

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ATORVANOX

Atorvastatin 20mg/tab & 40mg/tab

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Atorvanox.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 21.69 mg atorvastatin-calcium (2:1).3 H₂O που ισοδυναμεί με 20 mg ατορβαστατίνης ή 43.38 mg atorvastatin-calcium (2:1).3 H₂O που ισοδυναμεί με 40 mg ατορβαστατίνης.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

41. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Atorvanox ενδείκνυται ως συμπλήρωμα της διαίτας για τη μείωση των αυξημένων επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης Β και των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, συμπεριλαμβανομένης της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας και της συνδυασμένης (μικτής) υπερλιπιδαιμίας (τύπος IIa και IIb κατά Fredrickson), όταν η διαίτα και τα άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα δεν επαρκούν. Το Atorvanox ενδείκνυται επίσης για τη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης, σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είναι διαθέσιμες.

42. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ο ασθενής πριν από τη λήψη του Atorvanox, θα πρέπει να ακολουθήσει μία σταθερή υπολιπιδαιμική διαίτα, την οποία και θα συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας του με το φάρμακο. Η δοσολογία πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τα αρχικά επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, τους στόχους της θεραπείας και την ανταπόκριση του ασθενούς. Η συνήθης

αρχική δόση είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Τροποποίηση της δοσολογίας πρέπει να γίνεται ανά μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων ή μεγαλύτερα. Η μέγιστη δόση είναι 80mg μία φορά την ημέρα. Κάθε ημερήσια δόση ατορβαστατίνης πρέπει να χορηγείται εφάπαξ και μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, μετά ή άνευ γεύματος. Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο ή άλλους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων, ο στόχος της θεραπείας είναι η επίτευξη επιπέδων LDL-χοληστερόλης <3mmol/l (ή <115mg/dl) και ολικής χοληστερόλης <5mmol/l (ή <190mg/dl). [Προσαρμογή από το άρθρο: "Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" του περιοδικού Atherosclerosis 140 (1998) 199-270].

Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία και συνδυασμένη (μεικτή) υπερλιπιδαιμία: Η πλειονότητα των ασθενών ελέγχεται με χορήγηση 10 mg του φαρμάκου, άπαξ ημερησίως. Τα αποτελέσματα της θεραπείας φαίνονται σε 2 εβδομάδες, ενώ η μέγιστη θεραπευτική ανταπόκριση συνήθως επιτυγχάνεται σε 4 εβδομάδες, διαρκεί δε όσο ο ασθενής παίρνει το φάρμακο.

Ετερόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία: Η θεραπεία αρχίζει με 10 mg φαρμάκου ημερησίως. Οι δόσεις μπορούν να εξατομικεύονται και να τροποποιούνται κάθε 4 εβδομάδες έως 40 mg ημερησίως. Στη συνέχεια, ή η δοσολογία αυξάνεται στη μέγιστη τιμή των 80 mg ημερησίως ή χορηγούνται 40 mg ατορβαστατίνης μία φορά την ημέρα, σε συνδυασμό με κάποια ρητίνη ανταλλαγής ιόντων.

Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία: Σε μία μελέτη παρηγορητικής χορήγησης (Compassionate-use study) σε 64 ασθενείς υπήρξαν διαθέσιμες πληροφορίες για 46 ασθενείς για τους οποίους είχε επιβεβαιωθεί η ύπαρξη LDL υποδοχέων. Σ' αυτούς τους 46 ασθενείς, η μέση μείωση της LDL-χοληστερόλης, ήταν περίπου 21%. Η ατορβαστατίνη χορηγήθηκε σε δόσεις μέχρι και 80 mg ημερησίως. Η δοσολογία της ατορβαστατίνης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι 10 έως 80 mg ημερησίως. Η ατορβαστατίνη πρέπει να χορηγείται σ' αυτούς ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είναι διαθέσιμες.

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: Η νεφρική ανεπάρκεια δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα ή την επίδρασή της στα λιπίδια, επομένως δεν χρειάζεται τροποποίηση της δοσολογίας.

Χορήγηση σε ηλικιωμένους: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του φαρμάκου σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών, όταν χρησιμοποιούνται οι συνιστώμενες δόσεις, είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στο γενικό πληθυσμό.

Χορήγηση σε παιδιά: Η παιδιατρική χρήση πρέπει να συνιστάται μόνο από τους ειδικούς. Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη σε ένα μικρό αριθμό ασθενών (ηλικίας 4-17 ετών) με

ATORVANOX 20 mg/tab & 40 mg/tab

σοβαρές δυσλιπιδαιμίες, όπως η ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία. Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία σε αυτήν την πληθυσμιακή ομάδα είναι 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι 80 mg ημερησίως, σύμφωνα με την ανταπόκριση και την ανεκτικότητα του ασθενούς. Τα δεδομένα ασφάλειας ως προς την ανάπτυξη σ' αυτόν τον πληθυσμό ασθενών, δεν έχουν αξιολογηθεί.

43. Αντενδείξεις

Το Atorvanox αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του, με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητη, επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών του πλάσματος μεγαλύτερη από το 3-πλάσιο των ανώτατων φυσιολογικών ορίων, με μυοπάθεια, κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέσα.

44. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χορήγηση

Επίδραση στο Ήπαρ: Οι ηπατικές δοκιμασίες πρέπει να εκτελούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν οποιοδήποτε κλινικό σημείο ή σύμπτωμα ενδεικτικό ηπατικής βλάβης θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας. Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρις ότου οι διαταραχές αποκατασταθούν. Αν μία αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών, μεγαλύτερη του 3πλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών, επιμένει, συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου (Βλέπε Ανεπιθύμητες ενέργειες). Το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες οινοπνεύματος ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

Επίδραση στους Σκελετικούς Μύες: Η ατορβαστατίνη, όπως και άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, μπορεί, σε σπάνιες περιπτώσεις, να επιδράσει στους σκελετικούς μυς και να προκαλέσει μυαλγία, μυοσίτιδα και μυοπάθεια, που μπορεί να εξελιχθεί σε ραβδομυόλυση, μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από σημαντικά αυξημένα επίπεδα της φωσφοκινάσης της κρεατίνης (CPK) (>10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια), μυοσφαιριναιμία και μυοσφαιρινουρία, που μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια.

Πριν την έναρξη της θεραπείας: Η ατορβαστατίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εμφάνιση ραβδομυόλυσης. Στις καταστάσεις που ακολουθούν πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της φωσφοκινάσης της κρεατίνης (CPK) πριν την έναρξη της θεραπείας με στατίνες: • Νεφρική ανεπάρκεια • Υποθυρεοειδισμός • Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικής μυϊκής διαταραχής • Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με στατίνη ή φιμπράτη • Προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου και/ή

όταν καταναλώνονται μεγάλες ποσότητες οιοπνεύματος • Σε ηλικιωμένους (ηλικίας >70ετών) η χρησιμότητα μιας τέτοιας μέτρησης πρέπει να εξετάζεται με βάση την ύπαρξη άλλων παραγόντων που προδιαθέτουν για ραβδομύλωση. Σε αυτές τις καταστάσεις θα πρέπει να σταθμίζεται ο κίνδυνος σε σχέση με το πιθανό όφελος της θεραπείας και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν τα επίπεδα της CPK είναι σημαντικώς αυξημένα (> 5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πριν από την έναρξη της θεραπείας δεν πρέπει να γίνει έναρξη αυτής. *Προσδιορισμός της φωσφοκινάσης της κρεατίνης:* Η φωσφοκινάση της κρεατίνης (CPK) δεν πρέπει να προσδιορίζεται μετά από εντατική άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε άλλης εύλογης αιτίας αύξησης της CPK, γιατί αυτό δυσκολεύει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Εάν τα επίπεδα της CPK, πριν την έναρξη της θεραπείας, είναι σημαντικώς αυξημένα (> 5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πρέπει να προσδιορίζονται εκ νέου 5 έως 7 ημέρες αργότερα για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας: • Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως μυϊκούς πόνους, κράμπες ή αδυναμία, ιδιαίτερα εάν συνοδεύονται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό • Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, ενώ ένας ασθενής βρίσκεται υπό θεραπεία με ατορβαστατίνη, πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της CPK. Εάν διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα είναι σημαντικώς αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια), η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει • Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινές διαταραχές, ακόμα και αν τα επίπεδα της CPK είναι αυξημένα $\leq 5 \times$ ανώτατα φυσιολογικά όρια, πρέπει να εκτιμάται η ανάγκη διακοπής της θεραπείας • Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CPK επανέλθουν στο φυσιολογικό, τότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της ατορβαστατίνης ή η χορήγηση μιας άλλης στατίνης στη χαμηλότερη δόση και υπό στενό έλεγχο • Η ατορβαστατίνη πρέπει να διακοπεί εάν σημειωθούν κλινικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της CPK (> 10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρχει υπόνοια ραβδομύλωσης. Ο κίνδυνος εμφάνισης ραβδομύλωσης αυξάνεται όταν η ατορβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με κάποια φαρμακευτικά προϊόντα όπως: Κυκλοσπορίνη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νεφαζοδόνη, νιασίνη, γεφμιβροζίλη, άλλες φιμπράτες ή αναστολείς της HIV πρωτεάσης (βλέπε Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης και Ανεπιθύμητες ενέργειες).

45.Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο κίνδυνος της μυοπάθειας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, αυξάνεται όταν χορηγούνται ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη, φιβράτες, μακρολίδες, συμπεριλαμβανομένης της ερυθρομυκίνης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, νιασίνη και σε σπάνιες περιπτώσεις, οδήγησε σε ραβδομύλωση με δευτεροπαθή νεφρική ανεπάρκεια,

ATORVANOX 20 mg/tab & 40 mg/tab

λόγω της μυοσφαιρινουρίας. Επομένως, πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά τα οφέλη σε σχέση με τους κινδύνους της ταυτόχρονης χορήγησης (Βλέπε Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χορήγηση).

Αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4: Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4. Αλληλεπίδραση μπορεί να συμβεί όταν το Atorvanox χορηγείται μαζί με αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, μακρολίδες, συμπεριλαμβανομένης της ερυθρομυκίνης και κλαριθρομυκίνης, νεφαζοδόνης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, συμπεριλαμβανομένης της ιτρακοναζόλης και αναστολείς της HIV πρωτεάσης). Η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Επομένως, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν η ατορβαστατίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τέτοιους φαρμακευτικούς παράγοντες (βλέπε Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χορήγηση).

Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης P: Η ατορβαστατίνη και οι μεταβολίτες της ατορβαστατίνης είναι υποστρώματα της γλυκοπρωτεΐνης P. Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης P (π.χ. κυκλοσπορίνη) μπορεί να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της ατορβαστατίνης.

Ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη: Η συγχορήγηση ατορβαστατίνης 10mg άπαξ ημερησίως με ερυθρομυκίνη (500 mg τέσσερις φορές ημερησίως), ή ατορβαστατίνης 10mg άπαξ ημερησίως με κλαριθρομυκίνη (500mg δύο φορές ημερησίως), που αποτελούν γνωστούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4, συσχετίσθηκε με υψηλότερες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Η κλαριθρομυκίνη προκάλεσε αύξηση στη C_{max} και AUC της ατορβαστατίνης κατά 56% και 80% αντίστοιχα.

Ιτρακοναζόλη: Η ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης 40mg και ιτρακοναζόλης 200mg ημερησίως είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 3 φορές.

Αναστολείς πρωτεάσης: Ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης και αναστολέων πρωτεάσης, που αποτελούν γνωστούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4, συσχετίστηκε με αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα.

Χυμός grapefruit: Περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά που αναστέλλουν το CYP3A4 και μπορεί να προκαλέσουν αύξηση στα επίπεδα φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP3A4 στο πλάσμα. Η λήψη ενός ποτηριού χυμού grapefruit 240ml, είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 37% και μείωση της AUC του ενεργού όρθο – υδρόξυ – μεταβολίτη κατά 20,4%. Ωστόσο, μεγάλες ποσότητες χυμού grapefruit (περισσότερο από 1,21 ημερησίως για 5 ημέρες) προκάλεσαν αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 2,5 φορές και της AUC των δραστικών (ατορβαστατίνη και μεταβολίτες) αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής κατά 1,3 φορές. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων χυμού grapefruit και ατορβαστατίνης.

Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4: Η επίδραση στο Atorvanox των επαγωγικών

ουσιών του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. ριφαμπικίνης ή φαινοτοΐνης) είναι άγνωστη. Πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα υποστρώματα αυτού του ισοενζύμου δεν έχουν γίνει γνωστές, αλλά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για άλλα φάρμακα με στενό θεραπευτικό εύρος, όπως για παράδειγμα με αντιαρρυθμικούς παράγοντες Τάξης III, συμπεριλαμβανομένης της αμιωδαρόνης.

Άλλες ταυτόχρονες θεραπείες:

Γεμφιβροζίλη/φιβράτες: Ο κίνδυνος εμφάνισης μυοπάθειας, λόγω της ατορβαστατίνης, μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση φιβρατών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από μελέτες *in vitro* η γεμφιβροζίλη αναστέλλει το μεταβολισμό της ατορβαστατίνης μέσω γλυκουρονιδίωσης. Αυτό πιθανότατα οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ατορβαστατίνης στο πλάσμα (βλέπε επίσης Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χορήγηση).

Διγοξίνη: Όταν συγχωρηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις διγοξίνης με 10mg ατορβαστατίνης οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο πλάσμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση παρέμειναν αμετάβλητες. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης αυξήθηκαν περίπου κατά 20% μετά από χορήγηση διγοξίνης με 80mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να αποδοθεί στην αναστολή της μεταφορικής πρωτεΐνης που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη, της γλυκοπρωτεΐνης P. Ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως.

Από του στόματος αντισυλληπτικά: Η συγχωρήγηση Atorvanox με ένα από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό προκαλεί αύξηση των συγκεντρώσεων της νοραιθυδρόνης και της αιθυνυλ-οιστραδιόλης στο πλάσμα. Οι αυξήσεις αυτές των συγκεντρώσεων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την επιλογή του δοσολογικού σχήματος των από του στόματος αντισυλληπτικών.

Κολεστίπολη: Όταν μαζί με Atorvanox χορηγήθηκε και κολεστίπολη, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (περίπου κατά 25%). Ωστόσο, όταν το φάρμακο και η κολεστίπολη συγχωρηγούνταν, η επίδρασή τους στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι όταν κάθε φάρμακο δινόταν ξεχωριστά.

Αντιόξινα: Η συγχωρήγηση ενός αντιόξινου εναιωρήματος, που περιέχει υδροξείδιο του μαγνησίου και του αργιλίου με Atorvanox μείωσε τα επίπεδα της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα περίπου κατά 35%. Ωστόσο, η ελάττωση της LDL-C δεν επηρεάστηκε.

Βαρφαρίνη: Κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών συγχωρήγησης βαρφαρίνης και Atorvanox παρατηρήθηκε μικρή μείωση του χρόνου προθρομβίνης, ο οποίος όμως επανήλθε στο φυσιολογικό εντός 15 ημερών θεραπείας με το φάρμακο. Πάντως, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται βαρφαρίνη, όταν προστεθεί Atorvanox, χρειάζονται στενή παρακολούθηση.

ATORVANOX 20 mg/tab & 40 mg/tab

Φεναζόνη: Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων Atorvanox και φεναζόνης, επέδρασε ελάχιστα ή καθόλου στην κάθαρση της φεναζόνης.

Σιμετιδίνη: Σε μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ Atorvanox και σιμετιδίνης δεν διαπιστώθηκαν αλληλεπιδράσεις.

Αμιλοδιπίνη: Η συγχορήγηση 80mg ατορβαστατίνης με 10mg αμιλοδιπίνης δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Άλλες: Σε κλινικές μελέτες, στις οποίες συγχορηγήθηκε Atorvanox με αντιυπερτασικά ή αντιδιαβητικά φάρμακα, δε διαπιστώθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

46.Κύηση και γαλουχία

Το Atorvanox αντενδείκνυται στην κύηση και το θηλασμό. Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή μέτρα αντισύλληψης. Η ασφάλεια της ατορβαστατίνης κατά την κύηση και το θηλασμό δεν έχει αποδειχθεί. Από μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται ότι η χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του εμβρύου. Σε αρουραίους παρατηρήθηκε καθυστέρηση της ανάπτυξης των νεογνών, ενώ μετά από έκθεση των μητέρων των ζώων σε ατορβαστατίνη, σε δόσεις μεγαλύτερες των 20 mg/kg/ημερησίως, η επιβίωση μετά τον τοκετό ελαττώθηκε. Στους αρουραίους, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα, είναι ίδιες με αυτές στο γάλα. Κατά πόσον η ατορβαστατίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα είναι άγνωστο.

47.Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχει αναφερθεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που να συνηγορεί ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν Atorvanox θα παρουσιάσουν ελάττωση της ικανότητάς τους να οδηγούν ή να χειρίζονται επικίνδυνα μηχανήματα.

48.Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερα αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται κυρίως από το γαστρεντερικό και περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα, μετεωρισμό, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος και συνήθως υποχωρούν με τη συνέχιση της θεραπείας. Ποσοστό μικρότερο του 2% των ασθενών διέκοψε τη συμμετοχή του στις κλινικές μελέτες του φαρμάκου, εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδόθηκαν στο φάρμακο. Με βάση δεδομένα από κλινικές μελέτες και τη σημαντική εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με το φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισης τους σε: συχνές (>1/100, <1/10), μη συχνές (>1/1000, <1/100),

σπάνιες (>1/10000, <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10000).

Γαστρεντερικές διαταραχές: Συνήθεις: δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, δυσπεψία, ναυτία, διάρροια. **Ασυνήθεις:** ανορεξία, έμετος.

Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος: Ασυνήθεις: θρομβοκυτοπενία.

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος: Συνήθεις: αλλεργικές αντιδράσεις. **Πολύ σπάνιες:** αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Ενδοκρινικές διαταραχές: Ασυνήθεις: αλωπεκία, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία, παγκρεατίτιδα.

Ψυχιατρικές: Συνήθεις: αϋπνία **Ασυνήθεις:** αμνησία

Διαταραχές κεντρικού νευρικού συστήματος: Συνήθεις: κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησίες **Ασυνήθεις:** περιφερική νευροπάθεια.

Διαταραχές ήπατος – χολής: Σπάνιες: ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος.

Δέρμα/Εξαρτήματα δέρματος: Συνήθεις: δερματικό εξάνθημα, κνησμός. **Ασυνήθεις:** κνίδωση. **Πολύ σπάνιες:** αγγειοοίδημα, φυσαλίδωση εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένων του πολύμορφου ερυθήματος, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης).

Μυοσκελετικές διαταραχές: Συνήθεις: μυαλγία, αρθραλγία. **Ασυνήθεις:** μυοπάθεια. **Σπάνιες:** μυοσίτιδα, ραβδομύλυση.

Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος: Ασυνήθεις: ανικανότητα.

Διαταραχές γενικά: Συνήθεις: εξασθένηση, θωρακικό άλγος, οσφυαλγία, περιφερικό οίδημα. **Ασυνήθεις:** κακουχία, αύξηση σωματικού βάρους.

Έρευνες: Σε ασθενείς που έπαιρναν Atorvanox παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών, γεγονός που συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Η αύξηση αυτή ήταν συνήθως μικρή, παροδική, και δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας. Σε ασθενείς που έπαιρναν Atorvanox, κλινικά σημαντική αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (τρεις φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) παρατηρήθηκε σε ποσοστό 0.8%. Η αύξηση αυτή, ήταν δόσοεξαρτώμενη, σε όλους δε τους ασθενείς ήταν αναστρέψιμη. Επίπεδα της CPK μεγαλύτερα του 3πλάσιου των ανώτατων φυσιολογικών ορίων παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 2,5% των ασθενών που ελάμβαναν Atorvanox, ποσοστό που είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Επίπεδα 10 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0.4% των ασθενών υπό θεραπεία με το φάρμακο (βλέπε Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χορήγηση, επίδραση στους σκελετικούς μυς).

49.Υπερδοσολογία

ATORVANOX 20 mg/tab & 40 mg/tab

Για τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας από το Atorvanox, δεν υπάρχει ειδική θεραπεία. Αν αυτό συμβεί, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά και να εφαρμοστούν τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται κατά περίπτωση. Θα πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία και τα επίπεδα της CPK στο πλάσμα. Λόγω της εκτεταμένης δέσμευσης του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοκάθαρση δεν αναμένεται να βελτιώσει σημαντικά την κάθαρση της ατορβαστατίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η ατορβαστατίνη ανήκει στην κατηγορία των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής (κωδικός ATC C10AA05). Η ατορβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός, ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγής, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλ-συνενζύμου Α σε μεβαλονικό οξύ, πρόδρομη ουσία των στερολών, συμπεριλαμβανομένης και της χοληστερόλης. Τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη στο ήπαρ ενσωματώνονται στις πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL) και απελευθερώνονται στο πλάσμα, ώστε να μεταφερθούν στους περιφερικούς ιστούς. Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL), σχηματίζεται από τη VLDL και καταβολίζεται κυρίως μέσω υποδοχών υψηλής χημικής συγγένειας προς τις LDL (LDL υποδοχείς). Η ατορβαστατίνη μειώνει τη χοληστερόλη και τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα, αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγή και ακολούθως τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ, και αυξάνει τον αριθμό των LDL υποδοχών στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων, τα οποία προσλαμβάνουν και καταβολίζουν περισσότερο την LDL. Η ατορβαστατίνη ελαττώνει την παραγωγή LDL και τον αριθμό των σωματιδίων LDL. Η ατορβαστατίνη προκαλεί έκδηλη και παρατεταμένη αύξηση της δραστηριότητας των LDL υποδοχών, σε συνδυασμό με μία ωφέλιμη μεταβολή της ποιότητας των κυκλοφορούντων σωματιδίων της LDL. Η ατορβαστατίνη ελαττώνει αποτελεσματικά την LDL-C σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστεριναιμία, μια ομάδα ασθενών που συνήθως δεν ανταποκρίνεται στα υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Η ατορβαστατίνη, σε μια μελέτη δόσης-αποτελέσματος, αποδείχθηκε ότι ελαττώνει τη συγκέντρωση της ολικής-C (30%-46%), της LDL-C (41%-61%), της απολιποπρωτεΐνης Β (34%-50%) και των τριγλυκεριδίων (14%-33%), ενώ παράλληλα προκαλεί ποικίλες αυξήσεις των HDL-C και της απολιποπρωτεΐνης Α1. Τα αποτελέσματα αυτά είναι το ίδιο σταθερά σε ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε μη οικογενείς μορφές υπερχοληστερολαιμίας και σε μεικτή υπερλιπιδαιμία, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη. Έχει διαπιστωθεί ότι η ελάττωση των τιμών της ολικής χοληστερόλης,

της LDL-C και της απολιποπρωτεΐνης Β μειώνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών επεισοδίων και τη θνησιμότητα εξ αυτών. Μελέτες με την ατορβαστατίνη για τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα δεν έχουν ακόμη ολοκληρωθεί.

52. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Η ατορβαστατίνη απορροφάται ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνονται εντός 1-2 ωρών. Ο βαθμός απορρόφησης αυξάνεται ανάλογα με τη δόση της ατορβαστατίνης. Μετά την από του στόματος χορήγηση, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία της ατορβαστατίνης έχουν βιοδιαθεσιμότητα ίση με το 95% έως 99% των πόσιμων διαλυμάτων της. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ατορβαστατίνης είναι περίπου 12%, ενώ στη συστηματική κυκλοφορία η διαθεσιμότητα της ανασταλτικής δράσης της στην HMG-CoA αναγωγή είναι περίπου 30%. Η χαμηλή διαθεσιμότητά της στην κυκλοφορία αποδίδεται στην κάθαρσή της στο γαστρεντερικό βλεννογόνο πριν εισέλθει σ' αυτήν ή /και στον ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διόδου.

Κατανομή: Ο μέσος όγκος κατανομής της ατορβαστατίνης είναι περίπου 381 l. Η ατορβαστατίνη συνδέεται σε ποσοστό $\geq 98\%$ με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Μεταβολισμός: Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 σε όρθο- και παρα-υδροξυλιωμένα παράγωγα και διάφορα προϊόντα β-οξειδωσης. Εκτός των άλλων μεταβολικών οδών τα προϊόντα αυτά μεταβολίζονται επιπλέον μέσω γλυκουρονιδίωσης. *In vitro*, η αναστολή της HMG-CoA αναγωγής από τους όρθο- και παρα-υδροξυλιωμένους μεταβολίτες είναι ισοδύναμη με εκείνη της ατορβαστατίνης. Περίπου το 70% της ανασταλτικής επίδρασης επί της κυκλοφορούσας HMG-CoA αναγωγής αποδίδεται στους ενεργούς μεταβολίτες της ατορβαστατίνης.

Απέκκριση: Η ατορβαστατίνη, μετά τον ηπατικό ή/και τον εξωηπατικό μεταβολισμό της, απομακρύνεται κυρίως στη χολή. Ωστόσο, το φάρμακο δεν υπόκειται σε σημαντική εντεροηπατική επανακυκλοφορία. Ο μέσος χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης της ατορβαστατίνης από το πλάσμα σε ανθρώπους είναι περίπου 14 ώρες. Λόγω των δραστικών μεταβολιτών της, ο χρόνος ημιζωής της ανασταλτικής της δράσης στην HMG-CoA αναγωγή είναι περίπου 20 έως 30 ώρες.

Ειδικές πληθυσμιακές ομάδες: Ηλικιωμένοι: Η συγκέντρωση της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι υψηλότερη σε υγιή ηλικιωμένα άτομα απ' ότι σε άτομα μικρότερης ηλικίας, ενώ οι επιδράσεις της στα λιπίδια είναι συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρούνται σε πληθυσμούς νεαρότερων ασθενών. **Παιδιά:** Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά στοιχεία σε παιδιά. **Φύλο:** Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της σε γυναίκες διαφέρουν (περίπου 20% υψηλότερη η C_{max} και

ATORVANOX 20 mg/tab & 40 mg/tab

περίπου 10% χαμηλότερη η AUC) από εκείνες των ανδρών. Οι διαφορές αυτές δεν είχαν κλινική σημασία, και κατά συνέπεια, μεταξύ ανδρών και γυναικών δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην επίδραση του φαρμάκου στα λιπίδια. **Νεφρική ανεπάρκεια:** Η παρουσία νεφρικής νόσου δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος ή την αντιλιπιδαιμική δράση της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της. **Ηπατική ανεπάρκεια:** Σε ασθενείς με χρόνια αλκοολική ηπατική νόσο (Childs-Pugh B) οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά (περίπου 16 φορές η C_{max} και περίπου 11 φορές η AUC).

53. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε καρκινογόνο δράση σε αρουραίους. Η μέγιστη δόση που χρησιμοποιήθηκε ήταν 63 φορές μεγαλύτερη από την μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους (80mg/ημέρα) με βάση τα χορηγούμενα mg/kg σωματικού βάρους και 8 έως 16 φορές μεγαλύτερη, με βάση τις τιμές AUC (0-24), όπως αυτές υπολογίζονται από τη συνολική ανασταλτική δράση του φαρμάκου. Σε μία μελέτη διάρκειας 2 ετών σε ποντίκια, η συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικού αδενώματος στα άρρενα και του υπατοκυτταρικού καρκινώματος στα θήλεα ζώα ήταν αυξημένη στις μέγιστες δόσεις του φαρμάκου που χρησιμοποιήθηκαν, ενώ, η μέγιστη δόση ήταν 250 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους, με βάση τα χορηγούμενα mg ανά kg σωματικού βάρους. Με βάση την AUC (0-24), η έκθεση στο φάρμακο ήταν 6 έως 11 φορές μεγαλύτερη. Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε μεταλλαξογόνο ή μιτωτικό δυναμικό σε 4 *in vitro* δοκιμασίες με και χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση και σε 1 *in vivo* μελέτη. Σε πειραματόζωα η χορήγηση μέχρι 175mg/kg/ημέρα στα άρρενα και μέχρι 225mg/kg/ημέρα στα θήλεα, δεν επηρέασε τη γονιμότητά τους, ενώ δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

61. Έκδοχα

Calcium Carbonate, Microcrystalline cellulose, Lactose Monohydrate, Croscarmellose Sodium, Polysorbate 80, Hyprollose, Magnesium Stearate, Opadry White Y-I-7000 (Hypromellose, Titanium dioxide, Macrogol 400).

62. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

63. Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

64.Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Τα δισκία πρέπει να φυλάσσονται σε θερμοκρασία μεταξύ <25oC και μακριά από παιδιά.

65.Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε κουτί Atorvanox 20mg/tab και Atorvanox 40mg/tab περιέχει 30 δισκία και ένα φύλλο οδηγιών για τον χρήστη.

66.Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες οδηγίες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Verisfield (UK) Ltd, 41 Chalton Street, London, NW1 1JD, UK.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Atorvanox, 20 mg/tab: 82001/10/7-2-2011.

Atorvanox, 40 mg/tab: 82002/10/7-2-2011.