

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

HOLISTEN 10mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

HOLISTEN 20mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

HOLISTEN 40mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

HOLISTEN 80mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει

10 mg ατορβαστατίνης ως atorvastatin-calcium (trihydrate)] ή

20 mg ατορβαστατίνης ως atorvastatin-calcium (trihydrate)] ή

40 mg ατορβαστατίνης ως atorvastatin-calcium (trihydrate)] ή

80 mg ατορβαστατίνης ως atorvastatin-calcium (trihydrate)

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το HOLISTEN 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 (μεικτής) υπερλιπιδαιμίας (τύποςIIa και IIβ κατά Fredrickson) όταν η διαίτα και τα άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα δεν επαρκούν.

Το HOLISTEN ενδείκνυται, επίσης για τη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL - χοληστερόλης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (πχ, LDL αφαίρεση) ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είναι διαθέσιμες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ο ασθενής πριν από τη λήψη του HOLISTEN θα πρέπει να, ακολουθήσει μια σταθερή υπολιπιδαιμική διαίτα, την οποία και θα συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας του με το HOLISTEN. 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] 0 mg μία φορά την ημέρα. Τροποποίηση της δοσολογίας πρέπει να γίνεται ανά μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων ή μεγαλύτερα. Η μέγιστη δόση είναι 80 mg 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 <3 mmol/l (ή <115 mg/dl) και ολικής χοληστερόλης <5 mmol/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 HOLISTEN 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 HOLISTEN ημερησίως. Οι δόσεις 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 80mg 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 επίδραση 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 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.

4.3 Αντενδείξεις

Το HOLISTEN 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.

4.4 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 HOLISTEN (Βλέπε το 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες)

Το HOLISTEN 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 ραβδομυόλυση, μία 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 οινοπνεύματος
- Σε ηλικιωμένους (ηλικίας > 70 ετών) η χρησιμότητα μιας τέτοιας μέτρησης πρέπει να εξετάζεται με βάση την ύπαρξη άλλων παραγόντων που προδιαθέτουν για ραβδομυόλυση

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 σημαντικά 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 σε < 5 x 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 (>] 0 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρχει υπόνοια ραβδομυόλυσης

Ο κίνδυνος εμφάνισης ραβδομυόλυσης αυξάνεται όταν η ατορβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με κάποια φαρμακευτικά προϊόντα όπως: κυκλοσπορίνη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νεφαζοδόνη, νιασίνη, γεμφιβροζίλη ή άλλες φιμπράτες ή αναστολείς της HIV πρωτεάσης (Βλέπε το 4.5- Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης) και το 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες)

4.5 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 ραβδομυόλυση με δευτεροπαθή νεφρική ανεπάρκεια, λόγω της μυοσφαιρινουρίας. Επομένως, πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά τα οφέλη σε σχέση με τους κινδύνους της ταυτόχρονης χορήγησης (Βλέπε το 4.4 - 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 HOLISTEN 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 επίσης το 4.4-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. η κυκλοσπορίνη) μπορεί να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της ατορβαστατίνης.

Ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη: Η συγχορήγηση ατορβαστατίνης 10 mg άπαξ ημερησίως με ερυθρομυκίνη (500 mg τέσσερις φορές ημερησίως) ή ατορβαστατίνης 10 mg άπαξ ημερησίως με κλαριθρομυκίνη (500 mg 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 40 mg και ιτρακοναζόλης 200 mg 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 240 ml, είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 37%) και μείωση της AUC του ενεργού όρθο-υδροξυ-μεταβολίτη κατά 20,4 %. Ωστόσο, μεγάλες ποσότητες χυμού grapefruit (περισσότερο από 1,2 l 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 αναγωγάσης 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 HOLLISTEN 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 το 4.4- Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χορήγηση).

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

Από του στόματος αντισυλληπτικά: Η συγχωρήγηση HOLISTEN 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.

Κολεστιπόλη: Όταν μαζί με HOLISTEN χορηγήθηκε και κολεστιπόλη, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (περίπου κατά 25%). Ωστόσο, όταν το και η κολεστιπόλη συγχωρηγούνταν, η επίδραση 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 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 HOLISTEN παρατηρήθηκε μικρή μείωση του χρόνου προθρομβίνης, ο οποίος όμως επανήλθε στο φυσιολογικό εντός 15 ημερών θεραπείας με HOLISTEN. Πάντως, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται βαρφαρίνη, όταν προστεθεί HOLISTEN, χρειάζονται στενή παρακολούθηση.

Φεναζόνη: Η συγχωρήγηση πολλαπλών δόσεων HOLISTEN και φεναζόνης επέδρασε ελάχιστα ή καθόλου στην κάθαρση της φεναζόνης.

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

Αμλοδιπίνη: Η συγχωρήγηση 80 mg ατορβαστατίνης με 10 mg αμλοδιπίνης δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Άλλες: Σε κλινικές μελέτες, στις οποίες συγχωρηγήθηκε HOLISTEN με αντιυπερτασικά ή αντιδιαβητικά φάρμακα δε διαπιστώθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το HOLISTEN 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 αποδειχτεί.

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.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 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 HOLISTEN.

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 HOLISTEN.

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, φυσαλιδώδη εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένων του πολύμορφου ερυθήματος, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης).

Μυοσκελετικές διαταραχές:

Συνήθεις: μυαλγία, αρθραλγία

Ασυνήθεις: μυοπάθεια

Σπάνιες: μυοσίτιδα, ραβδομυόλυση

Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος:

Ασυνήθεις: ανικανότητα

Διαταραχές γενικά:

Συνήθεις: εξασθένιση, θωρακικό άλγος, οσφυαλγία, περιφερικό οίδημα

Ασυνήθεις: κακουχία, αύξηση σωματικού βάρους

Έρευνες:

Σε ασθενείς που έπαιρναν HOLISTEN παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών, γεγονός που συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Η αύξηση αυτή ήταν συνήθως μικρή, παροδική, και δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας. Σε ασθενείς που έπαιρναν HOLISTEN κλινικά σημαντική αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (τρεις φορές πάνω από τα ανώτατα 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 ανώτατων φυσιολογικών ορίων παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 2,5% των ασθενών που ελάμβαναν ποσοστό που είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Επίπεδα 10 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0.4% των ασθενών υπό θεραπεία με HOLISTEN (βλέπε το 4.4- Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χορήγηση, επίδραση στους σκελετικούς μυς).

4.9 Υπερδοσολογία

Για τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας από το HOLISTEN, 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 αναγωγάσης (κωδικός ATC C10AA05)

Η ατορβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός, ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλ-συνενζύμου Α σε μεβαλονικό οξύ, πρόδρομη ουσία των στερολών, συμπεριλαμβανόμενης 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 υποδοχέων υψηλής χημικής συγγένειας προς τις LDL (LDL υποδοχείς).

Η ατορβαστατίνη μειώνει τη χοληστερόλη και τα επίπεδα των λιποπρωτεΐνων στο πλάσμα αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγάση και ακολούθως τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ, και αυξάνει τον αριθμό των LDL υποδοχέων 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 υποδοχέων, 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 μία 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, συμπεριλαμβανόμενων και των ασθενών με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώση 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

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 διαθεσιμότητα της στην κυκλοφορία αποδίδεται στην κάθαρση της στο γαστρεντερικό βλεννογόνο πριν εισέλθει σε αυτήν ή/και στον ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διόδου.

Κατανομή: Ο μέσος όγκος κατανομής της ατορβαστατίνης είναι περίπου 381 l. Η ατορβαστατίνη συνδέεται σε ποσοστό > 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. Εκτός των άλλων μεταβολικών οδών τα προϊόντα αυτά μεταβολίζονται επιπλέον μέσω γλυκουρονιδίωσης. *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, 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' ό,τι 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 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).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Έκδοχα

Calcium carbonate, Cellulose microcrystalline, Lactose monohydrate, Croscarmellose sodium, polysorbate 80, Hyprollose, Magnesium stearate.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία HOLISTEN συσκευάζονται σε blister και σε κουτί των 14 δισκίων (Bt x 2 Blisters x 7 tabs).

6.6 Οδηγίες χρήσης & χειρισμού

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες οδηγίες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

DEMO ABEE

21ο χλμ Εθν. Οδ. Αθηνών – Λαμίας

145 68 Κρυονέρι, Αθήνα

Τηλ: 210 8161802, Fax: 210 8161587

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

17863/13-3-2007 (Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας για HOLISTEN 10mg/tab)

17865/13-3-2007 (Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας για HOLISTEN 20mg/tab)

26000/19-4-2007 (Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας για HOLISTEN 40mg/tab)

17865/13-3-2007 (Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας για HOLISTEN 80mg/tab)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

18-5-2005 (Ημερομηνία πρώτης έγκρισης για το HOLISTEN 10mg/tab, 20mg/tab, 40mg/tab, 80mg/tab)

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ιούνιος 2006