

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nelibat 10mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Nelibat 20mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Nelibat 40mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει
10 mg ατορβαστατίνης [ως atorvastatin-calcium]
ή 20 mg ατορβαστατίνης [ως atorvastatin-calcium]
ή 40 mg ατορβαστατίνης [ως atorvastatin-calcium]

Έκδοχα:

Κάθε Nelibat 10 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0.90 mg lactose monohydrate.

Κάθε Nelibat 20 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 3.60 mg lactose monohydrate.

Κάθε Nelibat 40 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 7.20 mg lactose monohydrate.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία λευκά αμφίκυρτα, επιμήκη επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο .

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπερχοληστερολαιμία

Το Nelibat ενδείκνυται ως συμπλήρωμα της δίαιτας για τη μείωση των αυξημένων επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης B και των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, συμπεριλαμβανομένης της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας και της συνδυασμένης (μεικτής) υπερλιπιδαιμίας (τύπος IIa και IIβ κατά Fredrickson), όταν η δίαιτα και τα άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα δεν επαρκούν.

Το Nelibat 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 πριν από τη λήψη του Nelibat θα πρέπει να ακολουθήσει μια σταθερή υπολιπιδαιμική δίαιτα, την οποία και θα συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας του με το Nelibat.

Η δόση 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 δόσης 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 Nelibat άπαξ ημερησίως. Τα αποτελέσματα της θεραπείας φαίνονται σε 2 εβδομάδες, ενώ η μέγιστη θεραπευτική ανταπόκριση συνήθως επιτυγχάνεται σε 4 εβδομάδες. Σε χρόνια θεραπεία η ανταπόκριση διατηρείται.

Ετερόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Η θεραπεία αρχίζει με 10 mg Nelibat ημερησίως. Οι δόσεις να εξατομικεύονται και να τροποποιούνται κάθε 4 εβδομάδες έως 40 mg ημερησίως. Στη συνέχεια, η δοσολογία αυξάνεται στη μέγιστη τιμή των 80 mg ημερησίως ή χορηγούνται 40 mg ατορβαστατίνης άπαξ ημερησίως, σε συνδυασμό με κάποια ρητίνη ανταλλαγής ιόντων.

Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η δόση 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 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 δυσλειτουργία

Δεν χρειάζεται τροποποίηση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Nelibat θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). Το Nelibat 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, όταν χρησιμοποιούνται οι συνιστώμενες δόσεις, είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στο γενικό πληθυσμό.

Χορήγηση σε παιδιά

Υπερχοληστερολαιμία:

Η χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς πρέπει να πραγματοποιείται μόνο από ιατρούς ειδικούς στη θεραπεία της παιδιατρικής υπερλιπιδαιμίας και οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα για την εκτίμηση της προόδου.

Για ασθενείς ηλικίας 10 ετών και άνω, η συνιστώμενη αρχική δοσολογία είναι 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως, με δυνατότητα τιτλοποίησης έως 20 mg ημερησίως. Η τιτλοποίηση θα πρέπει να λαμβάνει χώρα σύμφωνα με την εξατομικευμένη ανταπόκριση και ανεκτικότητα των παιδιατρικών ασθενών. Δεδομένα ασφαλείας για παιδιατρικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις άνω των 20 mg, που αντιστοιχούν περίπου σε 0,5 mg/kg, είναι περιορισμένα.

Η εμπειρία σε παιδιά ηλικίας 6-10 ετών είναι περιορισμένη (βλέπε παράγραφο 5.1). Η ατορβαστατίνη δεν ενδείκνυται για θεραπεία ασθενών ηλικίας κάτω των 10 ετών.

Άλλες μορφές/περιεκτικότητες μπορεί να είναι περισσότερο κατάλληλες για αυτή την πληθυσμιακή ομάδα.

Τρόπος χορήγησης

Το Nelibat χορηγείται από του στόματος. Κάθε ημερήσια δόση ατορβαστατίνης πρέπει να χορηγείται εφάπαξ και μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Το Nelibat αντενδείκνυται σε ασθενείς:

- ³⁵/₁₇ με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος
- ³⁵/₁₇ με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητη, επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών του ορού μεγαλύτερη από το 3-πλάσιο των ανώτατων φυσιολογικών ορίων
- ³⁵/₁₇ κατά τη διάρκεια της κύησης, κατά τη διάρκεια του θηλασμού και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα (βλέπε παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και 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 Nelibat (βλέπε παράγραφο 4.8).

Το Nelibat πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες οινόπνεύματος 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 (CHD) που είχαν υποστεί πρόσφατα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (TIA), 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 κenoχωριώδους εμφράκτου κατά την εισαγωγή στην μελέτη. Στους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή κenoχωριώδους εμφράκτου, 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 ραβδομύλυση, μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από σημαντικά αυξημένα επίπεδα της κινάσης της κρεατίνης (CK) (> 10 φορές τα ULN), 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 ραβδομύλυσης. Στις καταστάσεις που ακολουθούν πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα CK πριν την έναρξη της θεραπείας με στατίνες:

³⁵₁₇ Νεφρική ανεπάρκεια

³⁵₁₇ Υποθυρεοειδισμός

³⁵₁₇ Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικής μυϊκής διαταραχής

³⁵₁₇ Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με στατίνη ή φιμπράτη

³⁵₁₇ Προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου και/ή όταν καταναλώνονται μεγάλες ποσότητες οινόπνεύματος

³⁵₁₇ Σε ηλικιωμένους (ηλικίας > 70 ετών) η χρησιμότητα μιας τέτοιας μέτρησης πρέπει να εξετάζεται με βάση την ύπαρξη άλλων παραγόντων που προδιαθέτουν για ραβδομύλυση.

³⁵₁₇ Σε περιπτώσεις όπου μπορεί να αυξηθούν τα επίπεδα στον ορό του αίματος, όπως αλληλεπιδράσεις (βλέπε παράγραφο 4.5) και ειδικές πληθυσμιακές ομάδες συμπεριλαμβανομένων γενετικών υποπληθυσμών. (βλέπε παράγραφο 5.2)

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 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 ULN) πρέπει να προσδιορίζονται εκ νέου 5 έως 7 ημέρες αργότερα για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

³⁵₁₇ Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως μυϊκούς πόνους, κράμπες ή αδυναμία, ιδιαίτερα εάν συνοδεύονται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό.

³⁵₁₇ 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 σημαντικώς αυξημένα (>5 φορές τα ULN) η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει.

³⁵₁₇ Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινές διαταραχές, ακόμα και αν τα επίπεδα CK είναι αυξημένα σε $\frac{5}{x}$ 5 x ULN, πρέπει να εκτιμάται η ανάγκη διακοπής της θεραπείας.

³⁵₁₇ Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CK επανέλθουν στο φυσιολογικό, τότε θα πρέπει να αρχίσει ξανά η χορήγηση ατορβαστατίνης ή να χορηγηθεί κάποια άλλη στατίνη στη χαμηλότερη θεραπευτική δόση και υπό στενή παρακολούθηση.

³⁵₁₇ Η ατορβαστατίνη πρέπει να διακοπεί εάν σημειωθούν κλινικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της CK (>10 φορές τα ULN) ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρχει υπόνοια ραβδομύωσης.

Ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ο κίνδυνος εμφάνισης ραβδομύωσης αυξάνει όταν η ατορβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με κάποια φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της ατορβαστατίνης στο πλάσμα, όπως: ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή διακομιστών πρωτεϊνών (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιοθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, delavirdine, stiripentol, κετοκοναζόλη, βορικοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη και αναστολείς της HIV πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης, λοπιναβίρης, αταζαναβίρης, ινδιναβίρης, darunavir, κτλ). Ο κίνδυνος μυοπάθειας μπορεί επίσης να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζιλής και άλλων φιβρατών, ερυθρομυκίνης, νιασίνης και εξετιμίμπης. Εάν είναι δυνατό, εναλλακτικές θεραπείες (χωρίς αλληλεπίδραση) θα πρέπει να εξεταστούν αντί αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Σε περιπτώσεις που η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, θα πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά τα οφέλη σε σχέση με τους κινδύνους της ταυτόχρονης χορήγησης. Όταν ασθενείς λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν την συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα, συνιστάται χαμηλότερη μέγιστη δόση ατορβαστατίνης. Επιπρόσθετα, σε περιπτώσεις ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, θα πρέπει να εξετάζεται χαμηλότερη αρχική δόση ατορβαστατίνης και συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση ατορβαστατίνης και φουσιδικού οξέος δεν συνιστάται, ως εκ τούτου, προσωρινή διακοπή της ατορβαστατίνης μπορεί να εξετάζεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με φουσιδικό οξύ (βλέπε παράγραφο 4.5).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας με μερικές στατίνες, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8). Χαρακτηριστικά συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μη-παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής κατάστασης της υγείας (καταβολή, απώλεια βάρους και πυρετός). Εάν υπάρχει υποψία ότι ασθενής έχει αναπτύξει διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με στατίνες θα πρέπει να διακοπεί.

Έκδοχα

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

Παιδιατρική χρήση

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια σε επίπεδο ανάπτυξης στην παιδιατρική πληθυσμιακή ομάδα (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στην ατορβαστατίνη

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) και είναι υπόστρωμα διακομιστών πρωτεϊνών π.χ. του διακομιστή ηπατικής πρόσληψης OATP1B1. Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς του CYP3A4 ή των πρωτεϊνών διακομιστών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης μυοπάθειας. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία δυνητικά μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, όπως φιβράτες και εζετιμίμη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναστολείς CYP3A4

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 έχει αποδειχθεί ότι οδηγούν σε υψηλά επίπεδα συγκεντρώσεως ατορβαστατίνης (βλέπε Πίνακα 1 και σχετικές πληροφορίες παρακάτω). Συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιοθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, delavirdine, stiripentol, κετοκοναζόλη, βορικοκοναζόλη,

ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη και αναστολείς της HIV πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης, λοπιναβίρης, αταζαναβίρης, ινδιναβίρης, darunavir, κτλ) θα πρέπει να αποφεύγεται εάν είναι δυνατόν. Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με ατορβαστατίνη δεν είναι δυνατόν να αποφευχθεί, θα πρέπει να εξετάζεται χαμηλότερη αρχική δόση ατορβαστατίνης και συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση του ασθενή (βλέπε Πίνακα 1).

Μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, διλιαζέμη, βεραπαμίλη και φλουκοναζόλη) μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα συγκέντρωσης της ατορβαστατίνης στο ορό του αίματος (βλέπε Πίνακα 1). Έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης μυοπάθειας με την χρήση ερυθρομυκίνης σε συνδυασμό με στατίνες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης οι οποίες να έχουν αξιολογήσει τις επιδράσεις της αμιοδαρόνης ή της βεραπαμίλης στην ατορβαστατίνη. Είναι γνωστό ότι η αμιοδαρόνη και η βεραπαμίλη αναστέλλουν την λειτουργία του CYP3A4 και συγχορήγηση με ατορβαστατίνη μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στην ατορβαστατίνη. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να εξετάζεται χαμηλότερη μέγιστη δόση ατορβαστατίνης και συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση του ασθενή όταν συγχορηγείται με μέτριους αναστολείς του CYP3A4. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση του ασθενή μετά την έναρξη ή κατόπιν αναπροσαρμογών στη δοσολογία του αναστολέα.

Επαγωγείς του CYP3A4

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. Ωστόσο, η επίδραση της ριφαμπικίνης στις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στα ηπατικά κύτταρα δεν είναι γνωστή, και εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί ταυτόχρονη χορήγηση, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την αποτελεσματικότητα.

Αναστολείς διακομιστών πρωτεϊνών

Οι αναστολείς διακομιστών πρωτεϊνών (π.χ. κυκλοσπορίνη) μπορεί να αυξήσουν τη έκθεση στην ατορβαστατίνη (βλέπε Πίνακα 1). Η επίδραση της αναστολής των διακομιστών ηπατικής πρόσληψης στις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στα ηπατικά κύτταρα δεν είναι γνωστή. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί ταυτόχρονη χορήγηση, συνιστάται μείωση της δόσης και κλινική παρακολούθηση για την αποτελεσματικότητα (βλέπε Πίνακα 1).

Γεμφιβροζίλη/φιβράτες

Η χρήση φιβρατών μόνων τους συσχετίζεται περιστασιακά με περιστατικά σχετιζόμενα με τους μύες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Ο κίνδυνος αυτών των περιστατικών μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση φιβρατών και

ατορβαστατίνης. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί ταυτόχρονη χορήγηση, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η χαμηλότερη δόση ατορβαστατίνης η οποία θα μπορεί να επιτύχει το θεραπευτικό σκοπό και θα πρέπει οι ασθενείς να παρακολουθούνται επισταμένως (βλέπε παράγραφο 4.4).

Εξετιμίμπη

Η χρήση εξετιμίμπης μόνης της συσχετίζεται περιστασιακά με περιστατικά σχετιζόμενα με τους μύες, συμπεριλαμβανόμενης της ραβδομύωσης. Ως εκ τούτου, ο κίνδυνος αυτών των περιστατικών μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση εξετιμίμπης και ατορβαστατίνης. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση για αυτούς τους ασθενείς.

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 συγχωρηγούνταν, η επίδρασή τους στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι όταν κάθε φαρμακευτικό προϊόν χορηγούνταν ξεχωριστά.

Φουσιδικό οξύ

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με ατορβαστατίνη και φουσιδικό οξύ. Όπως και με άλλες στατίνες, έχουν αναφερθεί περιστατικά σχετιζόμενα με τους μύες, συμπεριλαμβανόμενης της ραβδομύωσης, κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης και φουσιδικού οξέος, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστός. Οι ασθενείς χρειάζονται στενή παρακολούθηση και μπορεί να είναι απαραίτητη η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με ατορβαστατίνη.

Επίδραση της ατορβαστατίνης σε συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Διγοξίνη

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

Από του στόματος αντισυλληπτικά

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

Βαρφαρίνη

Σε μια κλινική μελέτη με ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν χρόνια θεραπεία βαρφαρίνης, η συγχωρήγηση 80 mg ατορβαστατίνης ημερησίως με βαρφαρίνη προκάλεσε μια μικρή μείωση κατά 1,7 δευτερόλεπτα στον χρόνο προθρομβίνης κατά τις πρώτες 4 ημέρες θεραπείας, η οποία επέστρεψε σε φυσιολογικά επίπεδα μέσα στις πρώτες 15 ημέρες θεραπείας με ατορβαστατίνη. Μολονότι έχουν αναφερθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με αντιπηκτικά, ο χρόνος προθρομβίνης θα πρέπει να προσδιορίζεται πριν την έναρξη της θεραπείας με ατορβαστατίνη σε ασθενείς οι

οποίοι λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά και αρκετά συχνά κατά τα αρχικά στάδια της θεραπείας για να διασφαλιστεί ότι δεν λαμβάνουν χώρα σημαντικές μεταβολές του χρόνου προθρομβίνης. Όταν τεκμηριωθεί σταθεροποίηση του χρόνου προθρομβίνης, ο χρόνος προθρομβίνης μπορεί να παρακολουθείται στα συνήθη χρονικά διαστήματα τα οποία προτείνονται σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Εάν η δοσολογία της ατορβαστατίνης μεταβληθεί ή διακοπεί, θα πρέπει να ακολουθηθεί η ίδια διαδικασία. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη δεν έχει συσχετισθεί με αιμορραγία ή μεταβολές στο χρόνο προθρομβίνης σε ασθενείς οι οποίοι δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.

Πίνακας 1: Επιδράσεις συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν και δοσολογικό σχήμα	Ατορβαστατίνη		
	Δοσολογία (mg)	Μεταβολή στην AUC ^{&}	Κλινική Σύσταση [#]
Τιπραναβίρ 500 mg BID / Ριτοναβίρη 200 mg BID, 8 ημέρες (ημέρες 14 έως 21)	40 mg την ημέρα 1, 10 mg την ημέρα 20	↑9,4 φορές	Στις περιπτώσεις όπου συγχορήγηση ατορβαστατίνης είναι απαραίτητη, η δόση της δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως.
Κυκλοσπορίνη 5,2 mg/kg/ημέρα, σταθερή δόση	10 mg OD για 28 ημέρες	↑8,7 φορές	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Λοπιναβίρη 400 mg BID/ Ριτοναβίρη 100 mg BID, 14 ημέρες	20 mg OD για 4 ημέρες	↑5,9 φορές	Στις περιπτώσεις όπου συγχορήγηση ατορβαστατίνης είναι απαραίτητη, συνιστάται χαμηλότερη δόση συντήρησης της ατορβαστατίνης.
Κλαριθρομυκίνη 500 mg BID, 9 ημέρες	80 mg OD για 8 ημέρες	↑4,4 φορές	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση των ασθενών των οποίων η δόση ατορβαστατίνης υπερβαίνει τα 20 mg.
Σακουϊναβίρη 400 mg BID/ Ριτοναβίρη (300 mg BID από τις ημέρες 5-7, αύξησθετα 400 mg BID την ημέρα 8), ημέρες 5-18, 30 λεπτά μετά την λήψη της δόσης της ατορβαστατίνης	40 mg OD για 4 ημέρες	↑3,9 φορές	Σε περιπτώσεις όπου συγχορήγηση ατορβαστατίνης είναι απαραίτητη, συνιστάται χαμηλότερη δόση συντήρησης της ατορβαστατίνης. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση των ασθενών των οποίων η δόση ατορβαστατίνης υπερβαίνει τα 40 mg.
Darunavir 300 mg BID/ Ριτοναβίρη 100 mg BID, 9 ημέρες	10 mg OD για 4 ημέρες	↑3,3 φορές	

Ιπρακοναζόλη 200 mg OD, 4 ημέρες	40 mg SD	↑3,3 φορές	
Φοσαμπρεναβίρη 700 mg BID/ Ριτοναβίρη 100 mg BID, 14 ημέρες	10 mg OD για 4 ημέρες	↑2,5 φορές	
Φοσαμπρεναβίρη 1400 mg BID, 14 ημέρες	10 mg OD για 4 ημέρες	↑2,3 φορές	
Νελφίναβιρη 1250 mg BID, 14 ημέρες	10 mg OD για 28 ημέρες	↑1,7 φορές [^]	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Χυμός γκρέιπφρουτ, 240 mL OD *	40 mg, SD	↑37%	Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων χυμού γκρέιπφρουτ και ατορβαστατίνης.
Δελτιαζέμη 240 mg OD, 28 ημέρες	40 mg, SD	↑51%	Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση στους ασθενείς, κατόπιν έναρξης ή μεταβολής της δόσης της δελτιαζέμης,
Ερυθρομυκίνη 500 mg QID, 7 ημέρες	10 mg, SD	↑33% [^]	Συνιστάται η χαμηλότερη μέγιστη δόση και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Αμλοδιπίνη 10 mg, SD	80 mg, SD	↑18%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Σιμετιδίνη 300 mg QID, 2 εβδομάδες	10 mg OD για 4 εβδομάδες	↓ λιγότερο από 1% [^]	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Αντιόξινο εναιώρημα υδροξειδίων μαγνησίου και αλουμινίου, 30 mL QID, 2 εβδομάδες	10 mg OD για 4 εβδομάδες	↓35% [^]	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Εφαβιρένζη 600 mg OD, 14 ημέρες	10 mg για 3 ημέρες	↓41%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Ριφαμπικίνη 600 mg OD, 7 ημέρες (συγχορηγούμενη)	40 mg SD	↑30%	Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται ταυτόχρονη συγχορήγηση ατορβαστατίνης με ριφαμπικίνη, με κλινική παρακολούθηση.
Ριφαμπικίνη 600 mg OD, 5 ημέρες (χωριστές δόσεις)	40 mg SD	↓80%	

Γεμφιβροζίλη 600 mg BID, 7 ημέρες	40mg SD	↑35%	Συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Φαινοφιβράτη 160 mg OD, 7 ημέρες	40mg SD	↑3%	Συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

& Τα δεδομένα που αναγράφονται ως μεταβολές χ-φορές απεικονίζουν απλή αναλογία μεταξύ συγχορήγησης και ατορβαστατίνη μόνο (δηλ., 1 φορά = καμία μεταβολή). Τα δεδομένα που αναγράφονται ως μεταβολές επί τοις % απεικονίζουν την επί τοις % διαφορά σε σχέση με την ατορβαστατίνη μόνο (δηλ., 0% = καμία μεταβολή).

Βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5 για κλινική σημαντικότητα.

* Περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά τα οποία αναστέλλουν το CYP3A4 και μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A4. Λήψη ενός ποτηριού των 240 ml χυμού γκρεϊπφρουτ είχε επίσης ως αποτέλεσμα μείωση της AUC του ενεργού ορθοϋδροξυ-μεταβολίτη κατά 20,4%. Μεγάλες ποσότητες χυμού γκρεϊπφρουτ (περισσότερο από 1,2 l για 5 ημέρες) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 2,5 φορές και την AUC της δραστικής (ατορβαστατίνη και μεταβολίτες).

^ Ολική ισοδύναμη δραστηριότητα ατορβαστατίνης

Αύξηση υποδεικνύεται ως "↑", μείωση ως "↓"

OD = μια φορά ημερησίως, SD = μονή δόση, BID = δύο φορές ημερησίως, QID = τέσσερις φορές ημερησίως

Πίνακας 2: Επίδραση της ατορβαστατίνης στη φαρμακοκινητική συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων

Ατορβαστατίνη και δοσολογικό σχήμα	Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα		
	Φαρμακευτικό Προϊόν/Δοσολογία (mg)	Μεταβολή στην AUC ^{&}	Κλινική Σύσταση
80 mg OD για 10 ημέρες	Διγοξίνη 0,25 mg OD, 20 ημέρες	↑15%	Ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως.
40 mg OD για 22 ημέρες	Από του στόματος αντισυλληπτικά OD, 2 μήνες - νοραιθυνδρόνη 1 mg - αιθυνυλ-οιστραδιόλη 35 μg	↑28% ↑19%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση
80 mg OD για 15 ημέρες	* Φαιναζόνη, 600 mg SD	↑3%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση

& Τα δεδομένα που αναγράφονται ως μεταβολές επί τοις % απεικονίζουν την επί τοις % διαφορά σε σχέση με την ατορβαστατίνη μόνο (δηλ., 0% = καμία μεταβολή).

* Συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ατορβαστατίνης και φαιναζόνης έδειξαν λίγο ή καθόλου επίδραση στην κάθαρση της φαιναζόνης.

Αύξηση υποδεικνύεται ως "↑", μείωση ως "↓"

OD = μια φορά ημερησίως, SD = μονή δόση

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες. Ο βαθμός των αλληλεπιδράσεων στην παιδιατρική πληθυσμιακή ομάδα δεν είναι γνωστός. Οι ως άνω αναφερόμενες αλληλεπιδράσεις για τους ενήλικες και οι προειδοποιήσεις στην παράγραφο 4.4 θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

Εγκυμοσύνη

Το Nelibat αντενδείκνυται στην κύηση και το θηλασμό (βλέπε παράγραφο 4.3). Η ασφάλεια στις έγκυες γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες κατόπιν ενδομητρικής έκθεσης σε αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3).

Θεραπεία της μητέρας με ατορβαστατίνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του μεβαλονικού οξέος το οποίο είναι πρόδρομος της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Η αθηροσκληρόνωση είναι μια χρόνια διαδικασία και συνήθως η διακοπή των φαρμακευτικών προϊόντων που μειώνουν τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να έχει μικρή επίπτωση στον μακροπρόθεσμο κίνδυνο που σχετίζεται με την πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία.

Για αυτούς τους λόγους, το Nelibat δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται από γυναίκες που είναι έγκυες, προσπαθούν να μείνουν έγκυες ή υπάρχει υπόνοια πως είναι έγκυες. Η θεραπεία με το Nelibat θα πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μέχρι να εξακριβωθεί ότι η γυναίκα δεν είναι έγκυος (βλέπε παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ατορβαστατίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό 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 λαμβάνουν Nelibat δεν θα πρέπει να θηλάζουν τα βρέφη τους (βλέπε παράγραφο 4.3). Η ατορβαστατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλέπε παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Σε κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε ζώα, η ατορβαστατίνη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα των αρρένων ή των θηλέων (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Από τη βάση δεδομένων κλινικής μελέτης ατορβαστατίνης ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, 16.066 ασθενών (8755 ατορβαστατίνη έναντι 7311 εικονικό φάρμακο) οι οποίοι βρίσκονταν υπό αγωγή κατά μέσο όρο για 53 εβδομάδες, το 5,2% των ασθενών που βρίσκονταν υπό θεραπεία με ατορβαστατίνη διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, συγκριτικά με το 4,0% των ασθενών που βρίσκονταν υπό θεραπεία με 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 αντιδράσεις που εμφανίστηκαν με την ατορβαστατίνη.

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

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Συχνές: Ρινοφαρυγγίτιδα

Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: θρομβοκυτοπενία

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές: αλλεργικές αντιδράσεις

Πολύ σπάνιες: αναφυλαξία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: υπεργλυκαιμία

Όχι συχνές: υπογλυκαιμία, αύξηση του σωματικού του βάρους, ανορεξία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: εφιάλτες, αύπνία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: κεφαλαλγία

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

Σπάνιες: περιφερική νευροπάθεια.

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές: όραση θαμπή

Σπάνιες: οπτική διαταραχή

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, επίσταξη

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές: δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, δυσπεψία, ναυτία, διάρροια

Όχι συχνές: έμετος, άλγος άνω και κάτω κοιλιακής χώρας, ερυγές, παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνές: ηπατίτιδα

Σπάνιες: χολόσταση

Πολύ σπάνιες: ηπατική ανεπάρκεια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: κνίδωση, δερματικό εξάνθημα, κνησμός, αλωπεκία

Σπάνιες: αγγειοοίδημα, 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, άλγος στα άκρα, μυϊκοί σπασμοί, διόγκωση άρθρωσης, οσφυαλγία.

Όχι συχνές: αυχενικό άλγος, μυϊκή καταβολή

Σπάνιες: μυοπάθεια, μυοσίτιδα, ραβδομύωση, τεντονοπάθεια μερικές φορές επιπλεκόμενη με ρήξη τένοντα.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ σπάνιες: γυναικομαστία.

Γενικές διαταραχές και διαταραχές της οδού χορήγηση

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

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές: δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές, κινάση της κρεατίνης αίματος αυξημένη.

Όχι συχνές: πυοσφαίρια ούρων θετικά.

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 ήπια, 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 κινάσης της κρεατίνης (CK) του ορού 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 HMG-CoA αναγωγάσης. Επίπεδα 10 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,4% των ασθενών υπό θεραπεία με ατορβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με μερικές στατίνες:

³⁵₁₇ Σεξουαλική δυσλειτουργία

³⁵₁₇ Κατάθλιψη

³⁵₁₇ Σπάνιες περιπτώσεις διάμεσου πνευμονοπάθειας, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η κλινική βάση δεδομένων ασφαλείας περιέχει δεδομένα ασφαλείας για 249 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν ατορβαστατίνη, μεταξύ των οποίων 7 ασθενείς ήταν < 6 ετών, 14 ασθενείς ήταν 6 έως 9 ετών και 228 ασθενείς ήταν ηλικίας 10 έως 17 ετών.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Κεφαλαλγία

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές: Κοιλιακό άλγος

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές: Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η συχνότητα, το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα παιδιά, αναμένεται να είναι ίδια με αυτή των ενηλίκων. Επί του παρόντος, η εμπειρία είναι περιορισμένη, όσον αφορά τη μακροχρόνια ασφάλεια στην παιδιατρική πληθυσμιακή ομάδα.

4.9 Υπερδοσολογία

Για τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας από το Nelibat 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 στις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοκάθαρση δεν αναμένεται να βελτιώσει σημαντικά την κάθαρση της ατορβαστατίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ρυθμιστικοί παράγοντες λιπιδίων, αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, κωδικός ATC: C10AA05

Η ατορβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός, ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγής, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλ-συνενζύμου Α σε μεβαλονικό οξύ, πρόδρομη ουσία των στερολών, συμπεριλαμβανομένης και της χοληστερόλης. Τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη στο ήπαρ ενσωματώνονται στις πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL) και απελευθερώνονται στο πλάσμα, ώστε να μεταφερθούν στους περιφερικούς ιστούς. Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) σχηματίζεται από τη VLDL και καταβολίζεται κυρίως μέσω υποδοχών υψηλής χημικής συγγένειας προς τις LDL (LDL υποδοχείς).

Η ατορβαστατίνη μειώνει τη χοληστερόλη και τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγή και ακολούθως τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ και αυξάνει τον αριθμό των LDL 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 φαρμακευτικά προϊόντα.

Η ατορβαστατίνη σε μία μελέτη δόσης-αποτελέσματος, αποδείχτηκε ότι ελαττώνει τη συγκέντρωση της ολικής-C (30% - 46%), της LDL-C (41% - 61%), της απολιποπρωτεΐνης B (34% - 50%) και των τριγλυκεριδίων (14% - 33%), ενώ παράλληλα προκαλεί ποικίλες αυξήσεις των HDL-C και της απολιποπρωτεΐνης A1. 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 B μειώνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών επεισοδίων και τη θνησιμότητα εξ αυτών.

Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Σε μια πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη παρηγορητικής θεραπείας διάρκειας 8 εβδομάδων, με μια προαιρετική φάση επέκτασης μεταβλητής διάρκειας, έλαβαν μέρος 355 ασθενείς, 89 εκ των οποίων ήταν εξακριβωμένο ότι ήταν ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Από αυτούς τους 89 ασθενείς, το μέσο ποσοστό μείωσης της LDL-C ήταν περίπου 20%. Η ατορβαστατίνη χορηγήθηκε σε δόσεις έως και 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 τυχαίοποιημένη, 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 atorβαστατίνη, 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 των $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dl} \pm 26$) από την αρχική τιμή των $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 26$) ($p < 0,0001$). Η atorβαστατίνη 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 atorβαστατίνη αύξησε τη μέση τιμή της HDL-C κατά 2,9% (πραβαστατίνη: +5,6%, $p = \text{μη σημαντικό}$). Υπήρξε μια μέση μείωση της C-Αντιδρώσας Πρωτεΐνης (CRP), κατά 36,4% στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν atorβαστατίνη, 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 80 mg. Ως εκ τούτου, δεν μπορούν να επεκταθούν σε χαμηλότερες δόσεις.

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

Η επίδραση επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής σε μείζονα καρδιαγγειακά τελικά σημεία δεν εξετάστηκε σε αυτή τη μελέτη. Ως εκ τούτου, η κλινική σημασία αυτών των αποτελεσμάτων απεικόνισης σχετικά με την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν είναι γνωστή.

Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Στη μελέτη MIRACL, η atorβαστατίνη 80 mg έχει αξιολογηθεί σε 3.086 ασθενείς (atorβαστατίνη $n=1.538$, 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 atorβαστατίνη 80 mg/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 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%, atorβαστατίνη: 22,4%).

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

Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου

Η επίδραση της atorβαστατίνης 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 κίνδυνου 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, $p=0,51$). 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 υπο-ομάδα 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 τυχαίοποιημένη, 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 < 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, $p=0,0592$).

Υποτροπή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Στη μελέτη Πρόληψης Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου με Επιθετική Μείωση των Επιπέδων Χοληστερόλης (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL), η επίδραση της ατορβαστατίνης 80 mg ημερησίως ή εικονικού φαρμάκου στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αξιολογήθηκε σε 4731 ασθενείς, που είχαν ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA) μέσα στους προηγούμενους 6 μήνες και δεν είχαν ιστορικό στεφανιαίας νόσου (ΣΝ). Οι ασθενείς ήταν 60% άνδρες, ηλικίας 21-92 ετών (μέση ηλικία ήταν τα 63 έτη) και στην αρχική επίσκεψη είχαν μέση τιμή LDL 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Η μέση τιμή της LDL-C ήταν 73 mg/dL (1,9 mmol/L) κατά τη θεραπεία με ατορβαστατίνη και 129 mg/dL (3,3 mmol/L) κατά τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Διάμεση παρακολούθηση ήταν τα 4,9 έτη.

Η ατορβαστατίνη 80 mg μείωσε τον κίνδυνο του πρωτεύοντος τελικού σημείου, που ήταν το θανατηφόρο και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, 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 τη διόρθωση ως προς τις τιμές των παραγόντων στην αρχική επίσκεψη, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η θνησιμότητα από κάθε αίτιο 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 αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (218/2365, 9,2% έναντι 274/2366, 11,6%, $p=0,01$) και αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (55/2365, 2,3% έναντι 33/2366, 1,4%, $p=0,02$), συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

³⁵₁₇ Ο κίνδυνος αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αυξήθηκε σε ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη με προηγούμενο αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (7/45 για την ατορβαστατίνη έναντι 2/48 για το εικονικό φάρμακο. HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), και ο κίνδυνος για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν παρόμοιος μεταξύ των ομάδων (3/45 για την ατορβαστατίνη έναντι 2/48 για το εικονικό φάρμακο. HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).

³⁵₁₇ Ο κίνδυνος αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αυξήθηκε σε ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη με προηγούμενο κενοχωριώδες έμφρακτο (20/708 για την ατορβαστατίνη έναντι 4/701 για το εικονικό φάρμακο. HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), αλλά ο κίνδυνος για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν επίσης μειωμένος σε αυτούς τους ασθενείς (79/708 για την ατορβαστατίνη έναντι 102/701 για το εικονικό φάρμακο. HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Είναι πιθανό ο συνολικός/ολικός κίνδυνος για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο να είναι αυξημένος σε ασθενείς με προηγούμενο κενοχωριώδες έμφρακτο που λαμβάνουν ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα.

Η θνησιμότητα από κάθε αίτιο ήταν 15,6% (7/45) για την ατορβαστατίνη έναντι 10,4% (5/48) στην υποομάδα των ασθενών με προηγούμενο αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η θνησιμότητα από κάθε αίτιο ήταν 10,9% (77/708) για την ατορβαστατίνη έναντι 9,1% (64/701) για το εικονικό φάρμακο στην υποομάδα των ασθενών με προηγούμενο κενοχωριώδες έμφρακτο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ετερόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία σε Παιδιατρικούς Ασθενείς ηλικίας 6-17 ετών

Μία μελέτη ανοικτής επισήμανσης, διάρκειας 8-εβδομάδων για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, της φαρμακοδυναμικής, της ασφάλειας και της ανεκτικότητας της ατορβαστατίνης πραγματοποιήθηκε σε παιδιά και εφήβους με γενετικά επιβεβαιωμένη ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία και αρχικά επίπεδα LDL-χοληστερόλης ≥ 4 mmol/L. Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν 39 παιδιά και έφηβοι, ηλικίας 6 έως 17 ετών. Η Κοόρτη Α περιελάμβανε 15 παιδιά, ηλικίας 6 έως 12 ετών και σταδίου 1 κατά Tanner. Η Κοόρτη Β περιελάμβανε 24 παιδιά, ηλικίας 10 έως 17 ετών και σταδίου ≥ 2 κατά Tanner.

Η αρχική δόση της ατορβαστατίνης ήταν 5 mg ημερησίως με τη μορφή μασώμενου δισκίου στην Κοόρτη Α και 10 mg ημερησίως με τη μορφή επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου στην Κοόρτη Β. Η δόση της ατορβαστατίνης επιτρεπόταν να διπλασιαστεί, εφόσον ο ασθενής δεν είχε επιτύχει το στόχο της LDL-χοληστερόλης $< 3,35$ mmol/L την εβδομάδα 4 και η ατορβαστατίνη ήταν καλώς ανεκτή.

Οι μέσες τιμές των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης, της ολικής χοληστερόλης (TC), της VLDL-χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης Β μειώθηκαν κατά την εβδομάδα 2 σε όλους τους ασθενείς. Στους ασθενείς που διπλασιάστηκε η δόση, παρατηρήθηκαν επιπρόσθετες μειώσεις από τις πρώτες 2 εβδομάδες, κατά την πρώτη αξιολόγηση, μετά την αύξηση της δόσης.

Οι μέσες ποσοστιαίες μειώσεις στις παραμέτρους των λιπιδίων ήταν παρόμοιες και στις δύο κοόρτες, ανεξάρτητα από το εάν οι ασθενείς παρέμειναν στην αρχική τους δόση ή εάν διπλασίασαν την αρχική τους δόση. Κατά την εβδομάδα 8, κατά μέσο όρο, η ποσοστιαία μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα της LDL-χοληστερόλης και της TC, ήταν περίπου 40 % και 30 %, αντίστοιχα, σε όλο το εύρος των εκθέσεων.

Ετερόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία σε Παιδιατρικούς Ασθενείς ηλικίας 10-17 ετών

Σε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, την οποία ακολούθησε μια περίοδος ανοικτής επισήμανσης, συμμετείχαν 187 αγόρια και κορίτσια μεταεμνηναρχικού σταδίου, ηλικίας 10-17 ετών (μέση ηλικία 14,1 έτη), με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (FH) ή σοβαρή υπερχοληστερολαιμία, τα οποία τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη (n=140) ή εικονικό φάρμακο (n=47) για 26 εβδομάδες και στη συνέχεια όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν ατορβαστατίνη για 26 εβδομάδες. Η δοσολογία της ατορβαστατίνης (άπαξ ημερησίως) ήταν 10 mg για τις πρώτες 4 εβδομάδες και τιτλοποίηση στα 20 mg, εφόσον τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης ήταν > 3,36 mmol/l. Η ατορβαστατίνη μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της απολιποπρωτεΐνης Β κατά την διάρκεια της διπλά-τυφλής περιόδου των 26 εβδομάδων της μελέτης. Η μέση τιμή των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης που επιτεύχθηκε ήταν 3,38 mmol/l (εύρος: 1,81 - 6,26 mmol/l) στην ομάδα της ατορβαστατίνης έναντι 5,91 mmol/l (εύρος: 3,93 - 9,96 mmol/l) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια της διπλά-τυφλής περιόδου των 26 εβδομάδων της μελέτης.

Μια επιπρόσθετη παιδιατρική μελέτη της ατορβαστατίνης έναντι της κολεστιπόλης σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ηλικίας 10-18 ετών έδειξε ότι η ατορβαστατίνη (N=25) οδήγησε σε σημαντική μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης την εβδομάδα 26 ($p < 0,05$), σε σύγκριση με την κολεστιπόλη (N=31).

Μια μελέτη παρηγορητικής θεραπείας σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία (συμπεριλαμβανομένης της ομόζυγου υπερχοληστερολαιμίας) συμπεριέλαβε 46 παιδιατρικούς ασθενείς υπό αγωγή με ατορβαστατίνη, τιτλοποιούμενη σύμφωνα με την ανταπόκριση (ορισμένοι ασθενείς έλαβαν 80 mg ατορβαστατίνης ημερησίως). Η μελέτη είχε διάρκεια 3 έτη: τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης ελαττώθηκαν κατά 36 %.

Η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ατορβαστατίνη στην παιδική ηλικία όσο αφορά τη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας στην ενήλικη περίοδο δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων δεν απαιτεί την κατάθεση αποτελεσμάτων των μελετών με ατορβαστατίνη σε παιδιά ηλικίας 0 έως κάτω των 6 ετών για τη θεραπεία της ετερόζυγου υπερχοληστερολαιμίας και σε παιδιά ηλικίας 0 έως κάτω των 18 ετών για τη θεραπεία της ομόζυγου οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, συνδυασμένης (μεικτής) υπερχοληστερολαιμίας, πρωτογενούς υπερχοληστερολαιμίας και για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες για την 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.

Βιομετατροπή

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, η ατορβαστατίνη 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: Σε μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης, διάρκειας 8-εβδομάδων, παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6-17 ετών) σταδίου 1 κατά Tanner (N=15) και σταδίου ≥ 2 κατά Tanner (N=24) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και με αρχικά επίπεδα LDL-χοληστερόλης ≥ 4 mmol/L έλαβαν μασώμενα δισκία 5 ή 10 mg ή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 10 ή 20 mg ατορβαστατίνης άπαξ ημερησίως, αντίστοιχα. Το σωματικό βάρος ήταν η μοναδική σημαντική συμμεταβλητή στο μοντέλο φαρμακοκινητικής της πληθυσμιακής ομάδας της ατορβαστατίνης. Η φαινομενική κάθαρση της από το στόμα ατορβαστατίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς φάνηκε να είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων, όταν ανάχθηκε αλλομετρικά κατά βάρος σώματος. Παρατηρήθηκαν σταθερές μειώσεις στα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης και της TC σε όλο το εύρος εκθέσεων σε ατορβαστατίνη και ο-υδροξυατορβαστατίνη.

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).

Πολυμορφισμός SLOC1B: Ο διακομιστής OATP1B1 λαμβάνει μέρος στην ηπατική πρόσληψη όλων των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής, συμπεριλαμβανομένης της ατορβαστατίνης. Σε ασθενείς με πολυμορφισμό SLOC1B1, υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στην ατορβαστατίνη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ραβδομύωσης (βλέπε παράγραφο 4.4). Πολυμορφισμός στο γονίδιο το οποίο κωδικοποιεί τον διακομιστή OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) έχει συσχετισθεί με 2,4- φορές υψηλότερη έκθεση στην ατορβαστατίνη (AUC) από ότι σε ανθρώπους χωρίς αυτή την παραλλαγή γονότυπου (c.521TT). Μια γενετικά διαταραγμένη ηπατική πρόσληψη της ατορβαστατίνης σε αυτούς τους ασθενείς είναι επίσης πιθανή. Οι πιθανές συνέπειες για την αποτελεσματικότητα είναι άγνωστες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε μεταλλαξιογόνο ή μιτωτικό δυναμικό σε μια συστοιχία 4 in vitro δοκιμασιών και σε 1 in vivo μελέτη. Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε καρκινογόνο δράση σε αρουραίους, αλλά υψηλές δόσεις σε ποντίκια (έχοντας ως αποτέλεσμα την αύξηση 6-11 φορές την AUC0-24h που επιτυγχάνεται στους ανθρώπους στις υψηλότερες συνιστώμενες δόσεις) παρουσίασαν ηπατοκυτταρικά αδενώματα στα άρρενα και ηπατοκυτταρικά καρκινώματα στα θήλεα.

Υπάρχουν στοιχεία από πειραματικές μελέτες σε ζώα που καταδεικνύουν ότι οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη των εμβρύων. Η ατορβαστατίνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρουραίων, ποντικών και κουνελιών και δεν είχε τερατογόνο δράση, ωστόσο, παρατηρήθηκε εμβρυακή τοξικότητα στους αρουραίους και τα κουνέλια όταν η δόση που χορηγήθηκε στη μητέρα ήταν τοξική. Σε αρουραίους παρατηρήθηκε καθυστέρηση της ανάπτυξης των νεογνών, ενώ μετά από έκθεση των μητέρων των ζώων σε υψηλές δόσεις ατορβαστατίνης η επιβίωση μετά τον τοκετό ελαττώθηκε. Στους αρουραίους υπάρχουν στοιχεία που καταδεικνύουν ότι υπάρχει μεταφορά μέσω του πλακούντα. Στους αρουραίους, η συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα είναι παραπλήσια με αυτή στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η ατορβαστατίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας: pharماسorb regular, microcelac 100, cellulose microcrystalline, starch pregelatinised, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous

Επικάλυψη :titanium dioxide (E 171), lactose monohydrate, HPMC- 2910 / Hypromellose 15cP, macrogol 4000, HPMC- 2910 / Hypromellose 3cP,tal HPMC- 2910 / Hypromellose 50cP,

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

27 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη από 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία blisters που περιέχει: 14 ή 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

LIBYTEC ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Λ. Βουλιαγμένης 24, 167 77 Αθήνα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ