

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (S.P.C.)

## LATROVIN®

### *Atorvastatin*

#### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ LATROVIN

#### 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)]

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Λευκά στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

##### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

###### Υπερχοληστερολαιμία

Το LATROVIN 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 (τύπος Ια και Ιβ κατά Fredrickson), όταν η διαίτα και τα άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα δεν επαρκούν.

Το LATROVIN 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.

###### Πρόληψη Καρδιαγγειακής Νόσου

Πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς για τους οποίους εκτιμάται ότι έχουν υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν το πρώτο καρδιαγγειακό σύμβαμα (βλέπε παράγραφο 5.1), ως συμπλήρωμα στη ρύθμιση άλλων παραγόντων κινδύνου.

##### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ο ασθενής πριν από τη λήψη του LATROVIN θα πρέπει να ακολουθήσει μια σταθερή υπολιπιδαιμική διαίτα, την οποία και θα συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας του με το LATROVIN.

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 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.

### **Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία και συνδυασμένη (μεικτή) υπερλιπιδαιμία**

Η πλειονότητα των ασθενών ελέγχεται με χορήγηση 10 mg LATROVIN 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 LATROVIN ημερησίως. Οι δόσεις εξατομικεύονται και κάθε 4 εβδομάδες τροποποιούνται 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 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. 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.

### **Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου**

Στις μελέτες πρωτογενούς πρόληψης η δόση ήταν 10mg/ημέρα. Υψηλότερες δόσεις μπορεί να είναι απαραίτητες ώστε να επιτευχθούν τα επίπεδα LDL-χοληστερόλης που προβλέπονται από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

### **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 αυτή 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 ασφαλείας ως προς την ανάπτυξη σ' αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν έχουν αξιολογηθεί.

## **4.3. Αντενδείξεις**

Το LATROVIN αντενδείκνυται σε ασθενείς

- με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα του φαρμάκου

- με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητη, επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών του ορού μεγαλύτερη από το 3-πλάσιο των ανώτατων φυσιολογικών ορίων
- με μυοπάθεια
- κατά τη διάρκεια της κύησης
- κατά τη διάρκεια του θηλασμού και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα (βλ. Παράγραφο 4.6).

#### 4.4. *Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη 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 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 LATROVIN (Βλέπε παράγραφο 4.8).

Το LATROVIN πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες οινοπνεύματος ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

##### Πρόληψη Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου με Επιθετική Μείωση των Επιπέδων Χοληστερόλης (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL)

Σε μια post-hoc ανάλυση υποκατηγοριών αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, σε ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο που είχαν υποστεί πρόσφατα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, υπήρξε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς οι οποίοι ξεκίνησαν θεραπεία με ατορβαστατίνη 80 mg συγκριτικά με εικονικό φάρμακο. Ο αυξημένος κίνδυνος ήταν ιδιαίτερα εμφανής σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή κενοχωριώδους εμφράκτου κατά την εισαγωγή στην μελέτη. Στους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, η αναλογία μεταξύ κίνδυνου και οφέλους της ατορβαστατίνης 80 mg είναι απροσδιόριστη και ο δυνητικός κίνδυνος αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου πρέπει να ληφθεί προσεκτικά υπόψη πριν την έναρξη της θεραπείας (βλέπε Παράγραφο 5.1)

##### **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 ραβδομύολυση, μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από σημαντικά αυξημένα επίπεδα 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 ραβδομύολυσης. 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 οινόπνευματος
- ◆ 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.

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 atorβαστατίνη, 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  $\leq 5x$  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 atorβαστατίνης ή η χορήγηση μιας άλλης στατίνης στη χαμηλότερη δόση και υπό στενό έλεγχο.
- ◆ Η atorβαστατίνη πρέπει να διακοπεί εάν σημειωθούν κλινικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της CPK (>10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) ή εάν διαγνωστεί ή υπάρχει υπόνοια ραβδομύωσης.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ραβδομύωσης αυξάνει όταν η atorβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με κάποια φάρμακα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της atorβαστατίνης στο πλάσμα, όπως: κυκλοσπορίνη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νεφαζοδόνη, νιασίνη, γεμφιβροζίλη, άλλες φιβράτες ή αναστολείς της HIV πρωτεάσης. Ο κίνδυνος μυοπάθειας μπορεί επίσης να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση ezetimibe. Εάν είναι δυνατό, εναλλακτικές θεραπείες (χωρίς αλληλεπίδραση) θα πρέπει να εξεταστούν αντί αυτών των φαρμάκων. Σε περιπτώσεις που η συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων με

ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, θα πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά τα οφέλη σε σχέση με τους κινδύνους της ταυτόχρονης χορήγησης. Όταν ασθενείς λαμβάνουν φάρμακα τα οποία αυξάνουν την συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα, συνιστάται χαμηλότερη αρχική δόση ατορβαστατίνης. Στην περίπτωση της κυκλοσπορίνης, της κλαριθρομυκίνης και της ιτρακοναζόλης, θα πρέπει να εξετάζεται χαμηλότερη μέγιστη δόση ατορβαστατίνης και συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών. (Βλέπε Παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στην γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή 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, αναστολείς HIV πρωτεάσης ή νιασίνη και σε σπάνιες περιπτώσεις, οδήγησε σε ραβδομυόλυση με δευτεροπαθή νεφρική ανεπάρκεια, λόγω της μυοσφαιρινουρίας. Σε περιπτώσεις που η συγχρόνηση αυτών των φαρμάκων με ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, θα πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά τα οφέλη σε σχέση με τους κινδύνους της ταυτόχρονης χορήγησης. Όταν ασθενείς λαμβάνουν φάρμακα τα οποία αυξάνουν την συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα, συνιστάται χαμηλότερη αρχική δόση ατορβαστατίνης. Στην περίπτωση της κυκλοσπορίνης, της κλαριθρομυκίνης και της ιτρακοναζόλης, θα πρέπει να εξετάζεται χαμηλότερη μέγιστη δόση ατορβαστατίνης και συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών. (βλέπε Παράγραφο 4.4).

#### **Αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4:**

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4. Αλληλεπίδραση μπορεί να συμβεί όταν το LATROVIN 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 παράγραφο 4.4)

#### **Αναστολείς Διακομιστών**

Η ατορβαστατίνη και οι μεταβολίτες της ατορβαστατίνης είναι υποστρώματα του διακομιστή OATP1B1. Ταυτόχρονη χορήγηση 10 mg ατορβαστατίνης και 5,2 mg/kg/ημέρα κυκλοσπορίνης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκθεσης στην ατορβαστατίνη κατά 7,7 φορές. Σε περιπτώσεις που η συγχρόνηση ατορβαστατίνης με κυκλοσπορίνη είναι απαραίτητη, η δόση της ατορβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβεί τα 10mg.

#### **Ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη**

Η ερυθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη είναι γνωστοί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4. Η συγχρόνηση ατορβαστατίνης 80 mg άπαξ ημερησίως με ερυθρομυκίνη (500 mg τέσσερις φορές ημερησίως) είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της τάξης του 33% στην έκθεση στην ολική δράση της ατορβαστατίνης. Συγχρόνηση ατορβαστατίνης 10 mg άπαξ ημερησίως με κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές ημερησίως), είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκθεσης στην ατορβαστατίνη κατά 3,4 φορές. Σε περιπτώσεις όπου η ταυτόχρονη χορήγηση κλαριθρομυκίνης με ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, συνιστώνται οι κατώτερες δόσεις συντήρησης της ατορβαστατίνης. Σε δόσεις ατορβαστατίνης άνω των 40 mg, συνιστάται η

κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

### **Ιτρακοναζόλη**

Η ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης 20 έως 40 mg και ιτρακοναζόλης 200 mg ημερησίως είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκθεσης στην ατορβαστατίνη κατά 1,5-2,3 φορές. Σε περιπτώσεις όπου η ταυτόχρονη χορήγηση ιτρακοναζόλης με ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, συνιστώνται οι κατώτερες δόσεις συντήρησης της ατορβαστατίνης. Σε δόσεις ατορβαστατίνης άνω των 40 mg, συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

### **Αναστολείς πρωτεάσης**

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

### **Υδροχλωρική διλτιαζέμη**

Ταυτόχρονη χορήγηση διλτιαζέμης 240 mg και ατορβαστατίνης 40 mg είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκθεσης στην ατορβαστατίνη κατά 51%. Μετά την έναρξη διλτιαζέμης ή μετά από προσαρμογές της δοσολογίας, συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

### **Ezetimibe**

Η χρήση ezetimibe μόνης της συσχετίζεται με μυοπάθεια. Συνεπώς ο κίνδυνος μυοπάθειας μπορεί να αυξηθεί με ταυτόχρονη χορήγηση ezetimibe και ατορβαστατίνης.

### **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- υδρόξυ-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 αναγωγής κατά 1,3 φορές. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη λήψη ποσοτήτων χυμού grapefruit και ατορβαστατίνης.

### **Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4**

Ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. εφαιβιρένζη, ριφαμπικίνη, St. John's Wort) μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες μειώσεις των συγκεντρώσεων της ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Λόγω του διπλού μηχανισμού αλληλεπίδρασης της ριφαμπικίνης (επαγωγή του κυτοχρώματος P450 3A και αναστολή της πρόσληψης του ηπατοκυττάρου του διακομιστή OATP1B1), συνιστάται η συγχορήγηση ατορβαστατίνης με ριφαμπικίνη ταυτόχρονα, καθώς η καθυστέρηση της χορήγησης ατορβαστατίνης, μετά από χορήγηση ριφαμπικίνης, έχει συσχετισθεί με σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της ατορβαστατίνης στο πλάσμα.

### **Βεραπαμίλη και Αμιοδαρόνη**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με βεραπαμίλη και αμιοδαρόνη. Τόσο η βεραπαμίλη όσο και η αμιοδαρόνη είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη δράση του κυτοχρώματος CYP3A4 και η ταυτόχρονη χορήγηση με ατορβαστατίνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την

αύξηση της έκθεσης στην ατορβαστατίνη.

### **Άλλες ταυτόχρονες θεραπείες:**

#### **Γεμφιβροζίλη/Φιμπράτες**

Η χρήση φιβρατών μόνων τους συσχετίζεται περιστασιακά/μερικές φορές με μυοπάθεια. Ο κίνδυνος εμφάνισης μυοπάθειας, λόγω της ατορβαστατίνης, μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση φιβρατών (βλέπε Παράγραφο 4.4). Η ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζίλης 600 mg δύο φορές την ημέρα, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκθεσης στην ατορβαστατίνη κατά 24%.

#### **Διγοξίνη**

Όταν συγχρηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις διγοξίνης με 10 mg ατορβαστατίνης οι συγκεντρώσεις της διοξίνης στο πλάσμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση παρέμειναν αμετάβλητες. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης αυξήθηκαν περίπου κατά 20% μετά από χορήγηση διγοξίνης 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 διγοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως.

#### **Από του στόματος αντισυλληπτικά**

Η συγχρηγήση LATROVIN με ένα από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό προκαλεί αύξηση των συγκεντρώσεων της νοραιθυνδρόνης 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 ατορβαστατίνη χορηγήθηκε και κολεστιπόλη, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (περίπου κατά 25%). Ωστόσο, όταν η ατορβαστατίνη και η κολεστιπόλη συγχρηγούνταν, η επίδραση τους στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι όταν κάθε φαρμακευτικό προϊόν δινόταν ξεχωριστά.

#### **Αντιόξινα**

Η συγχρηγήση ενός αντιόξινου εναιωρήματος, που περιέχει υδροξείδιο του μαγνησίου και του αργιλίου με ατορβαστατίνη 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 συγχρηγήσης βαρφαρίνης και ατορβαστατίνης παρατηρήθηκε μικρή μείωση του χρόνου προθρομβίνης, ο οποίος όμως επανήλθε στο φυσιολογικό εντός 15 ημερών θεραπείας με ατορβαστατίνη. Πάντως, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται βαρφαρίνη, όταν προστεθεί ατορβαστατίνη, χρειάζονται στενή παρακολούθηση.

#### **Φεναζόνη**

Η συγχρηγήση πολλαπλών δόσεων ατορβαστατίνης και φεναζόνης, επέδρασε ελάχιστα ή καθόλου στην κάθαρση της φεναζόνης.

#### **Σιμετιδίνη**

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ ατορβαστατίνης και σιμετιδίνης δεν διαπιστώθηκαν

αλληλεπιδράσεις.

#### **Αμλοδιπίνη**

Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης, σε υγιή άτομα, η συγχορήγηση 80 mg ατορβαστατίνης με 10 mg αμλοδιπίνης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκθεσης στην ατορβαστατίνη κατά 18%.

#### **Άλλες**

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

#### **4.6. Κύηση και γαλουχία**

Το LATROVIN 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 (βλ. Παράγραφο 4.3).

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 (βλ. Παράγραφο 5.3).

#### **4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:**

Το LATROVIN έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

#### **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 εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδόθηκαν στην ατορβαστατίνη.

Με βάση δεδομένα από κλινικές μελέτες και την σημαντική εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με την ατορβαστατίνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής τους σε: συχνές ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ ), πολύ σπάνιες ( $\leq 1/10.000$ ).

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Συχνές: δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, δυσπεψία, ναυτία, διάρροια

Όχι συχνές: ανορεξία, έμετος

#### Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: θρομβοκυτοπενία.

#### Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος:

Συχνές: αλλεργικές αντιδράσεις

Πολύ σπάνιες: αναφυλακτικές αντιδράσεις

#### Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος:

Όχι συχνές: αλωπεκία, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία, παγκρεατίτιδα

#### Ψυχιατρικές διαταραχές:

Συχνές: αϋπνία

Όχι συχνές: αμνησία

#### Διαταραχές νευρικού συστήματος:

Συχνές: κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησίες, υπαισθησία

Όχι συχνές: περιφερική νευροπάθεια

Πολύ σπάνιες: δυσγευσία

#### Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Σπάνιες: ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος

Πολύ σπάνιες: ηπατική ανεπάρκεια

#### Δέρμα/Εξαρτήματα δέρματος

Συχνές: δερματικό εξάνθημα, κνησμός

Όχι συχνές: κνίδωση

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

#### Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

Όχι συχνές: εμβοές

Πολύ σπάνιες: απώλεια ακοής

#### Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος:

Συχνές: μυαλγία, αρθραλγία

Όχι συχνές: μυοπάθεια

Σπάνιες: μυοσίτιδα, ραβδομυόλυση, μυϊκές κράμπες.

Πολύ σπάνιες: ρήξη τένοντα

#### Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Όχι συχνές: ανικανότητα

Πολύ σπάνιες: γυναικομαστία

#### Γενικές διαταραχές:

Συχνές: εξασθένηση, θωρακικό άλγος, οσφυαλγία, περιφερικό οίδημα, κόπωση

Όχι συχνές: κακουχία, αύξηση σωματικού βάρους

#### Παρακλινικές εξετάσεις

Σε ασθενείς που έπαιρναν ατορβαστατίνη 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 ατορβαστατίνη 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 CPK μεγαλύτερα του 3πλάσιου των ανώτατων φυσιολογικών ορίων παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 2,5% των ασθενών που ελάμβαναν ατορβαστατίνη, ποσοστό που είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με άλλους αναστολείς της αναγωγάσης του HMG-

CoA. Επίπεδα 10 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,4% των ασθενών υπό θεραπεία με ατορβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.4)

#### 4.9. Υπερδοσολογία

Για τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας από το LATROVIN 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:

**Ίβα** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (κωδικός ATC  
**σίζε** C10AA05)

**ται** Η ατορβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός, ανταγωνιστικός αναστολέας της αναγωγάσης του  
**στη** HMG-CoA, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του 3-υδροξυ-3-μεθυλ-  
**δια** γλουταρυλ-συνενζύμου A σε μεβαλονικό οξύ, πρόδρομη ουσία των στερολών,  
**φορ** συμπεριλαμβανόμενης και της χοληστερόλης. Τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη στο ήπαρ  
**ά** ενσωματώνονται στις πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL) και απελευθερώνονται  
**των** στο πλάσμα, ώστε να μεταφερθούν στους περιφερικούς ιστούς. Η χαμηλής πυκνότητας  
**προ** λιποπρωτεΐνη (LDL), σχηματίζεται από τη VLDL και καταβολίζεται κυρίως μέσω υποδοχέων  
**τογε** υψηλής χημικής συγγένειας προς τις LDL (LDL υποδοχείς).  
**νών** Η ατορβαστατίνη μειώνει τη χοληστερόλη και τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα

**συχ** αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγή και ακολούθως τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης  
**νοτ** στο ήπαρ, και αυξάνει τον αριθμό των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατικών  
**ήτω** κυττάρων, τα οποία προσλαμβάνουν και καταβολίζουν περισσότερο την LDL.

**ν** Η ατορβαστατίνη ελαττώνει την παραγωγή LDL και τον αριθμό των σωματιδίων LDL. Η  
**εμφ** ατορβαστατίνη προκαλεί έκδηλη και παρατεταμένη αύξηση της δραστηριότητας των LDL  
**άνισ** υποδοχέων, σε συνδυασμό με μία ωφέλιμη μεταβολή της ποιότητας των κυκλοφορούντων  
**των** σωματιδίων της LDL. Η ατορβαστατίνη ελαττώνει αποτελεσματικά την LDL- C σε ασθενείς με  
**συμ** ομόζυγο οικογενή υπερχοληστεριναιμία, μια ομάδα ασθενών που συνήθως δεν ανταποκρίνεται  
**βαμ** στα υπολιπιδαιμικά φάρμακα.

**άτω** Η ατορβαστατίνη, σε μία μελέτη δόσης-αποτελέσματος, αποδείχτηκε ότι ελαττώνει τη  
**ν** συγκέντρωση της ολικής-C (30% - 46%), της LDL-C (41% - 61%), της απολιποπρωτεΐνης B  
**που** (34% - 50%) και των τριγλυκεριδίων (14% - 33%), ενώ παράλληλα προκαλεί ποικίλες αυξήσεις  
**παρ** των HDL-C και της απολιποπρωτεΐνης A1. Τα αποτελέσματα αυτά είναι το ίδιο σταθερά σε  
**ουσι** ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε μη οικογενείς μορφές  
**άζο** υπερχοληστερολαιμίας και σε μεικτή υπερλιπιδαιμία, συμπεριλαμβανόμενων και των ασθενών  
**νται** με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

**σε** Έχει διαπιστωθεί ότι η ελάττωση των τιμών της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C και της  
**μια** απολιποπρωτεΐνης B μειώνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών επεισοδίων και τη θνησιμότητα  
**διά** εξ αυτών.

#### Αθηροσκλήρυνση

**μεσ** Στη μελέτη “Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering” (REVERSAL),  
**η** αξιολογήθηκε με ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS), κατά την διάρκεια στεφανιογραφίας,  
**περί** η επίδραση επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με ατορβαστατίνη 80mg και συνήθους  
**οδο** υπολιπιδαιμικής αγωγής με πραβαστατίνη 40mg στην στεφανιαία αθηροσκλήρυνση, σε  
**παρ** ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Σε αυτή την τυχαίοποιημένη, διπλά – τυφλή, πολυκεντρική,  
**ακο** ελεγχόμενη κλινική μελέτη, το IVUS πραγματοποιήθηκε στην αρχική επίσκεψη και στους 18  
**λού** μήνες, σε 502 ασθενείς. Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη (n = 253), δεν

θησ  
ης  
3,9  
ετώ  
ν.  
OE  
M:  
οξύ  
έμφ  
ραγ  
μα  
μυο  
καρ  
δίου  
,  
CA  
BG  
=cor  
onar  
y  
arter  
y  
byp  
ass  
graft

εξελίχθηκε η αθηροσκλήρυνση.

Η μέση επί της εκατό μεταβολή, από την αρχική επίσκεψη, στο συνολικό αθηρωματικό όγκο(το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης) ήταν -0,4% (p=0,98) για την ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη και +2,7% (p=0,001) για την ομάδα των ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη (n=249). Συγκρινόμενη με την πραβαστατίνη, τα αποτελέσματα της ατορβαστατίνης ήταν στατιστικώς σημαντικά (p=0.002). Το αποτέλεσμα της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής σε καρδιαγγειακά τελικά σημεία (π.χ. ανάγκη για επαναγγείωση, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, θάνατος στεφανιαίας αιτιολογίας) δεν εξετάστηκε σε αυτή τη μελέτη.

Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, η LDL-C ελαττώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,04 mmol/L ± 0,8 (78,9mg/dL ±30) από την αρχική τιμή των 3,89 mmol/L ± 0,7 (150mg/dL±28) και στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη η LDL-C ελαττώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,85mmol/L±0,7 (110mg/dL ±26) από την αρχική τιμή των 3,89mmol/L±0,7 (150mg/dL±26) (p<0,0001). Η ατορβαστατίνη επίσης ελάττωσε σημαντικά τη μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης κατά 34,1% (πραβαστατίνη:-18,4%, p<0,0001), τη μέση τιμή των επιπέδων των τριγλυκεριδίων κατά 20% (πραβαστατίνη: -6,8%, p<0,0009) και τη μέση τιμή της απολιποπρωτεΐνης Β κατά 39,1% (πραβαστατίνη: -22,0%, p<0,0001). Η ατορβαστατίνη αύξησε τη μέση τιμή της HDL-C κατά 2,9% (πραβαστατίνη +5.6%, p = μη σημαντικό). Υπήρξε μία μέση μείωση της C-Αντιδρώσας Πρωτεΐνης (CRP), κατά 36,4% στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, σε σύγκριση με τη μείωση κατά 5,2% στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη (p<0,0001).

Τα αποτελέσματα της μελέτης επιτεύχθηκαν με τη δοσολογία των 80mg. Ως εκ τούτου δεν μπορούν να επεκταθούν σε χαμηλότερες δόσεις.

Τα προφίλ ασφαλείας και ανεκτικότητας των δύο θεραπευτικών ομάδων ήταν συγκρίσιμα.

#### Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Παρ  
ακα  
μπ  
ήριο  
μόσ  
χευμ  
α  
στε  
φαι  
αίου  
αγγε  
ίου,  
ΣΝ  
Στε  
φαι  
αία

Στη μελέτη MIRACL, η ατορβαστατίνη 80mg έχει αξιολογηθεί σε 3.086 ασθενείς (ατορβαστατίνη n=1.538, εικονικό φάρμακο n=1.548), με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q ή ασταθής στηθάγχη). Η θεραπεία άρχισε κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης μετά από την εισαγωγή σε νοσοκομείο και διάρκεσε για μια περίοδο 16 εβδομάδων. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη 80mg/ημέρα αύξησε τον χρόνο εμφάνισης του συνδυασμένου πρωτεύοντος τελικού σημείου, που ορίστηκε ως ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή με ανάνηψη ή στηθάγχη με αντικειμενικά στοιχεία ισχαιμίας του μυοκαρδίου που απαιτεί την εισαγωγή σε νοσοκομείο, υποδεικνύοντας μία μείωση του κινδύνου κατά 16% (p=0,048). Αυτό οφειλόταν κυρίως στη μείωση κατά 26%της επανα-εισαγωγής στο νοσοκομείο για στηθάγχη με αντικειμενικά στοιχεία ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Τα άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία δεν ήταν στατιστικά σημαντικά από μόνα τους (συνολικά: εικονικό φάρμακο:22,2%, ατορβαστατίνη: 22,4%).

Το προφίλ ασφαλείας της ατορβαστατίνης στη μελέτη MIRACL ήταν σύμφωνο με αυτό που περιγράφεται στην παράγραφο 4.8.

#### Πρόληψη Καρδιαγγειακής Νόσου

Νός  
ος.  
EM:  
Έμφ  
ραγ  
μα  
Μυο  
καρ  
δίου  
,  
PTC

Η επίδραση της ατορβαστατίνης στη θανατηφόρο και μη στεφανιαία νόσο (ΣΝ) αξιολογήθηκε στην τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid lowering arm (ASCOT-LLA). Οι ασθενείς ήταν υπερτασικοί ηλικίας 40-79 ετών χωρίς προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θεραπεία για στηθάγχη και με επίπεδα ολικής χοληστερόλης (TC)≤6,5mmol/l (251mg/dl). Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον τρεις από τους εξής προκαθορισμένους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου: ανδρικό φύλο, ηλικία ≥55 ετών, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε συγγενή πρώτου βαθμού, TC:HDL<sup>3</sup>6, περιφερική αγγειακή νόσος, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, προηγούμενο ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ειδική ηλεκτροκαρδιογραφική ανωμαλία, πρωτεϊνουρία/αλβουμινουρία. Από τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, δεν είχαν όλοι εκτιμηθεί ως υψηλού κινδύνου για

A= εμφάνιση πρώτου καρδιαγγειακού συμβάματος.  
 perc Οι ασθενείς έλαβαν αντιυπερτασική αγωγή (θεραπευτικό σχήμα βασιζόμενο είτε στην  
 utan αμλοδιπίνη είτε στην ατενολόλη) και είτε ατορβαστατίνη 10mg ημερησίως (n=5.168) ή  
 eous εικονικό φάρμακο (n=5.137).  
 tran Η επίδραση της ατορβαστατίνης ως προς τη σχετική και απόλυτη μείωση του κινδύνου ήταν η  
 slu ακόλουθη:  
 min  
 al

	<b>Σύμβαμα</b>
	<b>Σχετική Μείωση κινδύνου (%)</b>
	<b>Αριθμός Συμβαμάτων (Ατορβαστατίνη έναντι εικονικού φαρμάκου)</b>
	<b>Απόλυτη Μείωση κινδύνου<sup>1</sup> (%)</b>
	<b>Τιμή p</b>
-	
Διαδ	Θανατηφόρα ΣΝ συν μη-θανατηφόρο ΕΜ
ερμι	36%
κή	100 έναντι 154
διαν	1,1 %
λική	0,0005
αγγε	
ιοπλ	Σύνολο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και επεμβάσεων επαναγγείωσης
αστι	20%
κή	389 έναντι 483
στε	1,9%
φανι	0,0008
άτων	
.	Σύνολο στεφανιαίων συμβαμάτων
	29%
Δεν	178 έναντι 247
υπή	1,4%
ρξαν	0,0006
στοι	
χεία	
που	<sup>1</sup> βασίζεται στη διαφορά των πρωτογενών συχνοτήτων εμφάνισης των συμβαμάτων που
να	παρουσιάζονται σε μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 3,3 ετών.
υπο	ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος, ΕΜ: Έμφραγμα Μυοκαρδίου
στη	
ρίζο	Η ολική θνησιμότητα και η θνησιμότητα καρδιαγγειακής αιτιολογίας δεν μειώθηκαν σημαντικά
υν	(185 έναντι 212 περιστατικών, p=0,17 και 74 έναντι 82 περιστατικών, p=0,51 αντίστοιχα). Στις
διαφ	αναλύσεις υπο-ομάδων ανάλογα με το φύλο (81% άνδρες, 19% γυναίκες), η ευεργετική
ορά	επίδραση της ατορβαστατίνης φάνηκε για τους άντρες αλλά δεν μπόρεσε να τεκμηριωθεί για τις
στη	γυναίκες, πιθανώς λόγω της μικρής συχνότητας συμβαμάτων στην υποομάδα των γυναικών. Η
ν	ολική και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν αριθμητικά υψηλότερες στις γυναίκες ασθενείς
επίδ	(38 έναντι 30 και 17 έναντι 12), αλλά αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Υπήρξε σημαντική
ρασ	αλληλεπίδραση με τη θεραπεία ως προς την αρχική αντιυπερτασική αγωγή. Το πρωτεύον τελικό
η	σημείο (θανατηφόρος στεφανιαία νόσος και μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου)
της	μειώθηκε σημαντικά από την ατορβαστατίνη στους ασθενείς που ελάμβαναν αμλοδιπίνη (HR
θερ	0,47 (0,32 – 0,69) p= 0,00008) αλλά όχι σε αυτούς που ελάμβαναν ατενολόλη (HR 0,83 (0,59
απεί	-1,17), p=0,287).
ας,	Η επίδραση της ατορβαστατίνης στη θανατηφόρα και μη-θανατηφόρα καρδιαγγειακή νόσο
ανά	εκτιμήθηκε επίσης σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο
λογ	μελέτη, την Συλλογική Μελέτη της Ατορβαστατίνης στο Διαβήτη (CARDS –Collaborative
α με	Atorvastatin Diabetes Study) σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, ηλικίας 40-75 ετών, χωρίς

το προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και με LDL≤4.14mmol/l (160mg/dl) και φύλο, ο, τριγλυκερίδια ≤ 6,78mmol/l (600mg/dl). Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον 1 από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: υπέρταση, κάπνισμά, αμφιβληστροειδοπάθεια, την μικρολευκοματινουρία ή μακρολευκοματινουρία.

Οι ασθενείς ελάμβαναν, είτε ατορβαστατίνη 10mg ημερησίως (n=1.428), είτε εικονικό φάρμακο (n=1.410), για μια διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 3,9 ετών.

τα  
αρχι  
κά  
επίπ  
εδα  
της  
LD  
L-  
χολ  
ηστε  
ρόλ  
ης  
των  
ασθ  
ενώ  
v.  
Παρ  
ατη  
ρήθ  
ηκε  
μία  
ευνο  
ϊκή  
τάσ  
η,  
όσο  
v  
αφο  
ρά  
τη  
θνη  
σιμό  
τητα  
(82  
θάν  
ατοι  
στη  
v  
ομά  
δα  
του  
εικο  
νικο  
ύ  
φαρ  
μάκ  
ου

Η επίδραση της ατορβαστατίνης στη μείωση του απόλυτου και σχετικού κινδύνου είναι η ακόλουθη:

### **Σύμβαμα**

**Σχετική Μείωση κινδύνου (%)**

**Αριθμός Συμβαμάτων (Ατορβαστατίνη έναντι εικονικού φαρμάκου)**

**Απόλυτη Μείωση κινδύνου<sup>1</sup> (%)**

**Τιμή p**

Κύρια καρδιαγγειακά συμβάματα (θανατηφόρο και μη-θανατηφόρο OEM, σιωπηλό EM, αιφνίδιος θάνατος από ΣΝ, ασταθής στηθάγχη, CABG, PTCA, επαναγγείωση, εγκεφαλικό επεισόδιο)

37%

83 έναντι 127

3,2 %

0,0010

EM (θανατηφόρο και μη-θανατηφόρο OEM, σιωπηλό EM)

42%

38 έναντι 64

1,9%

0,0070

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (θανατηφόρα και μη-θανατηφόρα)

48%

21 έναντι 39

1,3%

0,0163

συγ  
κριτ  
ικά  
με  
61  
θαν  
άτο  
υς  
στη  
ν  
ομά  
δα  
της  
ατο  
ρβα  
στατ  
ίνης,  
p=0.  
059  
2).

Υπο  
τρο  
πή  
Αγγ  
ειακ  
ού  
Εγκ  
εφα  
λικο  
ύ  
Επει  
σοδί  
ου

Στη  
μελ  
έτη  
Πρό  
ληψ  
ης  
Αγγ  
ειακ  
ού  
Εγκ  
εφα  
λικο  
ύ  
Επε  
ισοδ  
ίου  
με  
Επι  
θετι

κή  
Μεί  
ωση  
των  
Επι  
πέδ  
ων  
Χολ  
ηστ  
ερό  
λης  
(Str  
oke  
Pre  
vent  
ion  
by  
Agg  
ress  
ive  
Red  
ucti  
on  
in  
Cho  
lest  
erol  
Lev  
els -  
SPA  
RC  
L),  
η  
επίδ  
ρασ  
η  
της  
ατο  
ρβα  
στα  
τίνη  
ς 80  
mg  
ημε  
ρησ  
ίως  
ή  
εικο  
νικο  
ύ  
φαρ  
μάκ  
ου  
στο  
αγγ  
ειακ  
ό

εγκε  
φαλ  
ικό  
επει  
σόδι  
ο  
αξιο  
λογ  
ήθη  
κε  
σε  
473  
1  
ασθ  
ενεί  
ς,  
που  
είχα  
ν  
ένα  
αγγ  
ειακ  
ό  
εγκε  
φαλ  
ικό  
επει  
σόδι  
ο ή  
παρ  
οδικ  
ό  
ισχα  
μικ  
ό  
επει  
σόδι  
ο  
(ΤΙ  
Α)  
μέσ  
α  
στο  
υς  
προ  
ηγο  
ύμε  
νου  
ς 6  
μήν  
ες  
και  
δεν  
είχα  
ν  
ιστο  
ρικό

στεφανιαία νόσος (ΣΝ). Οι ασθενείς ήταν 60% άνδρες, ηλικίας 21-92 ετών (μέση ηλικία ήταν τα 63 έτη) και στην αρχική επίσκεψη είχαν μέση τιμή LD L 133 mg/dl (3,4 mmol/L). Η μέση

τιμή  
της  
LD  
L-C  
ήτα  
v 73  
mg/  
dl  
(1,9  
mm  
ol/  
L)  
κατ  
ά τη  
θερ  
απεί  
α με  
ατο  
ρβα  
στα  
τίνη  
και  
129  
mg/  
dL  
(3,3  
mm  
ol/L  
)  
κατ  
ά τη  
θερ  
απεί  
α με  
εικο  
νικό  
φάρ  
μακ  
ο.  
Διά  
μεσ  
η  
παρ  
ακο  
λού  
θησ  
η  
ήτα  
v τα  
4,9  
έτη.

Η  
ατο  
ρβα  
στα  
τίνη

80  
mg  
μεί  
ωσε  
τον  
κίνδ  
υνο  
του  
πρω  
τεύ  
οντ  
ος  
τελι  
κού  
σημ  
είου  
,  
που  
ήτα  
ν το  
θαν  
ατη  
φόρ  
ο  
και  
μη  
θαν  
ατη  
φόρ  
ο  
αγγ  
ειακ  
ό  
εγκ  
εφα  
λικό  
επει  
σόδ  
ιο,  
κατ  
ά  
15  
%  
(HR  
0,8  
5;  
95  
%  
C1,  
0,7  
2-  
1,0  
0;  
p=0  
,05  
ή  
0,8  
4;  
95

%  
CI,  
0,7  
1-  
0,9  
9;  
p=0  
,03  
μετ  
ά τη  
διό  
ρθω  
ση  
ως  
προ  
ς τις  
τιμέ  
ς  
των  
παρ  
αγό  
ντων  
στη  
ν  
αρχ  
ική  
επίσ  
κεψ  
η,  
συγ  
κριτ  
ικά  
με  
το  
εικο  
νικό  
φάρ  
μακ  
ο. Η  
θνη  
σιμ  
ότη  
τα  
από  
κάθ  
ε  
αίτι  
ο  
ήτα  
ν  
9,1  
%  
(21  
6/2  
365  
)  
για  
την

ατο  
ρβα  
στα  
τίνη

ένα  
ντι  
8,9  
%  
(21  
1/2  
366  
)  
για  
το  
εικο  
νικό  
φάρ  
μακ  
ο.

Σε  
post  
-  
hoc  
ανά  
λυσ  
η, η  
ατο  
ρβα  
στα  
τίνη  
80  
mg  
μεί  
ωσε  
τη  
συχ  
νότη  
ητα  
εμφ  
άνι  
σης  
ισχ  
αιμι  
κού  
αγγ  
ειακ  
ού  
εγκ  
εφα  
λικο  
ύ  
επει  
σοδ  
ίου  
(21

8/2  
365

,  
9,2  
%  
ένα  
ντι  
274  
/23  
66,  
11,6  
%,  
p=0  
,01)

και  
αύξ  
ησε  
τη  
συχ  
νότ  
ητα  
εμφ  
άνι  
σης  
αιμ  
ορρ  
αγικ  
ού  
αγγ  
ειακ  
ού  
εγκ  
εφα  
λικό  
ύ

επει  
σοδ  
ίου  
(55/  
236  
5,  
2,3  
%

ένα  
ντι  
33/  
236  
6,  
1,4  
%,  
p=0  
,02)

,  
συγ  
κριτ  
ικά  
με

το  
εικο  
νικό  
φάρ  
μακ  
ο.

• Ο

ε  
ι  
σ  
ή  
χ  
θ  
η  
σ  
α  
ν  
σ  
τ  
η  
μ  
ε  
λ  
έ  
τ  
η  
μ  
ε  
π  
ρ  
ο  
η  
γ  
ο  
ύ  
μ  
ε  
ν  
ο  
α  
ι  
μ  
ο  
ρ  
ρ  
α  
γ  
ι  
κ  
ό  
α  
γ  
γ  
ε  
ι

α  
κ  
ό  
ε  
γ  
κ  
ε  
φ  
α  
λ  
ι  
κ  
ό  
ε  
π  
ε  
ι  
σ  
ό  
δ  
ι  
ο  
(  
7  
/  
4  
5  
γ  
ι  
α  
τ  
η  
ν  
α  
τ  
ο  
ρ  
β  
α  
σ  
τ  
α  
τ  
ί  
ν  
η  
έ  
ν  
α  
ν  
τ  
ι  
2  
/  
4  
8  
γ  
ι

α  
τ  
ο  
ε  
ι  
κ  
ο  
ν  
ι  
κ  
ό  
φ  
ά  
ρ  
μ  
α  
κ  
ο  
·  
H  
R  
4  
,  
0  
6  
·  
9  
5  
%  
C  
I  
,  
0  
,  
8  
4  
-  
1  
9  
,  
5  
7  
)  
κ  
α  
ι  
ο  
κ  
ί  
ν  
δ  
υ  
ν  
ο  
ς  
γ

ι  
α  
ι  
σ  
χ  
α  
ι  
μ  
ι  
κ  
ό  
α  
γ  
γ  
ε  
ι  
α  
κ  
ό  
ε  
γ  
κ  
ε  
φ  
α  
λ  
ι  
κ  
ό  
ε  
π  
ε  
ι  
σ  
ό  
δ  
ι  
ο  
ή  
τ  
α  
ν  
π  
α  
ρ  
ό  
μ  
ο  
ι  
ο  
ς  
μ  
ε  
τ  
α  
ξ  
ύ  
τ

Ω  
ν  
ο  
μ  
ά  
δ  
ω  
ν  
(  
3  
/  
4  
5  
γ  
ι  
α  
τ  
η  
ν  
α  
τ  
ο  
ρ  
β  
α  
σ  
τ  
α  
τ  
ί  
ν  
η  
έ  
ν  
α  
ν  
τ  
ι  
2  
/  
4  
8  
γ  
ι  
α  
τ  
ο  
ε  
ι  
κ  
ο  
ν  
ι  
κ  
ό  
φ  
ά  
ρ

μ  
α  
κ  
ο  
·  
Η  
R  
  
1  
,  
6  
4  
·  
9  
5  
%  
  
C  
I  
·  
0  
,  
2  
7  
-  
9  
,  
8  
2  
)  
·  
O

Η  
θνη  
σιμό  
τητα  
από  
κάθ  
ε  
αίτι  
ο  
ήταν  
15,6  
%  
(7/4  
5)  
για  
την  
ατο  
ρβα  
στατ  
ίνη  
έναν  
τι  
10,4  
%

(5/4  
8)  
στη  
ν  
υπο  
ομά  
δα  
των  
ασθ  
ενώ  
ν με  
προ  
ηγο  
ύμεν  
ο  
αιμο  
ρρα  
γικό  
αγγε  
ιακό  
εγκε  
φαλι  
κό  
επει  
σόδι  
ο. Η  
θνη  
σιμό  
τητα  
από  
κάθ  
ε  
αίτι  
ο  
ήταν  
10,9  
%  
(77/  
708)  
για  
την  
ατο  
ρβα  
στατ  
ίνη  
έναν  
τι  
9,1  
%  
(64/  
701)  
για  
το  
εικο  
νικό  
φάρ  
μακ

ο  
στη  
ν  
υπο  
ομά  
δα  
των  
ασθ  
ενώ  
ν με  
προ  
ηγο  
ύμεν  
ο  
κενο  
χωρι  
ώδε  
ς  
έμφ  
ρακ  
το.

## 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 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 παραϋδροξυλιωμένα παράγωγα και διάφορα προϊόντα β-οξείδωσης. 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 αναγωγής του HMG-CoA 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).

### 5.3. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε καρκινογόνο δράση σε αρουραίους. Η μέγιστη δόση που χρησιμοποιήθηκε ήταν 63 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους (80 mg/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 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 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 175 mg/Kg/ημέρα στα άρρενα και μέχρι 225 mg/kg/ημέρα στα θήλεα, δεν επηρέασε τη γονιμότητα τους, ενώ δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

### 6.1. Κατάλογος Εκδόχων:

Sodium Carbonate Anhydrous, Cellulose Microcrystalline, Lactose Anhydrous, Crosscarmellose Sodium, Sodium Lauryl Sulphate, Hydroxypropyl Cellulose-L, Magnesium Stearate, Colloidal Silicon Dioxide, Butylated Hydroxy Anisole (BHA), Butylated Hydroxy Toluene (BHT).

Επικάλυψη (Opadry II White 85F18422): Polyvinyl Alcohol, Macrogol/PEG 3350, Titanium dioxide E 171 CI 77891, Talc E553b.

### 6.2. Ασυμβατότητες:

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3. Διάρκεια ζωής:**

Διάρκεια ζωής στον αρχικό περιέκτη: 3 χρόνια.

**6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί κάποιες ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

**6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασία Blisters που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

**6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:  
AURORA PHARMACEUTICALS A.E.**

Έβρου 4 & Μεσσηνίας 2,  
153 44 Γέρακας Αττικής  
Τηλ. 210 6135564

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ :**

**LATROVIN FC. TAB 10mg/TAB:** 21140/30-3-2010

**LATROVIN F.C. TAB 20mg/TAB:** 21140/30-3-2010

**LATROVIN F.C. TAB 40mg/TAB:** 21145/30-3-2010

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ:**

28-2-2006

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

30-4-2010