

# ATROST®

f. c. tablets 10mg

f. c. tablets 20mg

f. c. tablets 40mg

f. c. tablets 80mg

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS)

### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: ATROST

2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** σε δραστικά συστατικά: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει: atorvastatin-calcium trihydrate (2:1) που ισοδυναμεί με 10mg atorvastatίνης ή atorvastatin-calcium (2:1) trihydrate που ισοδυναμεί με 20mg atorvastatίνης ή atorvastatin-calcium (2:1) trihydrate που ισοδυναμεί με 40mg atorvastatίνης ή atorvastatin-calcium (2:1) trihydrate που ισοδυναμεί με 80mg atorvastatίνης.

3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 **Θεραπευτικές ενδείξεις:** το **ATROST** ενδείκνυται ως συμπλήρωμα της δίαιτας για τη μείωση των αυξημένων επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης Β και των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, όπως η ετερόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία και η συνδυασμένη (μικτή) υπερλιπιδαιμία (τύπος IIa και IIb κατά Fredrickson), όταν η δίαιτα και τα άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα δεν επαρκούν. Το **ATROST** 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 πλάσμαφαίρεση) ή όταν οι θεραπείες αυτές είναι μη διαθέσιμες.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ο ασθενής, πριν από τη λήψη του **ATROST**, θα πρέπει να ακολουθήσει μια σταθερή υπολιπιδαιμική δίαιτα την οποία και θα συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας του με το **ATROST**. Η συνηθισμένη αρχική δόση είναι 10mg μία φορά την ημέρα. Οι δόσεις πρέπει να εξατομικεύονται με βάση τα αρχικά επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, τους στόχους της θεραπείας και την ανταπόκριση του ασθενή. Τροποποίηση της δοσολογίας πρέπει να γίνεται ανά μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων ή μεγαλύτερα. Η μέγιστη δόση είναι 80mg μία φορά την ημέρα. Κάθε ημερήσια δόση πρέπει να χορηγείται εφάπαξ και μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με το γεύμα ή με άδειο στομάχι.

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).

**Πρωτοπαθής Υπερχοληστερολαιμία και Συνδυασμένη (Μικτή) Υπερλιπιδαιμία:** η πλειονότητα των ασθενών ελέγχεται με χορήγηση 10mg **ATROST** άπαξ ημερησίως. Τα αποτελέσματα εκ 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 10mg **ATROST** ημερησίως. Οι δόσεις εξατομικεύονται και κάθε 4 εβδομάδες τροποποιούνται έως 40mg ημερησίως. Στη συνέχεια, ή η δοσολογία αυξάνεται στη μέγιστη τιμή των 80mg ημερησίως ή χορηγούνται 40mg **ATROST** σε συνδυασμό με κάποια ρητίνη ανταλλαγής ιόντων.

**Ομόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία:** σε μια μελέτη παρηγορητικής χορήγησης (Compassionate - use study) σε 64 ασθενείς υπήρξαν διαθέσιμες πληροφορίες για 46 ασθενείς για τους οποίους είχε επιβεβαιωθεί η ύπαρξη LDL υποδοχέων. Σε αυτούς τους 46 ασθενείς, η μέση τιμή μείωσης της LDL-χοληστερόλης ήταν περίπου 21%. Η ατορβαστατίνη χορηγήθηκε σε δόσεις μέχρι και 80mg ημερησίως. Η δοσολογία του **ATROST** σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι 10 έως 80mg ημερησίως. Το **ATROST** πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL πλασμαφαίρεση ) ή όταν οι θεραπείες αυτές είναι μη 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 του δοσολογικού σχήματος.

**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 χορηγείται μόνο από τους ειδικούς. Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη σε ένα μικρό αριθμό ασθενών (ηλικίας 4-17 ετών) με σοβαρές δυσλιπιδαιμίες, όπως η ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία. Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα είναι 10mg. Η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι 80mg ημερησίως, σύμφωνα με την ανταπόκριση και την ανεκτικότητα του ασθενούς. Τα στοιχεία ασφάλειας ως προς την ανάπτυξη σ' αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν έχουν αξιολογηθεί.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Το **ATROST** 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 ανώτερων φυσιολογικών τιμών, με μυοπάθεια, κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέσα.

#### **4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά την χρήση**

**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 και 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 αποδράμουν. Αν μια αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών, μεγαλύτερη του 3πλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών επιμένει, συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης του **ATROST**. Το **ATROST** πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες οινοπνεύματος ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

**Επίδραση στους Σκελετικούς Μυς:** 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 ραβδομύωση, 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 ραβδομύωσης. 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 οινοπνεύματος
- Σε ηλικιωμένους (ηλικίας > 70 ετών) η χρησιμότητα μιας τέτοιας μέτρησης πρέπει να εξετάζεται με βάση την ύπαρξη άλλων παραγόντων που προδιαθέτουν για ραβδομύωση

Σε αυτές τις καταστάσεις θα πρέπει να σταθμίζεται ο κίνδυνος σε σχέση με το πιθανό όφελος της θεραπείας και συνιστάται κλινική παρακολούθηση.

Αν 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. Αν τα επίπεδα της CPK, πριν την έναρξη της θεραπείας, είναι σημαντικώς αυξημένα (> 5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πρέπει να προσδιορίζονται εκ νέου 5 ως 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 αν συνοδεύονται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό.

Αν εμφανισθούν τέτοια συμπτώματα, ενώ ένας ασθενής βρίσκεται υπό θεραπεία με ατορβαστατίνη, πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της CPK. Αν διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα είναι σημαντικώς αυξημένα (> 5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει.

Αν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινές διαταραχές, ακόμα και αν τα επίπεδα της CPK είναι αυξημένα σε  $\leq 5$  φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια, πρέπει να εκτιμάται η ανάγκη διακοπής της θεραπείας.

Αν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CPK επανέλθουν στο φυσιολογικό, τότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της ατορβαστατίνης ή τη χορήγηση μιας άλλης μορφής στατίνης στη χαμηλότερη δόση και υπό στενό έλεγχο.

Η ατορβαστατίνη πρέπει να διακοπεί αν σημειωθούν κλινικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της CPK (> 10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) ή αν διαγνωσθεί ή υπάρχει υπόνοια ραβδομυόλυσης.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ραβδομυόλυσης αυξάνεται όταν η ατορβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με κάποια φαρμακευτικά προϊόντα όπως κυκλοσπορίνη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ιπρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νεφαζοδόνη, νιασίνη, γεμφιβροζίλη, άλλες φιβράτες ή αναστολείς της HIV πρωτεάσης (Βλέπε Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης και Ανεπιθύμητες ενέργειες).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές επίδρασης**

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 ραβδομυόλυση με δευτεροπαθή νεφρική ανεπάρκεια, λόγω της μυοσφαιρινουρίας. Επομένως, πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά τα οφέλη σε σχέση με τους κινδύνους της ταυτόχρονης χορήγησης.

##### Αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται με το κυτόχρωμα P450 3A4. Αλληλεπίδραση μπορεί να συμβεί όταν το **ATROST** χορηγείται μαζί με αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (όπως π.χ. με κυκλοσπορίνη, μακρολίδια, συμπεριλαμβανόμενης της ερυθρομυκίνης και κλαριθρομυκίνης, νεφαζοδόνης, αντιμυκητιασικών της ομάδας των αζολών, συμπεριλαμβανόμενης της ιπρακοναζόλης και αναστολείς της HIVπρωτεάσης). Η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Επομένως, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν το **ATROST** χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τέτοιους φαρμακευτικούς παράγοντες.

##### Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης P

Η ατορβαστατίνη και οι μεταβολίτες της 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 (500mg τέσσερις φορές ημερησίως), ή ατορβαστατίνης 10mg άπαξ ημερησίως με κλαριθρομυκίνη (500mg δυο φορές ημερησίως), που είναι γνωστοί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4, συσχετίσθηκε με υψηλότερες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Η κλαριθρομυκίνη προκάλεσε αύξηση στη C<sub>max</sub> και AUC της ατορβαστατίνης κατά 56% και 80% αντίστοιχα.

##### Ιπρακοναζόλη

Η συγχορήγηση ατορβαστατίνης 40mg και ιπρακοναζόλης 200mg ημερησίως, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 3 φορές.

### Αναστολείς πρωτεάσης

Η συγχορήγηση ατορβαστατίνης και αναστολέων πρωτεάσης σχετίστηκε 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 την 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 1,2 λίτρα 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 **ATROST**.

### Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4

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

### *Άλλες ταυτόχρονες θεραπείες*

### Γεμφιβροζίλη/φιβράτες

Ο κίνδυνος εμφάνισης μυοπάθειας, λόγω της ατορβαστατίνης, μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση φιβρατών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από μελέτες in vivo, η γεμφιβροζίλη αναστέλλει το μεταβολισμό της ατορβαστατίνης μέσω γλυκουρονιδίωσης. Αυτό πιθανότατα οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ατορβαστατίνης στο πλάσμα.

### Διγοξίνη

Όταν συγχορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις διγοξίνης με ατορβαστατίνη 10mg, οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση παρέμειναν αμετάβλητες. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης αυξήθηκαν περίπου κατά 20% μετά από χορήγηση διγοξίνης και 80mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να αποδοθεί στην αναστολή της μεταφορικής πρωτεΐνης που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη, της γλυκοπρωτεΐνης P. Οι ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται καταλλήλως.

### Από του στόματος αντισυλληπτικά

Η συγχορήγηση **ATROST** με ένα από του στόματος αντισυλληπτικό προκαλεί αύξηση των συγκεντρώσεων της νοραιθυνδρόνης και της αιθυνυλ-οιστραδιόλης. Οι αυξήσεις αυτές των συγκεντρώσεων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την επιλογή του δοσολογικού σχήματος των από του στόματος αντισυλληπτικών.

#### Κολεστιπόλη

Όταν μαζί με **ATROST** χορηγήθηκε και κολεστιπόλη, οι συγκεντρώσεις του **ATROST** και των δραστικών μεταβολιτών του στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (περίπου κατά 25%). Ωστόσο, όταν το **ATROST** και η κολεστιπόλη συγχωρηγούνταν, η επίδρασή τους στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερη από ό,τι όταν κάθε φάρμακο δινόταν ξεχωριστά.

#### Αντιόξινα

Η συγχωρήγηση ενός αντιόξινου εναιωρήματος, που περιέχει υδροξείδιο του μαγνησίου και του αργιλίου με **ATROST** 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 **ATROST** παρατηρήθηκε μικρή παράταση του χρόνου προθρομβίνης, ο οποίος όμως επανήλθε στο φυσιολογικό εντός 15 ημερών θεραπείας με **ATROST**. Πάντως στους ασθενείς στους οποίους χορηγείται βαρφαρίνη, όταν προστεθεί **ATROST**, χρειάζεται στενή παρακολούθηση.

#### Φεναζόνη

Η συγχωρήγηση πολλαπλών δόσεων **ATROST** και φεναζόνης, επέδρασε ελάχιστα ή καθόλου στην κάθαρση της φεναζόνης.

#### Σιμετιδίνη

Αλληλεπίδραση από τη συγχωρήγηση σιμετιδίνης και **ATROST** δεν διαπιστώθηκε.

#### Αμλοδιπίνη

Η συγχωρήγηση 80mg ατορβαστατίνης και 10mg αμλοδιπίνης, δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

#### Άλλες

Σε κλινικές μελέτες, στις οποίες συγχωρηγήθηκε ατορβαστατίνη με αντιυπερτασικά ή υπογλυκαιμικά φάρμακα δε διαπιστώθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

#### **4.6 Χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας**

Το **ATROST** 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 τον θηλασμό δεν έχει αποδειχτεί.

Από μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται ότι ενδεχομένως, η χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη του εμβρύου. Σε αρουραίους παρατηρήθηκε καθυστέρηση του τοκετού, ενώ, μετά από έκθεση των μητέρων των ζώων σε ατορβαστατίνη, σε δόσεις μεγαλύτερες των 20mg/kg/ημερησίως, (έκθεση σε κλινικές εκδηλώσεις από τα διάφορα συστήματα) ο χρόνος επιβίωσης 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.

#### **Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι συχνότερα αναμενόμενες προέρχονται κυρίως από το γαστρεντερικό και περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος και συνήθως υποχωρούν με τη συνέχιση της θεραπείας. Ποσοστό μικρότερο του 2% των ασθενών διέκοψε τη συμμετοχή του σε κλινικές μελέτες του φαρμάκου, εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδόθηκαν στο **ATROST**.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής 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 κεφαλαλγία, ναυτία, διάρροια.  
Ασυνήθεις: ανορεξία, εμετός.

##### Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος

Ασυνήθεις: θρομβοκυτοπενία.

##### Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος

Συνήθεις: αλλεργικές αντιδράσεις.  
Ασυνήθεις: αναφυλακτικές αντιδράσεις.

##### Ενδοκρινικές διαταραχές

Ασυνήθεις: αλωπεκία, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία, παγκρεατίτιδα.

##### Ψυχιατρικές

Συνήθεις: αϋπνία.  
Ασυνήθεις: αμνησία.

##### Διαταραχές κεντρικού νευρικού συστήματος

Συνήθεις: κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθήσεις.  
Ασυνήθεις: περιφερική νευροπάθεια.

##### Διαταραχές ήπατος-χολής

Σπάνιες: ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος.

##### Δέρμα/εξαρτήματα δέρματος

Συνήθεις: δερματικό εξάνθημα, κνησμός.  
Ασυνήθεις: κνίδωση.  
Πολύ σπάνιες: αγγειοοίδημα, φυσαλιδώδη 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: εξασθένιση, θωρακικό άλγος, οσφυαλγία, περιφερικό οίδημα.  
Ασυνήθεις: κακουχία, αύξηση σωματικού βάρους.

### Έρευνες

Σε ασθενείς που έπαιρναν **ATROST** παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών, γεγονός που συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Η αύξηση αυτή ήταν μέτρια και παροδική, ενώ δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας. Σε ασθενείς που έπαιρναν **ATROST**, κλινικά σημαντική αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (τρεις φορές πάνω από τα φυσιολογικά όρια) παρατηρήθηκε σε ποσοστό 0,8%. Η αύξηση αυτή, ήταν δοσοεξαρτώμενη, σε όλους δε τους ασθενείς ήταν αναστρέψιμη. Επίπεδα της CPK μεγαλύτερα του 3πλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 2,5% των ασθενών που ελάμβαναν **ATROST**, ποσοστό που είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Επίπεδα 10 φορές πάνω από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,4% των ασθενών υπό θεραπεία με **ATROST**.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Για τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας του **ATROST** δεν υπάρχει συγκεκριμένη αντιμετώπιση. Αν αυτό συμβεί, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπισθεί ανάλογα με τα συμπτώματα 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 ατορβαστατίνης.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** η ατορβαστατίνη ανήκει στην κατηγορία 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 μεβαλονάτη, μια πρόδρομη των στερολών ουσία, συμπεριλαμβανόμενης και της χοληστερόλης. Τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη στο ήπαρ ενσωματώνονται στη VLDL και απελευθερώνονται στο πλάσμα, ώστε να μεταφερθούν στους περιφερικούς ιστούς. Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) σχηματίζεται από τη VLDL και καταβολίζεται κυρίως μέσω της υψηλής χημικής συγγένειας των υποδοχέων της LDL.

Η ατορβαστατίνη μειώνει τη χοληστερόλη και τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης στο πλάσμα αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγής και τη σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ αυξάνει δε τον αριθμό των ηπατικών LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των κυττάρων με αποτέλεσμα να αυξάνει την πρόσληψη και τον καταβολισμό της LDL.

Η ατορβαστατίνη ελαττώνει την παραγωγή LDL και τον αριθμό των σωματιδίων LDL. Η ατορβαστατίνη προκαλεί έκδηλη και παρατεταμένη αύξηση της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων, σε συνδυασμό με μία ωφέλιμη μεταβολή της ποιότητας των κυκλοφορούντων σωματιδίων της LDL. Η ατορβαστατίνη, σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία- μια πληθυσμιακή ομάδα που συνήθως δεν ανταποκρίνεται στα αντιλιπιδαιμικά φάρμακα- ελαττώνει την LDL-C.



Η ατορβαστατίνη σε μία μελέτη δόσης-αποτελέσματος, έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει την ολική-C (30%-46%), την LDL-C (41%-61%), την απολιποπρωτεΐνη Β (34%-50%) και τα τριγλυκερίδια (14%-33%), ενώ παράλληλα προκαλεί ποικίλες αυξήσεις των HDL-C και της απολιποπρωτεΐνης Α. Τα αποτελέσματα αυτά είναι το ίδιο σταθερά σε ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε μη οικογενείς μορφές υπερχοληστερολαιμίας και σε μικτή 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.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες: Φαρμακοκινητική και Μεταβολισμός

**Απορρόφηση:** η ατορβαστατίνη απορροφάται ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 1-2 ωρών. Ο βαθμός απορρόφησης αυξάνεται ανάλογα με τη δόση της ατορβαστατίνης. Τα δισκία της ατορβαστατίνης έχουν βιοδιαθεσιμότητα ίση με το 95% έως 99% των 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 381l. Η ατορβαστατίνη συνδέεται σε ποσοστό  $\geq 98\%$  με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

**Μεταβολισμός:** η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 σε όρθο- και παραϋδροξυλιωμένα παράγωγα και διάφορα προϊόντα β-οξειδωσης. *In vitro*, η αναστολή της HMG-CoA αναγωγής από τους όρθο - και παραϋδροξυλιωμένους 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, αποβάλλεται κυρίως στη χολή. Ωστόσο, το φάρμακο δεν έχει σημαντικό εντεροηπατικό κύκλο. Η μέση ημιπερίοδος αποβολής της ατορβαστατίνης σε ανθρώπους είναι περίπου 14 ώρες. Λόγω των δραστικών μεταβολιτών της, ο χρόνος ημιζωής της ανασταλτικής τη δράσης στην HMG-CoA αναγωγή είναι περίπου 20-30 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 νεαρών 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<sub>max</sub> και 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<sub>max</sub> και 11 φορές η AUC).

### 5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε καρκινογενετική δράση σε αρουραίους. Η μέγιστη δόση που χρησιμοποιήθηκε ήταν 63 φορές μεγαλύτερη από τη 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 επίμυες, η συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικού αδενώματος στα άρρενα και ηπατοκυτταρικού 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 6 έως 11 φορές μεγαλύτερη. Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε μεταλλαξιογόνο ή μιτωτικό δυναμικό σε 4 *in vitro* δοκιμασίες με και χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση και σε *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

### 6.1 Έκδοχα

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10, 20 & 40mg περιέχουν τα παρακάτω έκδοχα: mannitol, starch maize pregelatinized, lactose anhydrous, hydrogenated polyoxyl castor oil, butylhydroxytoluene, sodium starch glycollate, colloidal silicon dioxide, talc, sodium stearate, magnesium oxide, hydroxypropyl methylcellulose, diethyl phthalate & titanium dioxide (E171).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 80mg περιέχουν τα παρακάτω έκδοχα: calcium carbonate, microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, polysorbate 80, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, opadry YS-1-7040 (hydroxypropyl methylcellulose, macrogol, titanium dioxide E-171, talc).

**6.2 Ασυμβατότητες:** καμία.

**6.3 Διάρκεια ζωής:** τρία (3) χρόνια.

**6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** θερμοκρασία ≤ 25°C.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** blisters PVC/PVDC/αλουμινίου των 10, 14 και 28 δισκίων αντίστοιχα.

**6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού:** δεν απαιτούνται ειδικές οδηγίες.

**7. Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

GAP A.E.

Αγησιλάου 46, 173 41

Αγ. Δημήτριος

Αθήνα

Τηλ. 2109310980-4

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

10mg: 45205/3-7-2007

20mg: 45206/3-7-2007

40mg: 61276/07/10-1-2008

80mg: 30805/8-5-2007

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 23-5-2005

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 2-2008