

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ATORZEM 10 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

ATORZEM 20 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

ATORZEM 40 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

ATORZEM 80 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg ατορβαστατίνης (ως atorvastatin-calcium).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ατορβαστατίνης (ως atorvastatin-calcium).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg ατορβαστατίνης (ως atorvastatin-calcium).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg ατορβαστατίνης (ως atorvastatin-calcium).

Έκδοχα: Περιέχει lactose monohydrate.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Τα δισκία είναι επιμήκη, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα, διχοτομούμενα, λευκά με τον κωδικό AT1/AT2/AT4/AT8 στη μία πλευρά.

Η γραμμή διχοτόμησης είναι μόνο για τη διευκόλυνση της θραύσης για εύκολη κατάποση και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπερχοληστερολαιμία

Το ATORZEM ενδείκνυται ως συμπλήρωμα της διαίτας για τη μείωση των αυξημένων επιπέδων της ολικής χοληστερόλης (total-C), της LDL-χοληστερόλης (LDL-C), της απολιποπρωτεΐνης Β και των τριγλυκεριδίων σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών ή μεγαλύτερα με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, συμπεριλαμβανομένης της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας ή της συνδυασμένης (μεικτής) υπερλιπιδαιμίας (αντιστοιχεί στους τύπους Ια και Ιβ της ομαδοποίησης κατά Fredrickson), όταν η διαίτα και τα άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα δεν επαρκούν.

Το ATORZEM 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

Δοσολογία

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

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 άπαξ ημερησίως. Τροποποίηση της δοσολογίας πρέπει να γίνεται ανά μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων ή μεγαλύτερα. Η μέγιστη δόση είναι 80 mg μία φορά την ημέρα.

Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία και συνδυασμένη (μεικτή) υπερλιπιδαιμία

Η πλειονότητα των ασθενών ελέγχεται με χορήγηση 10 mg ATORZEM άπαξ ημερησίως. Τα αποτελέσματα της θεραπείας φαίνονται σε 2 εβδομάδες, και η μέγιστη θεραπευτική ανταπόκριση συνήθως επιτυγχάνεται εντός 4 εβδομάδων. Η ανταπόκριση διατηρείται κατά τη διάρκεια της χρόνιας θεραπείας.

Ετερόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Οι ασθενείς πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με 10 mg ATORZEM ημερησίως. Οι δόσεις πρέπει να εξατομικεύονται και να τροποποιούνται κάθε 4 εβδομάδες έως 40 mg ημερησίως. Στη συνέχεια, είτε η δοσολογία αυξάνεται στη μέγιστη τιμή των 80 mg ημερησίως είτε χορηγείται συνδυασμός συμπλοκοποιητών του χολικού οξέος με 40 mg ατορβαστατίνης μία φορά την ημέρα.

Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η δοσολογία της ατορβαστατίνης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι 10 έως 80 mg ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.1). Η ατορβαστατίνη πρέπει να χορηγείται σ' αυτούς τους ασθενείς 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 10 mg/ημέρα. Υψηλότερες δόσεις μπορεί να είναι απαραίτητες ώστε να επιτευχθούν τα επίπεδα (LDL-) χοληστερόλης που προβλέπονται από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

Νεφρική ανεπάρκεια

Δε χρειάζεται τροποποίηση της δοσολογίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηπατική ανεπάρκεια

Το ATORZEM πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4 και 5.2). Το ATORZEM αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο (βλέπε παράγραφο 4.3).

Χορήγηση σε ηλικιωμένους

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του φαρμάκου σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών που χρησιμοποιούν τις συνιστώμενες δόσεις, είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στο γενικό πληθυσμό.

Παιδιατρική χρήση

Υπερχολεστερολαιμία:

Η παιδιατρική χρήση πρέπει να γίνεται μόνο από τους έμπειρους ιατρούς στη θεραπεία της παιδικής υπερχολεστερολαιμίας και οι ασθενείς πρέπει να επαναξιολογούνται σε τακτική βάση για την εκτίμηση της προόδου.

Για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 10 ετών, η συνιστώμενη αρχική δόση ατορβαστατίνης είναι 10mg ανά ημέρα με τιτλοδότηση έως και 20mg ανά ημέρα. Τιτλοδότηση πρέπει να γίνεται σύμφωνα με την εξατομικευμένη ανταπόκριση και την ανεκτικότητα στους παιδιατρικούς ασθενείς. Πληροφορίες σχετικές με την ασφάλεια για παιδιατρικούς ασθενείς στους οποίους χορηγούνται δοσολογίες μεγαλύτερες των 20 mg, αντιστοιχούν σε περίπου 0.5mg/kg, είναι περιορισμένες.

Η εμπειρία στα παιδιά μεταξύ 6-10 ετών είναι περιορισμένη (βλέπε παράγραφο 5.1). Η ατορβαστατίνη δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας μικρότερης των 10 ετών.

Άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές/περιεκτικότητες μπορεί να είναι περισσότερο κατάλληλες για αυτόν το πληθυσμό.

Μέθοδος χορήγησης

Το ATORZEM είναι για από του στόματος χορήγηση. Κάθε ημερήσια δόση ατορβαστατίνης δίνεται όλη εφάπαξ και μπορεί να ληφθεί οποιαδήποτε ώρα της ημέρας με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Το ATORZEM αντενδείκνυται σε ασθενείς:

- με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος
- με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητη, επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών του ορού που υπερβαίνει το 3-πλάσιο των ανώτατων φυσιολογικών ορίων
- κατά τη διάρκεια της κύησης, κατά τη διάρκεια του θηλασμού και σε γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επίδραση στο ήπαρ

Οι έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας 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 που παρουσιάζουν 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 ATORZEM (βλέπε παράγραφο 4.8).

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

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου με επιθετική μείωση των επιπέδων χοληστερόλης (SPARCL)

Σε μία post-hoc ανάλυση των υποκατηγοριών του εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς χωρίς στεφανιαία καρδιακή νόσο (CHD) που υπέστησαν πρόσφατα εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδική ισχαιμική επίθεση (TIA) παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικού εγκεφαλικού σε ασθενείς που ξεκίνησαν με ατορβαστατίνη 80mg σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (placebo). Ο αυξημένος κίνδυνος παρατηρήθηκε ειδικότερα σε ασθενείς με προηγούμενο αιμορραγικό εγκεφαλικό ή κρυπτικό έμφραγμα στην αρχή της μελέτης. Για ασθενείς με προηγούμενο αιμορραγικό εγκεφαλικό ή κρυπτικό έμφραγμα η ισορροπία των κινδύνων και των οφελών της ατορβαστατίνης 80mg είναι αβέβαιη, και ο πιθανός κίνδυνος για αιμορραγικό εγκεφαλικό 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 ραβδομυόλυση, μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από σημαντικά αυξημένα επίπεδα της κινάσης της κρεατίνης (CK) (>10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια), μυοσφαιριναίμια 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 κινάσης της κρεατίνης (CK) 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
- Καταστάσεις όπου αύξηση στα επίπεδα του πλάσματος μπορεί να προκληθεί, όπως αλληλεπιδράσεις (βλέπε παράγραφο 4.5) και ειδικός πληθυσμός συμπεριλαμβανομένων γενετικών υποπληθυσμών (βλέπε παράγραφο 5.2).

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

Εάν τα επίπεδα της CK είναι αυξημένα σημαντικά (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) αρχικά δεν πρέπει να γίνει έναρξη της θεραπείας.

Προσδιορισμός της κινάσης της κρεατίνης

Η κινάση της κρεατίνης (CK) δεν πρέπει να προσδιορίζεται μετά από εντατική άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε άλλης εύλογης αιτίας αύξησης της CK, γιατί αυτό δυσκολεύει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Εάν τα επίπεδα της CK, 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 CK. Εάν διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα είναι αυξημένα σημαντικά (>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 CK είναι αυξημένα σε ≤ 5 x ανώτατα φυσιολογικά όρια, θα πρέπει να εκτιμάται η ανάγκη διακοπής της θεραπείας.
- Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CK 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 CK (>10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρχει υπόνοια ραβδομύωσης.

Ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ο κίνδυνος εμφάνισης ραβδομύλωσης αυξάνεται όταν η ατορβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με κάποια φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να αυξήσουν τη συγκέντρωση ατορβαστατίνης στο πλάσμα όπως πιθανοί αναστολείς του CYP3A4 ή πρωτεΐνες μεταφοράς (κυκλοσπορίνη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ντελαβιρδίνη, στιριπεντόλη, κετοконаζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποζακοναζόλη και αναστολείς της HIV πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένων των ριτοναβίρη, λοπιναβίρη, αταζαναβίρη, ιντιναβίρη, νταρουναβίρη κλπ). Ο κίνδυνος εμφάνισης μυοπάθειας μπορεί επίσης να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση γεμφιβροζιλής και άλλων παραγώγων του φιβρικού οξέος, ερυθρομυκίνη, νιασίνη, και εξετιμίδη. Εάν είναι δυνατό, εναλλακτικές θεραπείες (που δεν αλληλεπιδρούν) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη αντί για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε περιπτώσεις όπου η συγχρόνηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, το όφελος και ο κίνδυνος της ταυτόχρονης θεραπείας πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη. Όταν οι ασθενείς λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τη συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα, συνιστάται μία μικρότερη μέγιστη δόση ατορβαστατίνης. Επιπλέον, στην περίπτωση πιθανών αναστολέων του CYP3A4, μία μικρότερη αρχική δόση ατορβαστατίνης πρέπει να εξετάζεται και συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση ατορβαστατίνης και φουσιδικού οξέος δεν συνιστάται, κατά συνέπεια, προσωρινή αναστολή της ατορβαστατίνης μπορεί να εξετασθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ (βλέπε παράγραφο 4.5).

Διάμεση πνευμονική νόσος

Σπάνια περιστατικά διάμεσης πνευμονικής νόσου έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες, ειδικά με μακροχρόνια θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8). Τα χαρακτηριστικά που παρουσιάζονται μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικός βήχας και η επιδείνωση της γενικής υγείας (κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετός). Εάν υπάρχει υποψία ένας ασθενής ανέπτυξε διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με στατίνη θα πρέπει να διακοπεί.

Παιδιατρική χρήση

Αναπτυξιακή ασφάλεια στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχει αποδειχθεί (βλέπε παράγραφο 4.8).

Έκδοχα

Το Atorzem περιέχει lactose monohydrate. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, στη λακταση Lapp ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στην ατορβαστατίνη

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) και είναι υπόστρωμα των πρωτεϊνών μεταφοράς π.χ. του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1. Ταυτόχρονη χορήγηση των φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν το CYP3A4 ή τις πρωτεΐνες μεταφοράς μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν μυοπάθεια, όπως παράγωγα φιβρικού οξέος και εζετιμίβη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναστολείς του CYP3A4

Πιθανοί αναστολείς του CYP3A4 έχει αποδειχθεί ότι οδηγούν σε αισθητή αύξηση των συγκεντρώσεων της ατορβαστατίνης (βλέπε Πίνακα 1 και συγκεκριμένες πληροφορίες παρακάτω). Συγχορήγηση πιθανών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ντελαβιρδίνη, στριπεντόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποζακοναζόλη και αναστολείς της HIV πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένων των ριτοναβίρη, λοπιναβίρη, αταζαναβίρη, ιντιναβίρη, νταρουναβίρη κλπ) θα πρέπει να αποφεύγεται αν είναι δυνατό. Σε περιπτώσεις όπου ή συγχορήγηση αυτών των προϊόντων με ατορβαστατίνη δεν μπορεί να αποφευχθεί μικρότερη αρχική και μέγιστη δόση ατορβαστατίνης πρέπει να εξετάζεται και συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση των ασθενών (βλέπε πίνακα 1).

Ήπιοι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη και φλουκοναζόλη) μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα (βλέπε πίνακα 1). Αυξημένος κίνδυνος μυοπάθειας έχει παρατηρηθεί με τη χρήση της ερυθρομυκίνης σε συνδυασμό με στατίνες. Μελέτες αλληλεπιδράσεων που αξιολογούν τις επιπτώσεις των αμιοδαρόνη ή βεραπαμίλη στην ατορβαστατίνη δεν έχουν διεξαχθεί. Τόσο αμιοδαρόνη και η βεραπαμίλη είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη δράση του CYP3A4 και η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στην ατορβαστατίνη. Ως εκ τούτου, μικρότερη μέγιστη δόση της ατορβαστατίνης πρέπει να εξετάζεται και συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση του ασθενή όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ήπιους αναστολείς του CYP3A4. Κατάλληλη κλινική παρακολούθηση συνιστάται μετά την έναρξη ή μετά από προσαρμογές της δόσης του αναστολέα.

Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4

Ταυτόχρονη χορήγηση της ατορβαστατίνης με επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. εφαιβιρένζη, ριφαμπικίνη, βότανο St. John's) μπορεί να οδηγήσει σε ποικίλες μειώσεις των συγκεντρώσεων της ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Λόγω του διπλού μηχανισμού αλληλεπίδρασης της ριφαμπικίνης, (επαγωγή του κυτοχρώματος P450 3A4 και αναστολή του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1) ταυτόχρονη συγχορήγηση ατορβαστατίνης με ριφαμπικίνη συνιστάται, καθώς καθυστερημένη χορήγηση της ατορβαστατίνης μετά τη χορήγηση της ριφαμπικίνης έχει συσχετισθεί με σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Η επίδραση της ριφαμπικίνης στη συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στα ηπατοκύτταρα είναι, ωστόσο, άγνωστη και αν η ταυτόχρονη χορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την αποτελεσματικότητα.

Αναστολείς των πρωτεϊνών μεταφοράς

Αναστολείς των πρωτεϊνών μεταφοράς (π.χ. κυκλοσπορίνη) μπορεί να αυξήσουν τη συστηματική έκθεση της ατορβαστατίνης (βλέπε πίνακα 1). Η επίδραση της αναστολής του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης στις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στα ηπατοκύτταρα είναι άγνωστη. Αν η ταυτόχρονη χορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί συνιστάται μείωση της δόσης και κλινική παρακολούθηση για την αποτελεσματικότητα (βλέπε πίνακα 1).

Γεμφιβροζίλη/ παράγωγα φιβρικού οξέος

Η χρήση μόνο φιβρατών συνδέεται περιστασιακά με περιστατικά που συνδέονται με τους μύες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των περιστατικών μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση παραγώγων του φιβρικού οξέος και ατορβαστατίνης. Αν η ταυτόχρονη χορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη δόση ατορβαστατίνης για να επιτευχθεί η θεραπεία και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Εξετιμίβη

Η χρήση μόνο εξετιμίβης σχετίζεται περιστασιακά με περιστατικά που συνδέονται με τους μύες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των περιστατικών μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση εξετιμίβης και ατορβαστατίνης. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

Κολεστιπόλη

Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των ενεργών μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (κατά περίπου 25%) όταν η κολεστιπόλη συγχορηγήθηκε με ATORZEM. Ωστόσο, όταν το ATORZEM και η κολεστιπόλη συγχορηγούνταν, η επίδρασή τους στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι όταν κάθε φάρμακο χορηγείτο ξεχωριστά.

Φουσιδικό οξύ

Μελέτες αλληλεπίδρασης με ατορβαστατίνη και φουσιδικό οξύ δεν έχουν διεξαχθεί. Όπως και με άλλες στατίνες, περιστατικά που σχετίζονται με τους μύες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία όταν ατορβαστατίνη και φουσιδικό οξύ δοθούν ταυτόχρονα. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστός.

Επίδραση της ατορβαστατίνης σε συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Διγοξίνη

Όταν συγχορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις διγοξίνης με 10 mg ατορβαστατίνης οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο πλάσμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκαν ελάχιστα. Ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

Από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά

Η συγχορήγηση ATORZEM με ένα από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό προκαλεί αύξηση των συγκεντρώσεων της νοραιθυνδρόνης και της αιθυνυλ-οιστραδιόλης στο πλάσμα.

Βαρφαρίνη

Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, η συγχορήγηση ατορβαστατίνης 80 mg ημερησίως με βαρφαρίνη προκάλεσε μικρή μείωση περίπου 1,7 δευτερόλεπτα στο χρόνο προθρομβίνης κατά τη διάρκεια των 4 πρώτων ημερών της δοσολογίας η οποία επανήλθε στο φυσιολογικό εντός 15 ημερών από τη θεραπεία με ατορβαστατίνη. Αν και μόνο πολύ σπάνιες περιπτώσεις κλινικά σημαντικών αντιπηκτικών αλληλεπιδράσεων έχουν αναφερθεί, ο χρόνος προθρομβίνης θα πρέπει να καθορίζεται πριν την έναρξη της ατορβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά και αρκετά συχνά κατά τα αρχικά στάδια της θεραπείας για να εξασφαλίζεται ότι δεν προκαλείται σημαντική μεταβολή του χρόνου προθρομβίνης. Μόλις ένας σταθερός χρόνος προθρομβίνης καταγραφεί, οι χρόνοι προθρομβίνης μπορεί να παρακολουθούνται στα διαστήματα που συνήθως συνιστώνται για τους ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Εάν η δόση της ατορβαστατίνης μεταβληθεί ή διακοπεί, η ίδια διαδικασία θα πρέπει να επαναληφθεί. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη δεν έχει συσχετιστεί με αιμορραγία ή με αλλαγές στο χρόνο προθρομβίνης σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.

Πίνακας 1: Επίδραση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης

Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα και δοσολογικό σχήμα	Ατορβαστατίνη		
	Δοσολογία (mg)	Αλλαγή στο AUC ^{&}	Κλινικές συστάσεις [#]
Tipranavir 500 mg ΔΦΗ/ Ritonavir 200 mg ΔΦΗ, 8 ημέρες (ημέρες 14 έως 21)	40 mg την 1 ^η μέρα, 10 mg την 20 ^η μέρα	↑ 9.4 φορές	Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, μην υπερβείτε τα 10mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Ciclosporin 5.2 mg/kg/ημέρα, σταθερή δόση	10 mg ΕΗ για 28 ημέρες	↑ 8.7 φορές	
Lopinavir 400 mg ΔΦΗ/ Ritonavir 100 mg ΔΦΗ, 14 ημέρες	20 mg ΕΗ για 4 ημέρες	↑ 5.9 φορές	Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, συνιστώνται μικρότερες δόσης συντήρησης της ατορβαστατίνης. Σε δόσεις ατορβαστατίνης που ξεπερνούν τα 20mg, συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Clarithromycin 500 mg ΔΦΗ, 9 ημέρες	80 mg ΕΗ για 8 ημέρες	↑ 4.4 φορές	
Saquinavir 400 mg ΔΦΗ/ Ritonavir 300 mg ΔΦΗ από ημέρες 5-7, αυξημένο στα 400 mg ΔΦΗ την 8 ^η ημέρα), ημέρες 5-18, 30 min μετά τη δόση της ατορβαστατίνης	40 mg ΕΗ για 4 ημέρες	↑ 3.9 φορές	Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, συνιστώνται μικρότερες δόσης συντήρησης της ατορβαστατίνης. Σε δόσεις ατορβαστατίνης που ξεπερνούν τα 40mg, συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Darunavir 300 mg ΔΦΗ/ Ritonavir 100 mg ΔΦΗ, 9 ημέρες	10 mg ΕΗ για 4 ημέρες	↑ 3.3 φορές	
Itraconazole 200 mg ΕΗ, 4 ημέρες	40 mg ΜΔ	↑ 3.3 φορές	

Fosamprenavir 700 mg ΔΦΗ/ Ritonavir 100 mg ΔΦΗ, 14 ημέρες	10 mg ΕΗ για 4 ημέρες	↑ 2.5 φορές	
Fosamprenavir 1400 mg ΔΦΗ, 14 ημέρες	10 mg ΕΗ για 4 ημέρες	↑ 2.3 φορές	
Nelfinavir 1250 mg ΔΦΗ, 14 ημέρες	10 mg ΕΗ για 28 ημέρες	↑ 1.7 φορές ^	Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες
Χυμός Grapefruit, 240 mL ΕΗ *	40 mg, ΜΔ	↑ 37%	Ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων χυμού grapefruit και ατορβαστατίνης δεν συνιστάται.
Diltiazem 240 mg ΕΗ, 28 ημέρες	40 mg, ΜΔ	↑ 51%	Μετά την έναρξη ή μετά από προσαρμογές της δόσης της διλτιαζέμης, συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Erythromycin 500 mg ΤΦΗ, 7 ημέρες	10 mg, ΜΔ	↑ 33%^	Συνιστάται μικρότερη μέγιστη δόση και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Amlodipine 10 mg, μονή δόση	80 mg, ΜΔ	↑ 18%	Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες.
Cimetidine 300 mg ΤΦΗ, 2 εβδομάδες	10 mg ΕΗ για 4 εβδομάδες	↓ λιγότερο από 1%^	Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες.
Antacid εναιώρημα υδροξειδίων μαγνησίου και αλουμινίου, 30 mL ΤΦΗ, 2 εβδομάδες	10 mg ΕΗ για 4 εβδομάδες	↓ 35%^	Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες.
Efavirenz 600 mg ΕΗ, 14 ημέρες	10 mg για 3 ημέρες	↓ 41%	Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες.
Rifampin 600 mg ΕΗ, 7 ημέρες (συγχορηγούμενα)	40 mg ΜΔ	↑ 30%	Αν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί συνιστάται ταυτόχρονη συγχορήγηση ατορβαστατίνης με rifampin, με κλινική παρακολούθηση.
Rifampin 600 mg ΕΗ, 5 ημέρες (χωριστές δόσεις)	40 mg ΜΔ	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg ΔΦΗ, 7 ημέρες	40 mg ΜΔ	↑ 35%	Συνιστάται μικρότερη αρχική δόση και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Fenofibrate 160 mg ΕΗ, 7 ημέρες	40 mg ΜΔ	↑ 3%	Συνιστάται μικρότερη αρχική δόση και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

* Τα δεδομένα που δίνονται ως αλλαγή x-φορές αντιπροσωπεύουν έναν απλό λόγο μεταξύ της συγχορήγησης και της ατορβαστατίνης μόνης (π.χ. 1-φορά = καμία αλλαγή). Τα δεδομένα που δίνονται ως % αλλαγή αντιπροσωπεύουν % διαφορά σε σχέση με την ατορβαστατίνη μόνη (π.χ. = 0% = καμία αλλαγή).

Βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5 για την κλινική σημασία.

* Περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά που αναστέλλουν το CYP3A4 και μπορεί να προκαλέσουν αύξηση στα επίπεδα φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A4, στο πλάσμα. Η λήψη ενός ποτηριού χυμού grapefruit 240 ml, είχε ως αποτέλεσμα μείωση της AUC του ενεργού όρθο-υδρόξυ-μεταβολίτη κατά 20,4 %. 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).

** Μονό δείγμα που λαμβάνεται 8-16 h μετά τη δόση.

^ Συνολική ισοδύναμη δραστηριότητα της ατορβαστατίνης (Total atorvastatin equivalent activity)

Η Αύξηση σημειώνεται ως “↑”, η μείωση ως “↓”

ΕΗ = εφάπαξ ημερησίως, ΜΔ = μονή δόση, ΔΦΗ = δύο φορές ημερησίως, ΤΦΗ = τέσσερις φορές ημερησίως

Πίνακας 2: Επίδραση της ατορβαστατίνης στη φαρμακοκινητική των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων

Ατορβαστατίνη και δοσολογικό σχήμα	Συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα		
	Φαρμακευτικό προϊόν/Δόση (mg)	Αλλαγή στο AUC ^{&}	Κλινικές συστάσεις
80 mg ΕΗ για 10 ημέρες	Digoxin 0.25 mg ΕΗ, 20 ημέρες	↑ 15%	Οι ασθενείς που λαμβάνουν digoxin πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.
40 mg ΕΗ για 22 ημέρες	Από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά ΕΗ, 2 μήνες - norethindrone 1 mg -ethinyl estradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες.
80 mg ΕΗ για 15 ημέρες	* Phenazone, 600 mg ΜΔ	↑ 3%	Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες.

[&] Τα δεδομένα που δίνονται ως % αλλαγή αντιπροσωπεύουν % διαφορά σε σχέση με την ατορβαστατίνη μόνη (π.χ. = 0% = καμία αλλαγή)

* Συγχωρήγηση πολλαπλών δόσεων ατορβαστατίνης και phenazone παρουσίασαν μικρή ή μη ανιχνεύσιμη επίδραση στην κάθαρση της phenazone.

Η Αύξηση σημειώνεται ως “↑”, η μείωση ως “↓”

ΕΗ = εφάπαξ ημερησίως, ΜΔ = μονή δόση

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκου-φαρμάκου έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. Η έκταση των αλληλεπιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή. Οι προαναφερόμενες αλληλεπιδράσεις για ενήλικες και οι προειδοποιήσεις στην παράγραφο 4.4 πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό

4.6 Κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή μέτρα αντισύλληψης κατά τη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Κύηση

Η ατορβαστατίνη αντενδείκνυται στην κύηση (βλέπε παράγραφο 4.3). Η ασφάλεια της ατορβαστατίνης κατά την κύηση δεν έχει αποδειχτεί. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με ατορβαστατίνη σε εγκύους γυναίκες. Σπάνιες αναφορές των συγγενών ανωμαλιών μετά από ενδομήτρια έκθεση σε αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης έχουν ληφθεί. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η θεραπεία της μητέρας με ατορβαστατίνη μπορεί να μειώσει τα εμβρυϊκά επίπεδα μεβαλονατών το οποίο είναι πρόδρομος της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Η αθηροσκλήρωση είναι μία χρόνια διαδικασία, και συνήθως διακοπή των υπολιπιδαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να έχει μικρό αντίκτυπο στην μακροπρόθεσμο κίνδυνο που συνδέεται με πρωτογενή υπερχοληστερολαιμία.

Για τους λόγους αυτούς, το Atorzem δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους γυναίκες, σε γυναίκες που προσπαθούν να μείνουν έγκυες ή υποψιάζονται ότι είναι έγκυες. Η θεραπεία με Atorzem θα πρέπει να ανασταλεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μέχρι να διαπιστωθεί ότι η γυναίκα δεν είναι έγκυος (βλέπε παράγραφο 4.3.)

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η ατορβαστατίνη ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Στους αρουραίους, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι ίδιες με αυτές στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3.). Λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι γυναίκες που παίρνουν Atorzem δεν πρέπει να θηλάζουν τα βρέφη τους (βλέπε παράγραφο 4.3). Η ατορβαστατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλέπε παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Σε μελέτες σε ζώα η ατορβαστατίνη δεν είχε καμία επίδραση στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στη βάση δεδομένων κλινικής δοκιμής ατορβαστατίνης ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο 16.066 (8755 ατορβαστατίνη έναντι 7311 το εικονικό φάρμακο) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ένα μέσο διάστημα 53 εβδομάδων, 5,2% των ασθενών που έλαβαν ατορβαστατίνη διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με το 4,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Με βάση δεδομένα από κλινικές μελέτες και τη σημαντική εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την

κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με το ATORZEM.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής τους σε: συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:

Συχνές: ρινοφαρυγγίτιδα

Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: θρομβοκυτοπενία.

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές: αλλεργικές αντιδράσεις.

Πολύ σπάνιες: αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: υπεργλυκαιμία.

Όχι συχνές: υπογλυκαιμία, αύξηση σωματικού βάρους, ανορεξία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: εφιάλτες, αϋπνία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: κεφαλαλγία

Όχι συχνές: ζάλη, παραισθησίες, υπαισθησία, δυσγευσία, αμνησία.

Σπάνιες: περιφερική νευροπάθεια.

Διαταραχές στην όραση:

Όχι συχνές: θαμπή όραση.

Σπάνιες: διαταραχές στην όραση.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές: εμβοές.

Πολύ σπάνιες: απώλεια ακοής

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:

Συχνές: φαρυγγολαρυγγικό άλγος, ρινορραγία

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές: δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, δυσπεψία, ναυτία, διάρροια.

Όχι συχνές: έμετος, κοιλιακό άλγος άνω και κάτω, ερυγη, παγκρεατίτιδα.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνές: ηπατίτιδα

Σπάνιες: χολόσταση

Πολύ σπάνιες: ηπατική ανεπάρκεια

Δέρμα και διαταραχές του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: κνίδωση, δερματικό εξάνθημα, κνησμός, αλωπεκία.

Σπάνιες: αγγειονευρωτικό οίδημα, πομφολυγώδης δερματίτιδα συμπεριλαμβανομένων του πολύμορφου ερυθήματος, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: μυαλγία, αρθραλγία, πόνος στα άκρα, μυικοί σπασμοί, διόγκωση των αρθρώσεων, πόνος στην πλάτη

Όχι συχνές: πόνος στον αυχένα, κόπωση των μυών.

Σπάνιες: μυοπάθεια, μυοσίτιδα, ραβδομύλυση, τενοντίτιδα η οποία μερικές φορές περιπλέκεται από ρήξη.

Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ σπάνιες: γυναικομαστία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές: κακουχία, εξασθένηση, θωρακικό άλγος, περιφερικό οίδημα, κόπωση, πυρεξία.

Έρευνες

Συχνές: μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ανώμαλη, αυξημένη κινάση της κρεατίνης στο αίμα.

Όχι συχνές: ούρα θετικά σε λευκά κύτταρα αίματος.

Σε ασθενείς που έπαιρναν ATORZEM παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών στον ορό, γεγονός που συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Αυτές οι αλλαγές ήταν συνήθως ήπιες, παροδικές και δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας. Σε ασθενείς που έπαιρναν ATORZEM, κλινικά σημαντική αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (>3 φορές από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) παρατηρήθηκε σε ποσοστό 0,8%. Η αύξηση αυτή ήταν δοσοεξαρτώμενη και αναστρέψιμη σε όλους τους ασθενείς.

Αυξημένα επίπεδα της CK μεγαλύτερα του 3πλάσιου των ανώτατων φυσιολογικών ορίων παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 2,5% των ασθενών που ελάμβαναν ATORZEM, 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 ATORZEM. (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες:

- Σεξουαλική δυσλειτουργία.
- Κατάθλιψη
- Εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ειδικά με μακροχρόνια θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Η βάση δεδομένων της κλινικής ασφάλειας περιλαμβάνει δεδομένα για την ασφάλεια των 249

παιδιατρικών ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, μεταξύ των οποίων 7 ασθενείς ήταν <6 ετών, 14 ασθενείς ήταν στην ηλικιακή ομάδα των 6 με 9, και 228 ασθενείς είχαν εύρος ηλικίας από 10 έως 17.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος
Συχνές: Κεφαλαλγία

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος
Συχνές: κοιλιακό άλγος

Έρευνες
Συχνές: αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη φωσφοκινάση τη κρεατίνης του αίματος

Με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένεται να είναι η ίδια με αυτή των ενηλίκων. Υπάρχει προς το παρόν περιορισμένη εμπειρία όσον αφορά τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια στον παιδιατρικό πληθυσμό.

4.9 Υπερδοσολογία

Για τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας από το ATORZEM 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 CK 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

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Τροποποιητικοί παράγοντες λιπιδίων, Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, κωδικός ATC C10AA05

Η ατορβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός, ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγής, του ενζύμου που ελέγχει το ρυθμό και 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 υποδοχών υψηλής χημικής συγγένειας προς τις LDL (LDL υποδοχείς).

Η ατορβαστατίνη μειώνει τη χοληστερόλη του πλάσματος και τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στον ορό αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγή και ακολουθώντας 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 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. 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 σακχαρώδη διαβήτη.

Ομόζυγος οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Σε μια πολυκεντρική, ανοιχτή, παρηγορητικής χρήσης μελέτη 8 εβδομάδων με μια προαιρετική φάση επέκτασης του μεταβλητού μήκους, 335 ασθενείς συμμετείχαν, 89 εκ των οποίων αναγνωρίστηκαν ως ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Από αυτούς τους 89 ασθενείς, η μέση τοις εκατό μείωση των επιπέδων της LDL-C ήταν περίπου 20%. Η ατορβαστατίνη χορηγήθηκε σε δόσεις μέχρι 80 mg / ημέρα.

Αθηροσκλήρυνση

Στη μελέτη «Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering» (REVERSAL), αξιολογήθηκε με ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS), κατά την διάρκεια στεφανιογραφίας, η επίδραση επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με ατορβαστατίνη 80 mg και συνήθους υπολιπιδαιμικής αγωγής με πραβαστατίνη 40 mg στην στεφανιαία αθηροσκλήρυνση, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Σε αυτή την τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη κλινική μελέτη, το IVUS πραγματοποιήθηκε στην αρχική επίσκεψη και στους 18 μήνες, σε 502 ασθενείς. Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη (n=253), δεν εξελίχθηκε η αθηροσκλήρυνση.

Η μέση επί τοις 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 ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη (n=249). Συγκρινόμενη με την πραβαστατίνη, τα αποτελέσματα της

ατορβαστατίνης ήταν στατιστικώς σημαντικά ($p=0,02$). 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 την μελέτη.

Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, η LDL-C ελαττώθηκε έως τη μέση τιμή των $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$) από την αρχική τιμή των $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 28$) και στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη η LDL-C ελαττώθηκε έως τη μέση τιμή $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dl} \pm 26$) από την αρχική τιμή των $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 26$) ($p<0,0001$). 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 μια 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 την δοσολογία των 80mg. Ως εκ τούτου, δεν μπορούν να επεκταθούν σε χαμηλότερες δόσεις.

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

Το αποτέλεσμα της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής σε σοβαρά καρδιαγγειακά τελικά σημεία δεν διερευνήθηκε σε αυτή τη μελέτη. Για το λόγο αυτό, η κλινική σημασία αυτών των αποτελεσμάτων απεικόνισης όσον αφορά στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι άγνωστη.

Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Στη μελέτη MIRACL, η ατορβαστατίνη 80 mg 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 80 mg/ημέρα αύξησε τον χρόνο εμφάνισης του συνδυασμένου πρωτεύοντος τελικού σημείου, που ορίστηκε ως 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 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 ($p=0,018$). Τα άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία δεν ήταν στατιστικά σημαντικά από μόνα τους (συνολικά: εικονικό φάρμακο: 22,2%, ατορβαστατίνη: 22,4%).

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

Πρόληψη Καρδιαγγειακής Νόσου

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) ≤ 6.5 mmol/l (251 mg/dl). Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον τρεις από τους εξής προκαθορισμένους καρδιαγγειακούς παράγοντες κίνδυνου: ανδρικό φύλο, ηλικία ≥ 55 ετών, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε συγγενή πρώτου βαθμού, TC:HDL > 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 εμφάνιση πρώτου καρδιαγγειακού συμβάματος.

Οι ασθενείς έλαβαν αντιυπερτασική αγωγή (θεραπευτικό σχήμα βασιζόμενο είτε στην αμλοδιπίνη είτε στην ατενολόλη) και είτε ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως (n=5.168) ή εικονικό φάρμακο (n=5.137).

Η επίδραση της ατορβαστατίνης ως προς τη σχετική και απόλυτη μείωση του κινδύνου ήταν η ακόλουθη:

Σύμβαμα	Σχετική Μείωση κινδύνου (%)	Αριθμός Συμβαμάτων (Ατορβαστατίνη έναντι εικονικού φαρμάκου)	Απόλυτη Μείωση κινδύνου ¹ (%)	Τιμή p
Θανατηφόρα ΣΝ συν μη-θανατηφόρο ΕΜ	36%	100 έναντι 154	1,1%	0,0005
Σύνολο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και επεμβάσεων επαναγγείωσης	20%	389 έναντι 483	1,9%	0,0008
Σύνολο στεφανιαίων συμβαμάτων	29%	178 έναντι 247	1,4%	0,0006

¹Βασίζεται στη διαφορά των πρωτογενών συχνοτήτων εμφάνισης των συμβαμάτων που παρουσιάζονται σε μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 3,3 ετών.

ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος, ΕΜ: Έμφραγμα Μυοκαρδίου

Η ολική θνησιμότητα και η θνησιμότητα καρδιαγγειακής αιτιολογίας δεν μειώθηκαν σημαντικά, (185 έναντι 212 περιστατικών, p= 0,17 και 74 έναντι 82 περιστατικών, p= 0,51 αντίστοιχα). Στις αναλύσεις υπο-ομάδων ανάλογα με το φύλο (81% άνδρες, 19% γυναίκες), η ευεργετική επίδραση της ατορβαστατίνης φάνηκε για τους άντρες αλλά δεν μπόρεσε να τεκμηριωθεί για τις γυναίκες, πιθανώς λόγω της μικρής συχνότητας συμβαμάτων στην υποομάδα των γυναικών. Η ολική και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν αριθμητικά υψηλότερες στις γυναίκες ασθενείς (38 έναντι 30 και 17 έναντι 12), αλλά αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Υπήρξε σημαντική αλληλεπίδραση με τη θεραπεία ως προς την αρχική αντιυπερτασική αγωγή. Το πρωτεύον τελικό σημείο (θανατηφόρος στεφανιαία νόσος και μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου) μειώθηκε σημαντικά από την ατορβαστατίνη στους ασθενείς που ελάμβαναν αμλοδιπίνη (HR 0,47 (0,32 - 0,69), p=0,00008), αλλά όχι σε αυτούς που ελάμβαναν ατενολόλη (HR 0,83 (0,59 - 1,17), p= 0,287).

Η επίδραση της ατορβαστατίνης στη θανατηφόρα και μη-θανατηφόρα καρδιαγγειακή νόσο εκτιμήθηκε επίσης σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, την Συλλογική Μελέτη της Ατορβαστατίνης στο Διαβήτη (CARDS- Collaborative Atorvastatin Diabetes Study-CARDS), σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, ηλικίας 40 - 75 ετών, χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και με LDL \leq 4,14 mmol/l (160 mg/dl) και τριγλυκερίδια \leq 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον 1 από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: υπέρταση, κάπνισμα, αμφιβληστροειδοπάθεια, μικρολευκωματινουρία ή μακρολευκωματινουρία.

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

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 ¹ (%)	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

¹Βασίζεται στη διαφορά των πρωτογενών συχνοτήτων εμφάνισης των συμβαμάτων που παρουσιάζονται σε μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 3,9 ετών.

OEM: Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, CABG= coronary artery bypass graft - Παρακαμπτήριο μόσχευμα στεφανιαίου αγγείου, ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος.

EM: Έμφραγμα Μυοκαρδίου, PTCA= percutaneous transluminal coronary angioplasty - Διαδερμική διαυλική αγγειοπλαστική στεφανιαίων.

Δεν υπήρξαν στοιχεία που να υποστηρίζουν διαφορά στην επίδραση της θεραπείας, ανάλογα με το φύλο, την ηλικία ή τα αρχικά επίπεδα της LDL-χοληστερόλης των ασθενών. Παρατηρήθηκε μια ευνοϊκή τάση, όσον αφορά τη θνησιμότητα (82 θάνατοι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου συγκριτικά με 61 θανάτους στην ομάδα της ατορβαστατίνης, p=0,0592).

Υποτροπιάζον εγκεφαλικό επεισόδιο

Στην μελέτη Πρόληψη Εγκεφαλικού Επεισοδίου με Επιθετική Μείωση των Επιπέδων Χοληστερόλης (SPARCL), η επίδραση 80 mg ατορβαστατίνης ημερησίως ή εικονικού φαρμάκου σε εγκεφαλικό επεισόδιο αξιολογήθηκε σε 4731 ασθενείς που υπέστησαν εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ) κατά τους προηγούμενους 6 μήνες και δεν είχαν ιστορικό στεφανιαίας νόσου (CHD). Οι ασθενείς ήταν 60% άνδρες, 21-92 ετών (μέση ηλικία 63 χρόνων), και είχαν μέση LDL αναφοράς 133 mg / dL (3,4 mmol / L). Η μέση τιμή της LDL-C ήταν 73 mg / dL (1,9 mmol / L) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ατορβαστατίνη και 129 mg / dL (3,3 mmol / L) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εικονικό φάρμακο. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 4,9 χρόνια.

Η ατορβαστατίνη 80 mg μείωσε τον κίνδυνο του πρωτογενούς τελικού σημείου θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων κατά 15% (HR 0,85; 95% CI: 0,72 - 1,00; P = 0,05 ή 0,84; 95% CI: 0,71 - 0,99; P = 0,03 μετά την προσαρμογή των παραγόντων βάσης) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η θνησιμότητα όλων των αιτιολογιών ήταν 9,1% (216/2365) για την ατορβαστατίνη έναντι 8,9% (211/2366) για το εικονικό φάρμακο.

Σε μια post-hoc ανάλυση, η ατορβαστατίνη 80 mg μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (218/2365, 9,2% έναντι 274/2366, 11,6%, p = 0,01) και αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης του αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου (55/2365, το 2,3% έναντι 33/2366, 1,4%, p = 0,02) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

- Ο κίνδυνος αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν αυξημένος σε ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη με προηγούμενο αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο (7 / 45 για την ατορβαστατίνη έναντι 2 / 48 για το placebo, HR 4,06, 95% CI, 0,84 έως 19,57), και ο κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν παρόμοιος μεταξύ των ομάδων (3 / 45 για την ατορβαστατίνη έναντι 2 / 48 για το placebo, HR 1,64, 95% CI: 0,27 - 9,82).
- Ο κίνδυνος αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν αυξημένος σε ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη με προηγούμενο κρυπτικό έμφραγμα (20/708 για την ατορβαστατίνη έναντι 4 / 701 για το εικονικό φάρμακο, HR 4,99, 95% CI, 1,71 έως 14,61), αλλά ο κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου μειώθηκε επίσης σε αυτούς τους ασθενείς (79/708 για την ατορβαστατίνη έναντι 102/701 για το placebo, HR 0,76, 95% CI: 0,57 - 1,02). Είναι πιθανό ότι ο καθαρός κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου είναι αυξημένος σε ασθενείς με προηγούμενο κρυπτικό έμφραγμα που λαμβάνουν ατορβαστατίνη 80 mg / ημέρα.

Η θνησιμότητα όλων των αιτιολογιών ήταν 15,6% (7 / 45) για την ατορβαστατίνη έναντι 10,4% (5 / 48) στην υποομάδα των ασθενών με προηγούμενο αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η θνησιμότητα όλων των αιτιολογιών ήταν 10,9% (77/708) για την ατορβαστατίνη έναντι 9,1% (64/701) για το εικονικό φάρμακο στην υποομάδα των ασθενών με προηγούμενο κρυπτικό έμφραγμα.

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Ετερόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία, σε Παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6-17 ετών

Μία ανοικτή μελέτη 8-εβδομάδων, για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, της φαρμακοδυναμικής και της ασφάλειας και ανεκτικότητας της ατορβαστατίνης διεξήχθη σε παιδιά και εφήβους με γενετικά επιβεβαιωμένη ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και αρχική τιμή LDL-C \geq 4 mmol / L. Συνολικά 39 παιδιά και εφήβους, από 6 έως 17 ετών, συμμετείχαν. Η Ομάδα Α περιλάμβανε 15 παιδιά, από 6 έως 12 ετών και σε Στάδιο 1 κατά

Tanner. Η Ομάδα Β περιλάμβανε 24 παιδιά, ηλικίας 10 έως 17 ετών και σε Στάδιο ≥ 2 κατά Tanner.

Η αρχική δόση της ατορβαστατίνης ήταν 5 mg ημερησίως σε μασώμενα δισκία στην Ομάδα Α και 10 mg ημερησίως σκευάσματος δισκίου στην Ομάδα Β. Η δόση ατορβαστατίνης επιτράπηκε να διπλασιαστεί εάν ένα άτομο δεν είχε φθάσει σε επίπεδο-στόχο της LDL-C, $<3,35$ mmol / L κατά την Εβδομάδα 4 και αν η ατορβαστατίνη ήταν καλά ανεκτή.

Οι μέσες τιμές για την LDL-C, TC, VLDL-C και Apo B μειώθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 2 σε όλα τα άτομα. Για άτομα των οποίων η δόση διπλασιάστηκε, πρόσθετες μειώσεις παρατηρήθηκαν ήδη από 2 εβδομάδες, κατά την πρώτη εκτίμηση, μετά από αύξηση της δόσης. Η μέση μείωση τοις εκατό στις παραμέτρους λιπιδίων ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες, ανεξάρτητα από το αν τα άτομα παρέμειναν σε αρχική δόση τους ή διπλασίασαν την αρχική δόση τους. Στην Εβδομάδα 8, κατά μέσο όρο, η ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή LDL-C και TC ήταν περίπου 40% και 30%, αντίστοιχα, στο εύρος της έκθεσης στην ουσία.

Ετερόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία, σε Παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10-17 ετών

Σε μια διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που ακολουθήθηκε από μια φάση ανοιχτή, 187 αγόρια και κορίτσια μετά την εμμηνόπαυση 10-17 ετών (μέση ηλικία 14,1 χρόνια) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (FH) ή σοβαρή υπερχοληστερολαιμία τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη (n = 140) ή εικονικό φάρμακο (n = 47) για 26 εβδομάδες και μετά όλοι έλαβαν ατορβαστατίνη για 26 εβδομάδες. Η δοσολογία της ατορβαστατίνης (μία φορά ημερησίως) ήταν 10 mg για τις πρώτες 4 εβδομάδες και υπερ-τιτλοδοτήθηκαν σε 20 mg αν το επίπεδο LDL-C $> 3,36$ mmol / l. Η ατορβαστατίνη μείωσε σημαντικά τα επίπεδα στο πλάσμα της ολικής-C, LDL-χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και απολιποπρωτεΐνης Β κατά τη διάρκεια των 26 εβδομάδων της διπλής-τυφλής φάσης. Η μέση τιμή που επετεύχθει για την LDL-C ήταν 3,38 mmol / l (εύρος: 1,81 - 6,26 mmol / l) στην ομάδα της ατορβαστατίνης σε σύγκριση με 5,91 mmol / l (εύρος: 3,93 - 9,96 mmol / l) στην ομάδα του placebo κατά τη διάρκεια των 26 εβδομάδων της διπλής-τυφλής φάσης.

Μια πρόσθετη παιδιατρική μελέτη της ατορβαστατίνης σε σχέση με κολεστιπόλη σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ηλικίας 10-18 ετών έδειξε ότι η ατορβαστατίνη (n = 25) προκάλεσε σημαντική μείωση της LDL-C κατά την εβδομάδα 26 (p $<0,05$) σε σύγκριση με την κολεστιπόλη (N = 31).

Μια μελέτη παρηγορητικής χρήσης σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία (συμπεριλαμβανομένης ομόζυγου υπερχοληστερολαιμίας) περιλάμβανε 46 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ατορβαστατίνη τιτλοδοτούνται σύμφωνα με την απόκριση (μερικά άτομα έλαβαν ατορβαστατίνη 80 mg την ημέρα). Η μελέτη διήρκεσε 3 χρόνια: LDL-χοληστερόλη μειώθηκε κατά 36%.

Η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της θεραπείας ατορβαστατίνης κατά την παιδική ηλικία στη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας στην ενήλικη ζωή δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει παραιτηθεί από την υποχρέωση να υποβάλει τα αποτελέσματα μελετών σχετικές με ατορβαστατίνη σε παιδιά ηλικίας 0 έως λιγότερο από 6 χρόνια για τη θεραπεία της ετερόζυγου υπερχοληστερολαιμίας και σε παιδιά ηλικίας 0 έως

κάτω των 18 ετών για τη θεραπεία της ομόζυγου οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, της συνδυασμένης (μικτής) υπερχοληστερολαιμίας, πρωτογενούς υπερχοληστερολαιμίας και της πρόληψης των καρδιαγγειακών επεισοδίων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με παιδιατρική χρήση).

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 διαθεσιμότητά της στην κυκλοφορία αποδίδεται στην κάθαρσή της στο γαστρεντερικό βλεννογόνο πριν εισέλθει σ' αυτήν ή/και στον ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διόδου.

Κατανομή

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

Μεταβολισμός

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 σε όρθο- και 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' ότι σε άτομα μικρότερης ηλικίας, ενώ

οι επιδράσεις της στα λιπίδια είναι συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρούνται σε πληθυσμούς νεαρότερων ασθενών.

Παιδιά: Σε μία ανοικτή, 8 εβδομάδων μελέτη, παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6-17ετών) Σταδίου 1 (N=15) και Σταδίου \geq 2 (N=24) κατά Tanner με ετερόζυγο οικογενή υπερχολεστερολαιμία και αρχική LDL-C \geq 4mmol/l έλαβαν 5 ή 10mg μασόμενων ή 10 ή 20 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ατορβαστατίνης μία φορά την ημέρα, αντίστοιχα. Το βάρος του σώματος ήταν η μόνη σημαντική μεταβλητή στον πληθυσμό της ατορβαστατίνης του μοντέλου PK. Η φαινόμενη κάθαρση της ατορβαστατίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς φαίνεται παρόμοια με τους ενηλίκους όταν διαβαθμίζεται αλλομετρικά με το σωματικό βάρος. Επακόλουθες μειώσεις των LDL-C και TC παρατηρήθηκαν κατά την έκθεση στην περιοχή της ατορβαστατίνης και της ο-υδρόξυ-ατορβαστατίνης.

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).

SLC1B1 πολυμορφισμός: Η ηπατική πρόσληψη όλων των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης, συμπεριλαμβανομένων της ατορβαστατίνης, εμπλέκει τον OATP1B1 μεταφορέα. Σε ασθενείς με πολυμορφισμό SLC1B1, υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης σε ατορβαστατίνη, που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ραβδομυόλυσης (βλέπε παράγραφο 4.4). Ο πολυμορφισμός του γονιδίου που κωδικοποιεί το OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC) σχετίζεται με 2,4 φορές υψηλότερη έκθεση σε ατορβαστατίνη (AUC) σε σύγκριση με άτομα χωρίς την παραλλαγή αυτή του γονότυπου (c.521TT). Μια γενετική διαταραχή στην ηπατική πρόσληψη της ατορβαστατίνης είναι επίσης δυνατή σε αυτούς τους ασθενείς. Πιθανές συνέπειες για την αποτελεσματικότητα είναι άγνωστες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ατορβαστατίνη ήταν αρνητική ως προς τις μεταλλαξιογόνες και κλαστογόνες δυνατότητές της σε μια συστοιχία 4 *in vitro* δοκιμών και 1 *in vivo* δοκιμασία. Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε καρκινογόνο δράση σε αρουραίους, αλλά οι υψηλές δόσεις στα ποντίκια (είχαν αποτέλεσμα να φτάσει το AUC 0-24 ωρών σε ανθρώπους 6-11 φορές της μεγαλύτερης συνιστώμενης δόσης) έδειξαν ηπατοκυτταρικά αδενώματα σε άρρενες και του ηπατοκυτταρικά καρκινώματα στα θήλα ζώα.

Υπάρχουν στοιχεία από πειραματικές μελέτες σε ζώα ότι οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη των εμβρύων ή εμβρύων. Σε αρουραίους, κουνέλια και σκύλους η ατορβαστατίνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα και δεν ήταν τερατογόνο, ωστόσο, σε μητρικά τοξικές δόσεις η εμβρυϊκή τοξικότητα παρατηρήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια. Η ανάπτυξη των απογόνων επίμυων καθυστέρησε και η μεταγεννητική επιβίωση μειώθηκε κατά τη διάρκεια της έκθεσης των μητέρων των ζώων σε υψηλές δόσεις ατορβαστατίνης. Στους αρουραίους, υπάρχουν ενδείξεις για μεταφορά διαμέσου του πλακούντα. Στους αρουραίους, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιες με αυτές στο γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η ατορβαστατίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Core: Lactose monohydrate

Lactose monohydrate

Magnesium stearate (E572)

Sodium laurilsulfate

Cellulose microcrystalline

Silica colloidal anhydrous

Butylhydroxyanisole (E320)

Crospovidone (E1202)

Sodium hydrogen carbonate (E500)

Sinespum: sucrose

sorbitan tristearate

polyethylene glycol stearate (E-171)

dimeticone

silicon dioxide

2-Bromo-2-nitropropane-1,3-diol

Επικάλυψη: Lactose monohydrate

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 4000

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί κάποιες ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξη. Να αποθηκεύεται στην αρχική συσκευασία του blister.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία Blisters που περιέχει: 30, 60, 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Το υλικό συσκευασίας είναι Aluminium/Aluminium blisters

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή απόβλητα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

PRIME INTERNATIONAL Pharmaceuticals S.A.
Αγίας Κυριακής 20,
14564, Κηφισιά
Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: