenirea afecţiunilor cardiovasculare*

În studiile de prevenţie primară, doza a fost de 10 mg pe zi. Dozele mai mari pot fi necesare pentru obţinerea unor concentraţii de LDL-colesterol în conformitate cu recomandările actuale.

*Administrarea concomitentă cu alte medicamente*

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

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

*Insuficienţă renală*

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

*Insuficienţă hepatică*

Atorvastatina trebuie utilizată cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.4 şi 5.2). Atorvastatina este contraindicată la pacienţii cu boală hepatică activă (vezi pct. 4.3).

*Vârstnici*

Eficacitatea şi siguranţa la pacienţii cu vârsta peste 70 de ani cărora li se administrează dozele recomandate sunt similare cu cele observate la populaţia generală.

*Copii şi adolescenţi*

*Hipercolesterolemie:*

Administrarea la copii şi adolescenţi trebuie efectuată numai de către medici specializaţi în tratamentul hiperlipidemiei la copii şi adolescenţi, iar pacienţii trebuie reevaluaţi periodic în scopul evaluării progresului tratamentului.

Pentru pacienţii cu hipercolesterolemie familială heterozigotă cu vârsta de 10 ani şi peste, doza iniţială recomandată de atorvastatină este de 10 mg pe zi (vezi pct. 5.1). Doza poate fi crescută până la 80 mg pe zi, în funcţie de răspuns şi tolerabilitate. Dozele trebuie individualizate în funcţie de scopul propus al tratamentului. Ajustările trebuie efectuate la intervale de cel puţin 4 săptămâni. Creşterea treptată a dozei până la 80 mg pe zi este susţinută de date ale studiilor la adulţi şi de date clinice limitate obţinute din studiile pe copii cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (vezi pct. 4.8 şi 5.1). Există date limitate disponibile privind siguranţa şi eficacitatea la copiii cu vârsta între 6 şi 10 ani, cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, obţinute din studii deschise. Stavra nu este indicată în tratamentul pacienţilor cu vârsta sub 10 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 şi 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Alte forme farmaceutice sau concentraţii pot fi mai adecvate la această categorie de pacienţi.

Mod de administrare

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

**4.3 Contraindicaţii**

Stavra este contraindicată la pacienţi:

− cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1

− cu boală hepatică activă sau cu creşteri persistente inexplicabile ale valorilor transaminazelor serice, care depăşesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale;

− tratați cu antiviralele glecaprevir/pibrentasvir împotriva hepatitei cu virus C;

− în timpul sarcinii, alăptării şi la femeile aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate (vezi pct. 4.6).

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Efecte hepatice

Trebuie efectuate teste ale funcţiei hepatice înainte de începerea tratamentului şi, ulterior, periodic. La pacienţii care prezintă orice semne sau simptome sugestive ale unei posibile afecţiuni hepatice trebuie efectuate teste ale funcţiei hepatice. Pacienţii care prezintă creşteri ale valorilor transaminazelor serice trebuie monitorizaţi strict până la revenirea la valorile normale. În cazul creşterii valorilor transaminazelor de peste 3 ori faţă de limita superioară a valorilor normale (LSVN), se recomandă fie reducerea dozei, fie întreruperea tratamentului cu Stavra (vezi pct. 4.8).

Stavra trebuie administrată cu precauţie la pacienţii care consumă cantităţi importante de alcool etilic şi/sau la cei cu afecţiuni hepatice în antecedente.

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

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

Efecte asupra musculaturii scheletice

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, atorvastatina poate afecta rareori musculatura scheletică, provocând mialgie, miozită şi miopatie, care pot evolua către rabdomioliză, o afecţiune cu evoluţie potenţial letală, caracterizată prin creşteri importante ale valorilor creatinkinazei (CK) (> 10 ori LSVN), mioglobinemie şi mioglobinurie, care poate determina insuficienţă renală.

Au existat raportări foarte rare de miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI) în cursul sau după tratamentul cu anumite statine. MNMI este caracterizată clinic printr-o slăbiciune persistentă a musculaturii proximale şi printr-o concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine.

*Înainte de tratament*

Atorvastatina trebuie prescrisă cu precauţie la pacienţii cu factori predispozanţi pentru rabdomioliză. Concentraţia de creatinkinază (CK) trebuie determinată înainte de începerea tratamentului cu statine în următoarele situaţii:

− insuficienţă renală

− hipotiroidism

− antecedente personale sau familiale de tulburări musculare ereditare

− antecedente de toxicitate musculară în legatură cu administrarea de statine sau fibraţi

− antecedente de afecţiune hepatică şi/sau în cazul în care se consumă cantităţi importante de alcool etilic

− la persoanele vârstnice (cu vârsta peste 70 de ani), necesitatea acestei determinări trebuie luată în considerare în funcţie de prezenţa altor factori predispozanţi pentru rabdomioliză

− situaţii în care pot apărea creşteri ale concentraţiilor plasmatice, cum sunt interacţiunile (vezi pct. 4.5) şi grupele speciale de pacienţi, inclusiv subpopulaţiile genetice (vezi pct. 5.2).

În aceste situaţii, trebuie avut în vedere riscul tratamentului comparativ cu beneficiile posibile şi se recomandă monitorizarea clinică a pacienţilor.

În cazul unor valori semnificativ crescute ale CK (> 5 ori LSVN) la momentul iniţial, tratamentul nu trebuie început.

*Determinarea creatinkinazei (CK)*

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

*În timpul tratamentului*

− pacienţii trebuie rugaţi să raporteze imediat apariţia durerilor musculare, crampelor musculare sau slăbiciunii musculară, în special dacă sunt asociate cu stare generală de rău sau febră;

− dacă aceste simptome apar în timp ce pacientului i se administrează tratament cu atorvastatină, trebuie determinate valorile CK. În cazul în care aceste valori sunt semnificativ crescute (> 5 ori LSVN), tratamentul trebuie întrerupt.

− dacă simptomele musculare sunt severe şi determină disconfort zilnic, chiar dacă valorile CK sunt crescute < 5 ori LSVN, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

− dacă simptomele dispar şi valorile CK revin la normal, poate fi luată în considerare reînceperea tratamentului cu atorvastatină sau începerea tratamentului cu o altă statină, cu utilizarea dozei minime şi monitorizarea atentă a pacientului.

− tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt în cazul creşterii, semnificative din punct de vedere clinic, a valorilor CK (>10 ori LSVN) sau dacă se suspectează sau se confirmă diagnosticul de rabdomioliză.

*Tratamentul concomitent cu alte medicamente*

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

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

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

Tratamentul cu statină poate fi reluat la şapte zile după ultima doză de acid fusidic.

În circumstanţe excepţionale, în care utilizarea prelungită de acid fusidic sistemic este necesară, de exemplu pentru tratamentul infecţiilor severe, necesitatea administrării Stavra în asociere cu acid fusidic trebuie luată în considerare numai de la caz la caz şi sub supraveghere medicală atentă.

Copii şi adolescenţi

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

Boală pulmonară interstiţială

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

Diabet zaharat

Unele dovezi sugerează că statinele, ca şi clasă de medicamente, determină hiperglicemie, iar la unii pacienţi, cu risc crescut de diabet zaharat în viitor, pot produce hiperglicemie cu nişte valori la care este indicată abordarea terapeutică curentă pentru diabet zaharat. Cu toate acestea, riscul este depăşit de scăderea riscului vascular cu statine şi, prin urmare, nu trebuie să fie un motiv pentru oprirea tratamentului cu statine. Pacienţii cu risc (cu valori ale glucozei à jeun cuprinse între 5,6 şi 6,9 mmol/l, IMC> 30 kg/m2, valori crescute ale trigliceridelor, hipertensiune arterială) trebuie monitorizaţi atât din punct de vedere clinic cât şi biochimic, conform ghidurilor naţionale respective.

Excipienţi

Stavra conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

* 1. **Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra atorvastatinei

Atorvastatina este metabolizată prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4) şi este substrat al proteinelor hepatice de transport, polipeptidului de transport al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și transportorului 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatina este de asemenea identificată ca substrat al proteinei 1 asociată rezistenței plurimedicamentoase (MDR1) și al proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei (vezi pct. 5.2).Administrarea concomitentă a medicamentelor inhibitoare ale CYP3A4 sau a proteinelor transportoare poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale atorvastatinei şi creşterea riscului de miopatie. Acest risc poate fi crescut şi în cazul administrării concomitente de atorvastatină şi alte medicamente care au potenţial de a induce miopatie, cum sunt derivaţii acidului fibric şi ezetimib (vezi pct. 4.4).

*Inhibitori ai izoenzimei CYP3A4*

S-a demonstrat că inhibitorii puternici ai izoenzimei CYP3A4 duc la creşterea marcată a concentraţiilor de atorvastatină (vezi Tabelul 1 şi informaţiile specifice de mai jos). Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, unele antivirale utilizate pentru tratamentul VHC (de exemplu elbasvir/grazoprevir) şi inhibitori ai proteazei HIV, inclusiv ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir etc.) trebuie evitată pe cât posibil. În cazul în care administrarea concomitentă a acestor medicamente şi a atorvastatinei nu poate fi evitată, trebuie utilizate doze iniţiale şi maxime de atorvastatină mai mici şi se recomandă monitorizarea clinică corespunzătoare a pacientului (vezi Tabelul 1).

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

*Inductori ai izonenzimei CYP3A*

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

*Inhibitori de transport*

Inhibitorii proteinelor transportoare (de exemplu ciclosporina,letermovir ) pot creşte expunerea sistemică a atorvastatinei (vezi Tabelul 1). Nu se cunoaşte efectul inhibării captării hepatice a proteinelor transportoare asupra concentraţiilor atorvastatinei la nivelul hepatocitelor. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă scăderea dozei şi monitorizarea clinică în vederea evaluării eficacităţii (vezi Tabelul 1).

Nu este recomandată administrarea atorvastatinei la pacienții care iau letermovir concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.4).

*Gemfibrozil / derivaţi ai acidului fibric*

Utilizarea fibraţilor în monoterapie este ocazional asociată cu reacţii adverse musculare, inclusiv rabdomioliză. Riscul de apariţie a acestor reacţii adverse poate fi crescut în cazul utilizării concomitente de derivaţi ai acidului fibric şi atorvastatină. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie utilizate dozele minime de atorvastatină necesare pentru a atinge obiectivul terapeutic, iar pacienţii trebuie monitorizaţi în mod corespunzător (vezi pct. 4.4).

*Ezetimib*

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

*Colestipol*

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

*Acid fusidic*

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

Dacă este necesar tratamentul cu acid fusidic sistemic, tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt pe întreaga durată a tratamentului cu acid fusidic (vezi pct. 4.4).

*Colchicină*

Cu toate că nu au fost efectuate studii de interacțiune cu atorvastatină și colchicină, au fost raportate cazuri de miopatie în urma administrării concomitente de atorvastatină și colchicină, și se recomandă prudență atunci când se prescrie atorvastatină cu colchicină.

Efectul atorvastatinei asupra altor medicamente administrate concomitent

*Digoxină*

Când au fost administrate concomitent doze repetate de digoxină şi atorvastatină 10 mg, concentraţiile plasmatice ale digoxinei la starea de echilibru au crescut uşor. Pacienţii cărora li se administrează digoxină trebuie monitorizaţi cu atenţie.

*Contraceptive orale*

Administrarea concomitentă de Stavra cu un contraceptiv oral a determinat creşterea concentraţiei de noretindronă şi etinilestradiol.

*Warfarină*

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

Copii şi adolescenţi

Au fost efectuate studii privind interacţiunile între medicamente numai la adulţi. Nu se cunoaşte amploarea acestor interacţiuni la copii şi adolescenţi. Interacţiunile pentru adulţi menţionate mai sus şi atenţionările de la pct. 4.4 trebuie avute în vedere la copii şi adolescenţi.

Interacţiuni cu alte medicamente

Tabelul 1: Efecte ale medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii atorvastatinei

|  |  |
| --- | --- |
| Medicamentul administrat concomitent şi schema de tratament | Atorvastatină |
| Doză (mg) | Modificarea ASC& | Recomandare clinică# |
| Tipranavir 500 mg x 2/zi / Ritonavir 200 mg x 2/zi, timp de 8 zile (zilele 14 - 21) | 40 mg în ziua 1, 10 mg în ziua 20 | 9,4 | În cazurile în care asocierea cu atorvastatină este necesară, nu se va depăşi doza de 10 mg atorvastatină pe zi. Se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienţi |
| Ciclosporină 5,2 mg/kg şi zi, doză stabilă  | 10 mg x 1/zi, timp de 28 zile | 8,7 |
| Telaprevir 750 mg la fiecare 8 ore, timp de 10 zile | 20 mg, DU | 7,9 |
|  |  |  |
| Glecaprevir 400 mg o dată pe zi/ Pibrentasvir 120 mg o dată pe zi, 7 zile | 10 mg o dată pe zi timp de 7 zile | 8,3 | Este contraindicată administrarea concomitentă cu produse care conțin glecaprevir sau pibrentasvir (vezi pct. 4.3). |
|  |  |  | . |
| Lopinavir 400 mg x 2/zi / Ritonavir 100 mg x 2/zi, timp de 14 zile | 20 mg x 1/zi, timp de 4 zile | 5,9 | În cazurile în care administrarea concomitentă de atorvastatină este necesară, se recomandă doze mai mici de întreţinere. Dacă dozele de atorvastatină depăşesc 20 mg, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienţi. |
| Claritromicină 500 mg x 2/zi, timp de 9 zile  | 80 mg x 1/zi, timp de 8 zile | 4,5 |
| Saquinavir 400 mg x 2/zi / Ritonavir (300 mg x 2/zi între zilele 5-7, doză crescută la 400 mg x 2/zi în ziua 8), între zilele 4-18, după 30 min de la administrarea atorvastatinei | 40 mg x 1/zi, timp de 4 zile | 3,9 | În cazurile în care administrarea concomitentă de atorvastatină este necesară, se recomandă doze mai mici de întreţinere. Dacă dozele de atorvastatină depăşesc 40 mg, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienţi.  |
| Darunavir 300 mg x 2/zi / Ritonavir 100 mg x 2/zi, timp de 9 zile  | 10 mg x 1/zi, timp de 4 zile | 3,4  |
| Itraconazol 200 mg x 1/zi, timp de 4 zile  | 40 mg DU | 3,3 |
| Fosamprenavir 700 mg x 2/zi / Ritonavir 100 mg x 2/zi, timp de 14 zile  | 10 mg x 1/zi, timp de 4 zile | 2,5 |
| Fosamprenavir 1400 mg x 2/zi, timp de 14 zile  | 10 mg x 1/zi, timp de 4 zile | 2,3 |
| Elbasvir 50 mg o dată pe zi/Grazoprevir 200 mg o dată pe zi, 13 zile | 10 mg doză unică | 1,95 | Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg în timpul administrării concomitente cu produse care conțin elbasvir sau grazoprevir |
| Letermovir 480 mg o dată pe zi, 10 zile | 20 mg doză unică | 3,29 | Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg în timpul administrării concomitente cu produse care conțin letermovir |
| Nelfinavir 1250 mg x 2/zi, timp de 14 zile | 10 mg x 1/zi, timp de 28 zile | 1,74 | Fără recomandări specifice |
| Suc de grepfrut , 240 ml x 1/zi\* | 40 mg, DU | 1,37  | Nu se recomandă consumul concomitent al unor cantităţi mari de suc de grepfrut împreună cu atorvastatină. |
| Diltiazem 240 mg x 1/zi, timp de 28 zile  | 40 mg, DU | 1,51 | După iniţierea tratamentului cu diltiazem sau după ajustarea dozelor, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienţi. |
| Eritromicină 500 mg x 4/zi, timp de 7 zile  | 10 mg, DU | 1,33 | Se recomandă doze maxime mai mici şi monitorizarea clinică a acestor pacienţi. |
| Amlodipină 10 mg, doză unică  | 80 mg, DU | 1,18  | Fără recomandări specifice |
| Cimetidină 300 mg x 4/zi, timp de 2 săptămâni | 10 mg x 1/zi, timp de 2 săptămâni | 1,00 | Fără recomandări specifice |
| Colestipol 10 g x 2/zi, timp de 24 săptămâni | 40 mg x 1/zi, timp de 8 săptămâni | 0,74\*\* | Fără recomandări specifice |
| Suspensie antiacidă de hidroxizi de magneziu şi aluminiu, 30 ml x 4/zi, 17 zile | 10 mg x 1/zi, timp de 15 zile | 0,66 | Fără recomandări specifice |
| Efavirenz 600 mg x 1/zi, timp de 14 zile  | 10 mg timp de 3 zile | 0,59 | Fără recomandări specifice |
| Rifampicină 600 mg x 1/zi, timp de 7 zile (administrare concomitentă)  | 40 mg DU | 1,12 | Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă administrarea concomitentă de atorvastatină şi rifampicină, însoţită de monitorizare clinică |
| Rifampicină 600 mg x 1/zi, timp de 5 zile (doze separate) | 40 mg DU | 0,20 |
| Gemfibrozil 600 mg x 2/zi, timp de 7 zile  | 40 mg DU  | 1,35  | Se recomandă doze iniţiale mai mici şi monitorizarea clinică a acestor pacienţi. |
| Fenofibrat 160 mg x 1/zi, timp de 7 zile | 40 mg DU  | 1,03 | Se recomandă doze iniţiale mai mici şi monitorizarea clinică a acestor pacienţi. |
| Boceprevir 800 mg x 3/zi, timp de 7 zile | 40 mg DU | 2,3 | Se recomandă doze iniţiale mai mici şi monitorizarea clinică a acestor pacienţi. Doza de atorvastatină nu trebuie să depăşească doza zilnică de 20 mg pe durata administrării concomitente de boceprevir. |

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

#Vezi pct. 4.4 şi 4.5 pentru semnificaţia clinică.

\*Conţine una sau mai multe componente care inhibă izoenzima CYP3A4 şi poate creşte concentraţiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de către izoenzima CYP3A4. Consumul unui pahar de 240 ml cu suc de grepfrut a determinat şi o scădere a ASC cu 20,4% pentru metabolitul activ orto-hidroxilic. Cantităţile mari de suc de grepfrut (peste 1,2 l pe zi timp de 5 zile) au crescut ASC a atorvastatinei de 2,5 ori şi ASC a fracţiei active (atorvastatină şi metaboliţi). Inhibitori ai HMGCoA reductazei 1,3 ori.

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

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

Tabelul 2: Efectele atorvastatinei asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent

|  |  |
| --- | --- |
| Atorvastatina şi schema de tratament | Medicament administrat concomitent  |
| Medicament/Doză (mg) | Raport al ASC& | Recomandare clinică |
| 80 mg x 1/zi, timp de 10 zile | Digoxină 0,25 mg x 1/zi, timp de 20 zile | 1,15 | Pacienţii cărora li se administrează digoxină trebuie monitorizaţi cu atenţie. |
| 40 mg x 1/zi, timp de 22 zile  | Contraceptive orale x 1/zi, timp de 2 luni- noretindronă 1 mg- etinilestradiol 35 μg |   1,281,19 | Fără recomandări specifice |
| 80 mg x 1/zi, timp de 15 zile  | \* Fenazonă, 600 mg DU | 1,03 | Fără recomandări specifice |
| 10 mg, DU | Tipranavir 500 mg x 2/zi /ritonavir 200 mg x 2/zi, timp de 7 zile | 1,08 | Fără recomandări specifice |
| 10 mg x 1/zi, timp de 4 zile | Fosamprenavir 1400 mg x 2/zi, timp de 14 zile | 0,73 | Fără recomandări specifice |
| 10 mg x 1/zi, timp de 4 zile | Fosamprenavir 700 mg x 2/zi /ritonavir 100 mg x 2/zi, timp de 14 zile | 0,99 | Fără recomandări specifice |

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

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

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

* 1. **Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Femei aflate la vârsta fertilă

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

Sarcina

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

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

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

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă atorvastatina sau metaboliţii acesteia se excretă în laptele uman. La şobolan, concentraţiile plasmatice ale atorvastatinei şi ale metaboliţilor săi activi sunt similare concentraţiilor din lapte (vezi pct. 5.3). Din cauza potenţialului de apariţie a unor reacţii adverse grave, alăptarea este contraindicată la femeile cărora li se administrează Stavra (vezi punctul 4.3). Atorvastatin este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitate

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

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Stavra are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

În baza de date a studiului clinic cu atorvastatină controlat cu placebo, care a inclus 16066 pacienţi (8755 la care s-a administrat Stavra comparativ cu 7311 la care s-a administrat placebo), cărora li s-a administrat tratament pe o perioadă medie de 53 săptămâni, 5,2% dintre pacienţii trataţi cu atorvastatină au întrerupt tratamentul din cauza reacţiilor adverse, comparativ cu 4,0% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo.

Pe baza datelor provenite din studiile clinice şi experienţei vaste din perioada după punerea pe piaţă, următorul tabel prezintă profilul reacţiilor adverse la Stavra.

Estimarea frecvenţei reacţiilor adverse a fost făcută utilizând următoarea convenţie:

Frecvente (≥1/100 şi <1/10)

Mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100)

Rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000)

Foarte rare (<1/10000)

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

*Infecţii şi infestări*

Frecvente: rinofaringită

*Tulburări hematologice şi limfatice*

Rare: trombocitopenie

*Tulburări ale sistemului imunitar*

Frecvente: reacţii alergice

Foarte rare: anafilaxie

*Tulburări metabolice şi de nutriţie*

Frecvente: hiperglicemie

Mai puţin frecvente: hipoglicemie, creştere ponderală, anorexie

*Tulburări psihice*

Mai puţin frecvente: coşmar, insomnie

*Tulburări ale sistemului nervos*

Frecvente: cefalee

Mai puţin frecvente: ameţeli, parestezie, hipoestezie, disgeuzie, amnezie

Rare: neuropatie periferică

*Tulburări oculare*

Mai puţin frecvente: vedere înceţoşată

Rare: tulburări de vedere

*Tulburări acustice şi vestibulare*

Mai puţin frecvente: tinitus

Foarte rare: pierderea auzului

*Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale:*

Frecvente: durere faringo-laringiană, epistaxis

*Tulburări gastro-intestinale*

Frecvente: constipaţie, flatulenţă, dispepsie, greaţă, diaree

Mai puţin frecvente: vărsături, durere în etajul abdominal superior şi inferior, eructaţii, pancreatită

*Tulburări hepatobiliare*

Mai puţin frecvente: hepatită

Rare: colestază

Foarte rare: insuficienţă hepatică

*Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat*

Mai puţin frecvente: urticarie, erupţie cutanată tranzitorie, prurit, alopecie

Rare: angioedem, dermatită buloasă inclusiv eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson şi necroliză epidermică toxică

*Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv*

Frecvente: mialgie, artralgie, durere la nivelul extremităţilor, spasme musculare, inflamaţii ale articulaţiilor, durere lombară

Mai puţin frecvente: durere de gât, oboseală musculară

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

Foarte rare: sindrom asemănător lupusului.

Cu frecvenţă necunoscută: Miopatie necrotizantă mediată imun (vezi pct. 4.4)

*Tulburări ale aparatului genital şi sânului*

Foarte rare: ginecomastie

*Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare*

Mai puţin frecvente: stare generală de rău, astenie, durere toracică, edem periferic, fatigabilitate, febră

*Investigaţii diagnostice*

Frecvente: valori anormale ale testelor funcţiilor hepatice**,** creşterea concentraţiilor plasmatice ale creatinkinazei

Mai puţin frecvente: prezenţa leucocitelor în urină

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, la pacienţii cărora li s-a administrat Stavra au fost raportate creşteri ale valorilor transaminazelor serice. De regulă, aceste modificări au fost uşoare, tranzitorii şi nu au necesitat întreruperea tratamentului. Creşteri ale valorilor transaminazelor serice, importante din punct de vedere clinic, (> 3 ori faţă de limita superioară a valorilor normale) au fost observate la 0,8% dintre pacienţii trataţi cu Stavra. Aceste creşteri au fost proporţionale cu doza şi reversibile la toţi pacienţii.

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

Copii şi adolescenţi

Pacienţii copii şi adolescenţi cu vârste între 10 şi 17 ani, trataţi cu atorvastatină, au prezentat un profil al reacţiilor adverse în general similar cu cel al pacienţilor trataţi cu placebo, cele mai frecvente reacţii adverse observate în ambele grupuri, indiferent de evaluarea cauzalităţii, au fost infecţiile. În cadrul unui studiu de 3 ani bazat pe evaluarea maturării şi dezvoltării generale, pe evaluarea stadiului Tanner şi pe măsurători de greutate şi înălţime, nu s-a observat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra creşterii şi maturării sexuale. Profilul de siguranţă şi tolerabilitate al pacienţilor copii şi adolescenţi a fost similar cu profilul de siguranţă cunoscut al atorvastatinei la pacienţii adulţi.

Baza de date privind siguranţa clinică include date privind siguranţa provenite de la 520 copii şi adolescenţi cărora li s-a administrat atorvastatină, dintre care 7 pacienţi aveau vârsta < 6 ani, 121 de pacienţi aveau vârsta cuprinsă între 6 şi 9 ani şi 392 de pacienţi aveau vârsta cuprinsă între 10 şi 17 ani. Pe baza datelor disponibile, frecvenţa, tipul şi severitatea reacţiilor adverse la copii sunt similare cu cele la adulţi.

Următoarele reacţii adverse au fost raportate cu unele statine:

• disfuncţie sexuală

• depresie

• cazuri excepţionale de boală pulmonară interstiţială, mai ales în cazul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.4)

• diabet zaharat: Frecvenţa va depinde de prezenţa sau absenţa factorilor de risc (glicemia à jeun ≥ 5,6 mmol/l, IMC> 30 kg/m2, valori crescute ale trigliceridelor, antecedente de hipertensiune arterială).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la

Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucureşti 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

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

**4.9 Supradozaj**

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

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

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

Atorvastatina este un inhibitor selectiv, competitiv al HMG-CoA reductazei, enzima care controlează viteza de transformare a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzimei A în mevalonat, precursor al sterolilor, incluzând colesterolul. Trigliceridele şi colesterolul din ficat sunt încorporate în lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL) şi eliberate în plasmă pentru a fi distribuite în ţesuturile periferice. Lipoproteinele cu densitate mică (LDL) se formează din VLDL şi sunt catabolizate în principal prin receptorul cu afinitate mare pentru LDL (receptorul LDL).

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

Atorvastatina scade sinteza de LDL şi numărul de particule LDL. Atorvastatina determină o creştere marcată şi susţinută a activităţii receptorului LDL, asociată cu îmbunătăţirea calitativă a particulelor LDL circulante. Atorvastatina este eficace în ceea ce priveşte reducerea LDL-colesterolului la pacienţii cu hipercolesterolemie familială homozigotă, pacienţi care în mod normal nu răspund la medicaţia hipolipemiantă obişnuită.

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

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

Hipercolesterolemia familială homozigotă

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

Ateroscleroză

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

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

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

Rezultatele studiului au fost obţinute cu concentraţia de 80 mg. Prin urmare, acestea nu pot fi extrapolate pentru concentraţii mai mici.

Profilurile de siguranţă şi tolerabilitate ale celor două grupuri de tratament au fost comparabile.

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

Sindromul coronarian acut

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

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

Prevenirea afecţiunilor cardiovasculare

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

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

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Eveniment | Reducerea riscului relativ (%) | Număr de evenimente (Atorvastatină faţă de placebo) | Reducerea riscului absolut1 (%) | valoarea p  |
| BCI letală şi IM non-letalTotal evenimente cardiovasculare şi proceduri de revascularizareTotal evenimente coronariene | 36%20%29% | 100 faţă de 154389 faţă de 483178 faţă de 247 | 1,1%1,9%1,4% | 0,00050,00080,0006 |

1Pe baza diferenţei ratelor de apariţie a evenimentelor pe parcursul unei urmăriri mediane de 3,3 ani.

BCI = boală coronariană ischemică; IM = infarct miocardic.

Mortalitatea totală şi mortalitatea de cauză cardiovasculară nu s-au redus semnificativ (185 faţă de 212 evenimente, p=0,17 şi 74 faţă de 82 evenimente, p=0,51). În analizele de subgrup în funcţie de sex (81% bărbaţi, 19% femei), s-a observat un efect benefic al atorvastatinei la bărbaţi, dar acesta nu a fost stabilit la femei, posibil din cauza unei frecvenţe mici de apariţie a evenimentelor în subgrupul cu femei. Mortalitatea globală şi de cauză cardiovasculară au fost mai mari la paciente (38 faţă de 30 şi 17 faţă de 12), dar aceste valori nu au fost semnificative statistic. A existat o interacţiune semnificativă a tratamentului în funcţie de terapia antihipertensivă la momentul iniţial. Criteriul de evaluare final principal (BCI letală şi IM non letal) a fost redus semnificativ de atorvastatină la pacienţii trataţi cu amlodipină (RR 0,47 (0,32-0,69), p = 0,00008), dar nu şi la cei trataţi cu atenolol (RR 0,83 (0,59-1,17), p = 0,287).

Efectul atorvastatinei asupra bolii cardiovasculare letale şi non-letale a fost, de asemenea, evaluat în cadrul unui studiu randomizat, placebo-controlat, dublu-orb, multicentric: Studiul Colaborativ cu Atorvastatină în Diabetul zaharat (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (*CARDS*)) la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, cu vârsta cuprinsă între 40 şi 75 ani, fără antecedente de boală cardiovasculară şi cu LDL colesterol ≤4,14 mmol/l (160 mg/dl) şi trigliceride ≤6,78 mmol/l (600 mg/dl). Toţi pacienţii au prezentat cel puţin 1 dintre următorii factori de risc: hipertensiune arterială, fumător curent, retinopatie, microalbuminurie sau macroalbuminurie.

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

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Eveniment | Reducerea riscului relativ (%) | Număr de evenimente (Atorvastatină faţă de placebo) | Reducerea riscului absolut1 (%) | valoarea p  |
| Evenimente cardiovasculare majore (IMA letal şi non-letal, IM silenţios, deces prin BCI acută, angină instabilă, CABG, PTCA, revascularizare, accident vascular cerebral)IM (IMA letal şi non-letal, IM silenţios)Accidente vasculare cerebrale (letale şi non-letale) | 37%42%48% | 83 faţă de 12738 faţă de 6421 faţă de 39 | 3,2%1,9%1,3% | 0,00100,00700,0163 |

1Pe baza diferenţei ratelor de apariţie a evenimentelor pe parcursul unei urmăriri mediane de 3,9 ani.

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

Nu a existat dovada unei diferenţe în ceea ce priveşte efectul tratamentului în funcţie de sexul, vârsta sau valoarea iniţială a LDL-colesterolului. A fost observată o tendinţă favorabilă în ceea ce priveşte rata de mortalitate (82 de decese în grupul cu administrare de placebo faţă de 61 de decese în grupul cu administrare de atorvastatină, p=0,0592).

Accident vascular cerebral recurent

În studiul Prevenţia Accidentelor vasculare cerebrale prin reducerea agresivă a valorilor colesterolului (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Colesterol Levels* (SPARCL)), a fost evaluat efectul administrării atorvastatinei în doză de 80 mg pe zi sau placebo asupra accidentelor vasculare cerebrale la 4731 pacienţi cu AVC (accident vascular cerebral ) sau AIT (accident ischemic tranzitoriu) în ultimele 6 luni, fără antecedente de boală coronariană (BC). Pacienţii au fost în proporţie de 60% bărbaţi, cu vârsta cuprinsă între 21 şi 92 de ani (în medie 63 de ani) şi cu valori iniţiale medii ale LDL -colesterolului de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). În timpul tratamentului cu atorvastatină, valoarea medie a LDL - colesterolului a fost de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) şi de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) în timpul administrării de placebo. Perioada mediană de urmărire a fost de 4,9 ani.

Atorvastatina în doză de 80 mg a redus riscul criteriului de evaluare final principal al accidentului vascular cerebral letal sau non-letal cu 15% (RR 0,85; IÎ95%, 0,72-1,00; p=0,05 sau 0,84; IÎ95%, 0,71-0,99; p=0,03 după ajustarea factorilor iniţiali) comparativ cu placebo. Mortalitatea din orice cauză a fost de 9,1% (216/2365) pentru administrare de atorvastatină comparativ cu 8,9% (211/2366) pentru administrare de placebo.

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

• Riscul accidentului vascular hemoragic a crescut la pacienţii care au fost incluşi în studiu cu accident vascular hemoragic în antecedente (7/45 în grupul cu administrare de atorvastatină comparativ cu 2/48 în grupul cu administrare de placebo; RR 4,06; IÎ95%, 0,84-19,57), iar riscul accidentului vascular ischemic a fost similar între grupuri (3/45 în grupul cu administrare de atorvastatină comparativ cu 2/48 în grupul cu administrare de placebo; RR 1,64; IÎ95%, 0,27-9,82).

• Riscul accidentului vascular hemoragic a crescut la pacienţii care au fost incluşi în studiu cu infarct lacunar în antecedente (20/708 în grupul cu administrare de atorvastatină comparativ cu 4/701 în grupul cu administrare de placebo; RR 4,99; IÎ95%, 1,71-14,61), iar riscul accidentului vascular ischemic a fost de asemenea scăzut (79/708 în grupul cu administrare de atorvastatină comparativ cu 102/701 în grupul cu administrare de placebo; RR 0,76; IÎ95%, 0,57-1,02). Este posibil ca riscul total de accident vascular cerebral să fie mai mare la pacienţii cu infarct lacunar în antecedente, cărora li se administrează tratament cu atorvastatină 80 mg pe zi.

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

Copii şi adolescenţi

*Hipercolesterolemia familială heterozigotă la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani*

Un studiu clinic deschis, cu o durată de 8 săptămâni, de evaluare a farmacocineticii, farmacodinamicii şi siguranţei şi tolerabilităţii atorvastatinei, a fost efectuat la copii şi adolescenţi cu hipercolesterolemie familială heterozigotă confirmată genetic şi cu valoarea iniţială a LDL-colesterolului ≥4 mmol/l. În total, au fost înrolaţi 39 copii şi adolescenţi, cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani. În Cohorta A au fost incluşi 15 copii, cu vârsta cuprinsă între 6 şi 12 ani, în stadiul Tanner 1. În Cohorta B au fost incluşi 24 copii, cu vârsta cuprinsă între 10 şi 17 ani, în stadiul Tanner ≥2.

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

Valorile medii ale LDL-colesterolului, colesterolului total, VLDL-colesterolului şi apolipoproteinei B au scăzut până în săptămâna a doua la toţi subiecţii. La subiecţii a căror doză a fost dublată, au fost observate scăderi suplimentare încă din săptămâna a doua, la prima determinare după creşterea dozei. Scăderea medie procentuală a valorilor parametrilor profilului lipidic a fost similară în ambele cohorte, indiferent dacă pacienţii au rămas în tratament cu doza iniţială sau li s-a dublat doza iniţială. În medie, în săptămâna a opta, modificarea faţă de valoarea iniţială, în procente, a fost de 40% pentru LDL-colesterol şi, respectiv, de 30%, pentru colesterolul total (CT), pe întreg intervalul expunerilor.

Într-un al doilea studiu deschis, cu un singur braţ de tratament, 271 de băieţi şi fete cu HeFH, cu vârsta între 6-15 ani au fost înrolaţi şi trataţi cu atorvastatină timp de până la trei ani. Includerea în studiu a necesitat HeFH confirmat şi un nivel iniţial al LDL-colesterolului ≥ 4 mmol/l (aproximativ 152 mg/dl). Studiul a inclus 139 de copii cu stadiul 1 de dezvoltare Tanner ( în general cu vârsta între 6-10 ani). Doza de atorvastatină (o dată pe zi) a început cu 5 mg (comprimat masticabil) la copiii cu vârsta sub 10 ani. La copiii cu vârsta de 10 ani sau peste, doza a început cu 10 mg atorvastatină (o dată pe zi). Pentru toţi copiii, doza se poate ajusta la valori mai mari pentru a se atinge valoarea ţintă de < 3,35 mmol/l LDL-colesterol. Doza medie ponderată pentru copiii cu vârsta între 6 şi 9 ani a fost de 19,6 mg şi doza medie ponderată pentru copiii cu vârsta de 10 ani sau peste a fost de 23,9 mg.

Valoarea medie iniţială (+/SD) a LDL-colesterolului a fost de 6,12 (1,26) mmol/l, adică aproximativ 233 (48) mg/dl. Pentru rezultatele finale, vezi tabelul 3.

Datele au fost în concordanţă cu lipsa efectelor medicamentului asupra oricăror parametri de creştere sau dezvoltare (adică, înălţime, greutate, IMC, stadiu Tanner, evaluarea de către investigator a maturării şi dezvoltării generale) la subiecţii copii şi adolescenţi cu HeFH care au primit tratament cu atorvastatină pe durata studiului de 3 ani. Nu au existat efecte observabile ale medicamentului evaluate de către investigator, asupra înălţimii, greutăţii, IMC în funcție de vârstă sau sex în cadrul examinării.

|  |
| --- |
| TABELUL 3 Efectele Stavra de reducere a lipidelor la adolescenţi băieţi şi fete cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (mmol/l) |
| Reper de timp | N | TC (S.D.) | LDL-C (S.D.) | HDL-C (S.D.) | TG (S.D.) | Apo B (S.D.)# |
| Iniţial | 271 | 7,86(1,30) | 6,12(1,26) | 1,314(0,2663) | 0,93(0,47) | 1,42(0,28)\*\* |
| Luna 30 | 206 | 4,95(0,77)\* | 3,25(0,67) | 1,327(0,2796) | 0,79(0,38)\* | 0,90(0,17)\* |
| Luna 36/ET | 240 | 5,12(0,86) | 3,45(0,81) | 1,308(0,2739) | 0,78(0,41) | 0,93(0,20)\*\*\* |
| TC= colesterol total; LDLC = colesterol cu densitate micăC; HDLC = colesterol cu densitate mareC; TG = trigliceride; Apo B = apolipoproteină B; „Luna 36/ET” include date ale examinării finale pentru subiecţii care au încheiat participarea înainte de reperul de timp programat de 36 luni, precum şi date ale celor 36 luni complete pentru subiecţii care au finalizat participarea de 36 luni; “\*”= Luna 30 N pentru acest parametru a fost 207; “\*\*”= N de referinţă pentru acest parametru a fost 270; “\*\*\*” = Luna 36/ET N pentru acest parametru a fost 243; “#”=g/l pentru Apo B. |

*Hipercolesterolemia familială heterozigotă la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 10 şi 17 ani*

Într-un studiu dublu-orb, placebo-controlat, urmat de o fază deschisă, 187 de băieţi şi de fete în postmenarhă, cu vârsta cuprinsă între 10 şi 17 ani (vârsta medie 14,1 ani,) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HF) sau hipercolesterolemie severă au fost repartizaţi randomizat, pentru a li se administra fie tratament cu atorvastatină (n=140), fie placebo (n=47), timp de 26 de săptămâni, iar apoi la toţi pacienţii s-a administrat atorvastatină timp de 26 săptămâni. În primele 4 săptămâni, doza de atorvastatină (o dată pe zi) a fost de 10 mg, crescută apoi treptat până la 20 mg, dacă valoarea LDL-colesterolului a fost >3,36 mmol/L. Pe parcursul celor 26 de săptămâni ale fazei dublu-orb, atorvastatina a scăzut în mod semnificativ concentraţia plasmatică a colesterolului total, LDL-colesterolului, trigliceridelor şi apolipoproteinei B. Valoarea medie atinsă de LDL-colesterol a fost de 3,38 mmol/L(cu limite cuprinse între 1,81 şi 6,26 mmol/L) în grupul cu administrare de atorvastatină, comparativ cu 5,91 mmol/L (cu limite cuprinse între 3,93-9,96 mmol/l) în grupul cu administrare de placebo, pe parcursul fazei dublu-orb, cu durata de două săptămâni.

Un studiu suplimentar efectuat la copii şi adolescenţi, care a comparat atorvastatina cu colestipol în tratamentul pacienţilor cu hipercolesterolemie, cu vârsta cuprinsă între 10 şi 18 ani, a demonstrat că atorvastatina (N=25) a determinat o scădere semnificativă a LDL-colesterolului în săptămâna 26 (p<0,05) faţă de colestipol (N=31).

Un studiu clinic de uz compasional la pacienţi cu hipercolesterolemie severă (inclusiv hipercolesterolemia homozigotă) a inclus 46 de pacienţi copii şi adolescenţi trataţi cu atorvastatină, în doze ajustate în funcţie de răspuns (la unii pacienţi s-au administrat 80 mg atorvastatină pe zi). Studiul a durat 3 ani: valorile LDL-colesterolului au scăzut cu 36%.

Nu a fost stabilită eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu atorvastatină în timpul copilăriei în scăderea morbidităţii şi mortalităţii la vârsta adultă.

Agenţia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu atorvastatină la copii cu vârsta de la 0 până la sub 6 ani, în tratamentul hipercolesterolemiei heterozigote şi la copii cu vârsta cuprinsă între 0 şi până la sub 18 ani în tratamentul hipercolesterolemiei familiale homozigote, hipercolesterolemiei combinate (mixte), hipercolesterolemiei primare şi pentru prevenţia evenimentelor cardiovasculare (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie

Atorvastatina se absoarbe rapid după administrarea pe cale orală; concentraţiile plasmatice maxime (Cmax) sunt atinse în decurs de 1 - 2 ore. Absorbţia creşte proporţional cu doza de atorvastatină. După administrarea pe cale orală, comprimatele filmate de atorvastatină prezintă o biodisponibilitate de 95% - 99% comparativ cu soluţia orală. Biodisponibilitatea absolută a atorvastatinei este de aproximativ 12%, iar biodisponibilitatea sistemică a activităţii inhibitorii a HMG-CoA reductazei este de aproximativ 30%. Biodisponibilitatea sistemică mică este atribuită clearance-ului presistemic la nivelul mucoasei gastro-intestinale şi/sau metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic.

Distribuţie

Volumul mediu de distribuţie al atorvastatinei este de 381 litri. Atorvastatina este legată > 98% de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Atorvastatina este metabolizată de către citocromul P450 3A4 cu formare de derivaţi orto- şi para-hidroxilaţi şi de diverşi produşi de beta-oxidare. Pe lângă alte căi de metabolizare, aceşti produşi sunt metabolizaţi în continuare prin glucuronoconjugare. *In vitro*, inhibarea HMG-CoA-reductazei de către metaboliţii orto- şi para-hidroxilaţi este echivalentă cu cea a atorvastatinei. Aproximativ 70% din activitatea inhibitorie a HMG-CoA reductazei la nivel circulator este atribuită metaboliţilor activi.

Eliminare

Atorvastatina este eliminată în principal pe cale biliară după metabolizare hepatică şi/sau extrahepatică. Cu toate acestea, atorvastatina nu pare să fie supusă unui circuit enterohepatic semnificativ. Timpul mediu de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al atorvastatinei la om este de aproximativ 14 ore. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al activităţii inhibitorii a HMG-CoA-reductazei este de aproximativ 20-30 de ore din cauza contribuţiei metaboliţilor activi.

Atorvastatina este substrat al transportorilor hepatici, polipeptidului de transport al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și transportorului 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatina este de asemenea identificată ca substrat al transportorilor de eflux proteina 1 asociată rezistenței plurimedicamentoase (MDR1) și protein

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

Grupe speciale de pacienţi

*Vârstnici:* Concentraţiile plasmatice ale atorvastatinei şi ale metaboliţilor săi activi sunt mai mari la subiecţii vârstnici sănătoşi comparativ cu adulţii tineri, în timp ce efectele asupra lipidelor au fost comparabile cu cele observate la pacienţii mai tineri.

*Copii şi adolescenţi*: Într-un studiu deschis, cu durata de 8 săptămâni, copiii şi adolescenţii (cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani) în stadiul Tanner 1 (N=15) şi stadiul Tanner ≥ 2 (N=24), cu hipercolesterolemie familială heterozigotă şi valori iniţiale ale LDL-colesterolului ≥ 4 mmol/l au fost trataţi cu atorvastatină sub formă de comprimate masticabile a 5 mg sau 10 mg, respectiv cu comprimate filmate a 10 mg sau 20 mg atorvastatină, o dată pe zi. Greutatea corporală a fost singura covariabilă semnificativă în modelul farmacocinetic populaţional al atorvastatinei. Clearance-ul aparent al atorvastatinei după administrarea orală la subiecţii copii şi adolescenţi a fost similar cu cel observat la adulţi, prin aducerea la scală în mod alometric, în funcţie de greutatea corporală. S-au observat scăderi constante ale concentraţiilor plasmatice de LDL-C şi C-total pe întreg intervalul expunerilor la atorvastatină şi la o-hidroxi-atorvastatină.

*Diferenţe în funcţie de sex:* Concentraţiile plasmatice ale atorvastatinei şi metaboliţilor săi activi sunt diferite la femei faţă de bărbaţi (femei: Cmax cu aproximativ 20% mai mare şi ASC cu aproximativ 10% mai mică). Aceste diferenţe nu au avut semnificaţie clinică şi nu au determinat diferenţe clinic semnificative în ceea ce priveşte efectul asupra lipidelor, între bărbaţi şi femei.

*Insuficiență renală*: Afecţiunile renale nu influenţează concentraţiile plasmatice sau efectele hipolipemiante ale atorvastatinei şi metaboliţilor activi ai acesteia.

*Insuficiență hepatică:* Concentraţiile plasmatice ale atorvastatinei şi ale metaboliţilor săi activi sunt semnificativ crescute (Cmax  de aproximativ 16 ori, ASC de aproximativ 11 ori) la pacienţii cu boală hepatică alcoolică cronică (clasa B în clasificarea Childs-Pugh).

*Polimorfismul SLOC1B1*: Captarea hepatică a tuturor inhibitorilor HMG-CoA-reductazei, inclusiv atorvastatina, implică transportorul OATP1B1. La pacienţii cu polimorfism al SLOC1B1 există un risc de expunere crescută la atorvastatină, care poate determina un risc crescut de rabdomioliză (vezi pct. 4.4). Polimorfismul genelor care codifică OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) este asociat cu o expunere (ASC) la atorvastatină de 2,4 ori mai mare comparativ cu indivizii care nu prezintă această variantă genotipică (c.521TT). De asemenea, la aceşti pacienţi este posibilă o insuficienţă genetică a captării hepatice a atorvastatinei. Nu se cunosc consecinţele posibile asupra eficacităţii.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Atorvastatina nu a manifestat potenţial mutagen şi clastogen în cadrul unei baterii de 4 teste *in vitro* şi al unui studiu *in vivo.* Atorvastatina nu s-a dovedit a fi carcinogenă la şobolani, dar administrarea la şoareci a unor doze mari (determinând valori ale ASC0-24h de 6-11 ori mai mari decât cea atinsă la om în urma administrării dozei maxime recomandate) a evidenţiat adenoame hepatocelulare la masculi şi carcinoame hepatocelulare la femele.

Conform dovezilor provenite din studiile experimentale efectuate la animale, inhibitorii HMG-CoA-reductazei pot afecta dezvoltarea embrionilor sau a fetuşilor. La şobolan, iepure şi câine, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilităţii şi nu a fost teratogenă; cu toate acestea, la doze toxice materne s-a observat toxicitate fetală la şobolan şi iepure. Dezvoltarea puilor de şobolan fost întârziată şi supravieţuirea postnatală a fost redusă în timpul expunerii femelelor la doze mari de atorvastatină. La şobolan, există dovezi privind traversarea placentei. La şobolan, concentraţiile plasmatice de atorvastatină sunt similare celor din lapte. Nu se cunoaşte dacă atorvastatina sau metaboliţii acesteia se excretă în laptele uman.

# 6 PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

## Lista excipienţilor

**Nucleul comprimatului:**

Lactoză monohidrat / celuloză microcristalină

Carbonat de calciu

Copovidonă VA 64

Crospovidonă tip B

Croscarmeloză sodică

Laurisulfat de sodiu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Talc

Stearat de magneziu

**Film**

Hipromeloză

Dioxid de titan

Macrogol 400

## 6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul

## 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

## 6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

## 6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

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

Comprimatele sunt disponibile în ambalaje de 30 comprimate.

## 6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerinţe speciale.

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

# 7 DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Alkaloid – INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana - Črnuče

Slovenia

# 8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

10559/2018/01

10560/2018/01

10561/2018/01

10562/2018/01

# 9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: Ianuarie 2018

# 10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022