

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Torvacard neo 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Torvacard neo 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Torvacard neo 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Torvacard neo 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg ατορβαστατίνης (ως τριϋδρική ασβεστιούχο ατορβαστατίνη).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 11,990 mg λακτόζη μονοϋδρική.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ατορβαστατίνης (ως τριϋδρική ασβεστιούχο ατορβαστατίνη).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 23,980 mg λακτόζη μονοϋδρική.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg ατορβαστατίνης (ως τριϋδρική ασβεστιούχο ατορβαστατίνη).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 47,960 mg λακτόζη μονοϋδρική.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg ατορβαστατίνης (ως τριϋδρική ασβεστιούχο ατορβαστατίνη).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 95,920 mg λακτόζη μονοϋδρική.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Torvacard neo 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Λευκό έως υπόλευκο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, στρογγυλό αμφίκυρτο δισκίο. Η διάμετρος του δισκίου είναι περίπου 6 mm.

Torvacard neo 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κιτρινωπό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, στρογγυλό αμφίκυρτο δισκίο. Η διάμετρος του δισκίου είναι περίπου 8 mm.

Torvacard neo 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Πορτοκαλί-κίτρινο έως κίτρινο-πορτοκαλί επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, στρογγυλό αμφίκυρτο δισκίο. Η διάμετρος του δισκίου είναι περίπου 10 mm.

Torvacard neo 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κίτρινο-πορτοκαλί επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, στρογγυλό αμφίκυρτο δισκίο. Η διάμετρος του δισκίου είναι περίπου 12 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπερχοληστερολαιμία

Το Torvacard neo 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 μεγαλύτερη με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, περιλαμβανομένης της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (ετερόζυγη) ή της συνδυασμένης (μικτής) υπερλιπιδαιμίας (αντιστοιχούν στους Τύπους Ια και Ιβ της κατά Fredrickson ταξινόμησης), όταν δεν επαρκεί η διαίτα και τα άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα.

Το Torvacard neo ενδείκνυται επίσης για τη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης σε ενήλικες με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπευτικές αγωγές (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν τέτοιου τύπου θεραπευτικές αγωγές δεν είναι διαθέσιμες.

Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ο ασθενής πριν από τη λήψη του Torvacard neo πρέπει να τεθεί σε μια καθιερωμένη υπολιπιδαιμική διαίτα, την οποία θα συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής με το Torvacard neo.

Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τα αρχικά επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, τους στόχους της θεραπείας και την ανταπόκριση του ασθενούς.

Η συνήθης δόση έναρξης είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Προσαρμογή της δόσης πρέπει να εφαρμόζεται σε διαστήματα 4 εβδομάδων ή μεγαλύτερα. Η μέγιστη δόση είναι 80 mg μία φορά την ημέρα.

Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία και συνδυασμένη (μικτή) υπερλιπιδαιμία

Η πλειονότητα των ασθενών ελέγχεται με 10 mg Torvacard neo μία φορά την ημέρα. Η θεραπευτική ανταπόκριση είναι εμφανής εντός 2 εβδομάδων ενώ η μέγιστη θεραπευτική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 4 εβδομάδων. Η ανταπόκριση διατηρείται κατά τη χρόνια θεραπεία.

Ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Οι ασθενείς πρέπει να αρχίζουν με 10 mg Torvacard neo ημερησίως. Οι δόσεις πρέπει να εξατομικεύονται και να προσαρμόζονται κάθε 4 εβδομάδες έως 40 mg ημερησίως. Στη συνέχεια, είτε η δόση δύναται να αυξηθεί έως τη μέγιστη των 80 mg ημερησίως είτε 40 mg ατορβαστατίνης ημερησίως, δύναται να συνδυαστούν με κάποιον συμπλοκοποιητή χολικών οξέων.

Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα (βλ. παράγραφο 5.1).

Η δόση της ατορβαστατίνης σε ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι 10–80 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.1). Η ατορβαστατίνη πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπευτικές αγωγές (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν τέτοιου τύπου θεραπευτικές αγωγές δεν είναι διαθέσιμες.

Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου

Στις δοκιμές πρωτογενούς πρόληψης, η δόση ήταν 10 mg/ημέρα. Υψηλότερες δόσεις μπορεί να είναι αναγκαίες προκειμένου να επιτευχθούν επίπεδα LDL-χοληστερόλης σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Torvacard neo πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Το Torvacard neo αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηλικιωμένοι

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών, όταν χρησιμοποιούνται οι συνιστώμενες δόσεις είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στο γενικό πληθυσμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπερχοληστερολαιμία

Η παιδιατρική χρήση πρέπει να εφαρμόζεται μόνο από ιατρούς που είναι ειδικευμένοι στη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας των παιδιών και οι ασθενείς πρέπει να επανεκτιμώνται σε τακτική βάση για αξιολόγηση της προόδου.

Για ασθενείς με Ετερόζυγη Οικογενή Υπερχοληστερολαιμία ηλικίας 10 ετών και άνω, η συνιστώμενη δόση έναρξης της ατορβαστατίνης είναι 10 mg την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.1). Η δόση ενδέχεται να αυξηθεί έως τα 80 mg την ημέρα, σύμφωνα με την ανταπόκριση και την ανοχή. Οι δόσεις θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με το συνιστώμενο θεραπευτικό στόχο. Θα πρέπει να γίνουν προσαρμογές σε διαστήματα 4 εβδομάδων ή περισσότερο. Η τιτλοποίηση της δόσης στα 80 mg την ημέρα υποστηρίζεται από δεδομένα μελετών σε ενηλίκους και από περιορισμένα κλινικά δεδομένα από μελέτες σε παιδιά με Ετερόζυγη Οικογενή Υπερχοληστερολαιμία (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε παιδιά με Ετερόζυγη Οικογενή Υπερχοληστερολαιμία ηλικίας 6 έως 10 ετών που προέρχονται από μελέτες ανοικτού τύπου.

Η ατορβαστατίνη δεν ενδείκνυται στη θεραπεία ασθενών ηλικίας μικρότερης των 10 ετών. Τα ισχύοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές/περιεκτικότητες ενδέχεται να είναι περισσότερο κατάλληλες για αυτόν τον πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Το Torvacard neo προορίζεται για από του στόματος χορήγηση. Κάθε ημερήσια δόση ατορβαστατίνης πρέπει να χορηγείται εφάπαξ και μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς φαγητό.

Συγχορήγηση με άλλα φάρμακα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν τους αντιυικούς παράγοντες κατά της ηπατίτιδας C ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη ταυτόχρονα με την ατορβαστατίνη, η δόση της ατορβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg/ημέρα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Το Torvacard neo αντενδείκνυται σε ασθενείς:

- με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητη επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών του ορού μεγαλύτερη από το τριπλάσιο των ανώτερων φυσιολογικών ορίων
- κατά τη διάρκεια της κύησης, του θηλασμού και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δε χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.6).
- που έλαβαν θεραπεία με τα αντιυικά κατά της ηπατίτιδας C γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επίδραση στο ήπαρ

Οι ηπατικές δοκιμασίες πρέπει να διενεργούνται πριν από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής και στη συνέχεια περιοδικά. Οι ασθενείς που εκδηλώνουν σημεία ή συμπτώματα ενδεικτικά ηπατικής βλάβης πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας. Οι ασθενείς που έχουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών πρέπει να παρακολουθούνται μέχρις ότου αποκατασταθούν οι μη φυσιολογικές τιμές. Στην περίπτωση που αύξηση των τρανσαμινασών μεγαλύτερη από το τριπλάσιο των ανώτερων φυσιολογικών τιμών εμμένει, συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή του Torvacard neo (βλ. παράγραφο 4.8).

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

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

Σε μια post-hoc ανάλυση υποκατηγοριών αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο, οι οποίοι είχαν υποστεί πρόσφατα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, υπήρξε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς οι οποίοι άρχισαν θεραπεία με 80 mg ατορβαστατίνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Ο αυξημένος κίνδυνος ήταν ιδιαίτερα εμφανής σε ασθενείς με προηγούμενο αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή βοθριωτό έμφρακτο κατά την εισαγωγή στη μελέτη. Στους ασθενείς με προηγούμενο αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή βοθριωτό έμφρακτο, η αναλογία μεταξύ των κινδύνων και των οφελών από τα 80 mg ατορβαστατίνης είναι αβέβαιη, και πρέπει να ληφθεί προσεκτικά υπόψη, πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο δυνητικός κίνδυνος αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (βλ. παράγραφο 5.1).

Επίδραση στους σκελετικούς μύες

Η ατορβαστατίνη, όπως ισχύει και με τους άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, σε σπάνιες περιπτώσεις ενδέχεται να επιδράσει στους σκελετικούς μύες και να προκαλέσει μυαλγία, μυοσίτιδα, και μυοπάθεια που ενδέχεται να εξελιχθούν σε ραβδομυόλυση, μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από σημαντικά αυξημένα επίπεδα της κινάσης της κρεατίνης (CK) (> 10 φορές των ανώτερων φυσιολογικών ορίων), μυοσφαιριναιμία και μυοσφαιρινουρία που ενδέχεται να οδηγήσουν σε νεφρική ανεπάρκεια.

Έχουν σημειωθεί σπάνιες αναφορές διαμεσολαβούμενης από το ανοσοποιητικό νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπευτική αγωγή με ορισμένες στατίνες. Η IMNM χαρακτηρίζεται κλινικά από εμμένουσα εγγύς μυϊκή αδυναμία και αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατινίνης ορού, τα οποία εμμένουν παρά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής με στατίνη.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας

Η ατορβαστατίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εμφάνιση ραβδομύλωσης. Στις ακόλουθες καταστάσεις πρέπει να προσδιορίζεται το επίπεδο της CK πριν από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με στατίνες:

- νεφρική δυσλειτουργία
- υποθυρεοειδισμός
- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με στατίνη ή φιμπράτη
- προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου ή/και σε περίπτωση κατανάλωσης μεγάλων ποσοτήτων οινοπνεύματος
- σε ηλικιωμένους (ηλικία >70 ετών), η αναγκαιότητα μιας τέτοιας μέτρησης πρέπει να εξετάζεται με βάση την ύπαρξη άλλων παραγόντων που προδιαθέτουν για ραβδομύλωση
- καταστάσεις όπου ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση των επιπέδων του πλάσματος, όπως είναι οι αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5) και οι ειδικοί πληθυσμοί περιλαμβανομένων των γενετικών υποπληθυσμών (βλ. παράγραφο 5.2).

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

Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα (> 5 φορές από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια) πριν από την έναρξη της θεραπείας, δεν πρέπει να αρχίζει η θεραπευτική αγωγή.

Προσδιορισμός της κινάσης της κρεατινίνης

Η κινάση της κρεατινίνης (CK) δεν πρέπει να προσδιορίζεται μετά από εντατική άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε άλλης εύλογης αιτίας για αύξηση της CK, επειδή αυτό δυσχεραίνει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα πριν από την έναρξη της θεραπείας (> 5 φορές από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια), αυτά πρέπει να προσδιορίζονται εκ νέου 5 έως 7 ημέρες αργότερα, για επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

- Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν άμεσα μυϊκό άλγος, μυϊκές συσπάσεις ή αδυναμία, ειδικότερα εάν συνοδεύονται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό.
- Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα ενώ ο ασθενής βρίσκεται υπό θεραπευτική αγωγή με ατορβαστατίνη, πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της CK. Εάν διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα είναι σημαντικά αυξημένα (> 5 φορές από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια), πρέπει να διακοπεί η θεραπευτική αγωγή.
- Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινή δυσφορία, ακόμη και αν τα επίπεδα CK είναι αυξημένα κατά ≤ 5 φορές από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια, πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπευτικής αγωγής.
- Εάν υποχωρήσουν τα συμπτώματα και τα επίπεδα της CK επανέλθουν στο φυσιολογικό, τότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της ατορβαστατίνης ή η χορήγηση μιας εναλλακτικής στατίνης στη χαμηλότερη δόση και υπό στενή παρακολούθηση.
- Η ατορβαστατίνη πρέπει να διακοπεί εάν παρατηρηθούν κλινικά σημαντικές αυξήσεις των επιπέδων CK (>10 φορές από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα) ή εάν διαγνωστεί ή υπάρξει υπόνοια ραβδομύλωσης.

Ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ο κίνδυνος εμφάνισης ραβδομύολυσης είναι αυξημένος όταν η ατορβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία ενδέχεται να αυξήσουν τα επίπεδα της ατορβαστατίνης στο πλάσμα, όπως είναι οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 ή οι πρωτεΐνες μεταφοράς (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, δελαβιρδίνη, στιριπεντόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη και αναστολείς των πρωτεασών HIV, στους οποίους περιλαμβάνεται η ριτοναβίρη, η λοπιναβίρη, η αταζαναβίρη, η ινδιναβίρη, η δαρουναβίρη, η τιπραναβίρη/ριτοναβίρη κ.λπ.). Ο κίνδυνος μυοπάθειας ενδέχεται επίσης να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζιλής και άλλων παραγώγων του ινικού οξέος, αντιϊκών για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C (HCV) (μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη), ερυθρομυκίνης, νιασίνης ή εξετιμίμπης. Εάν είναι δυνατό, θα πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές θεραπείες (χωρίς αλληλεπίδραση) αντί αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με ατορβαστατίνη είναι αναγκαία, πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά τα οφέλη σε σχέση με τους κινδύνους από την ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή. Όταν οι ασθενείς λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία αυξάνουν τη συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα, συνιστάται χαμηλότερη μέγιστη δόση ατορβαστατίνης. Επιπλέον, στην περίπτωση των ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, θα πρέπει να εξετάζεται η χαμηλότερη δόση έναρξης της ατορβαστατίνης ενώ συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση των συγκεκριμένων ασθενών (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ατορβαστατίνη δεν πρέπει να συγχορηγείται με συστημακώς χορηγούμενο φουσιδικό οξύ, ούτε εντός 7 ημερών μετά τη διακοπή της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς στους οποίους η χρήση συστημακώς χορηγούμενου φουσιδικού οξέως είναι απαραίτητη, η αγωγή με στατίνη θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια αγωγής του φουσιδικού οξέως. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ραβδομύολυσης (περιλαμβανομένων και θανάτων) σε ασθενείς που έλαβαν φουσιδικό οξύ και στατίνες σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 4.5). Ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί ώστε να αναζητά άμεσα ιατρική βοήθεια σε περίπτωση που εμφανίσει συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, άλγους ή ευαισθησίας.

Η θεραπευτική αγωγή με στατίνη μπορεί να επανεκκινηθεί επτά ημέρες μετά την τελευταία δόση χορήγησης φουσιδικού οξέως.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου είναι απαραίτητη η μακροχρόνια συστημακή χορήγηση φουσιδικού οξέως, π.χ. για την θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη συγχορήγησης Torvacard neo και φουσιδικού οξέως πρέπει να εξετάζεται μόνο κατά περίπτωση και να διεξάγεται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην ανάπτυξη και τη σεξουαλική ωρίμανση σε μία 3ετή μελέτη βασισμένη στην αξιολόγηση της συνολικής ωρίμανσης και ανάπτυξης, την αξιολόγηση των σταδίων εφηβικής ανάπτυξης (Tanner Stages) και τη μέτρηση ύψους και βάρους (βλ. παράγραφο 4.8).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Με ορισμένες στατίνες έχουν αναφερθεί εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ειδικά κατά τη μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Χαρακτηριστικά που παρουσιάζονται μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής υγείας (κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετό). Εάν υπάρχει υποψία ότι κάποιος ασθενής ανέπτυξε διάμεση πνευμονοπάθεια, πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με στατίνη.

Σακχαρώδης διαβήτης

Ορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι στατίνες, ως κατηγορία φαρμάκων, αυξάνουν τη γλυκόζη αίματος και σε ορισμένους ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη στο μέλλον ενδέχεται να προκαλέσουν επίπεδα υπεργλυκαιμίας όπου είναι πρόσφορη η δόκιμη φροντίδα για το διαβήτη. Ωστόσο, ο εν λόγω κίνδυνος αντισταθμίζεται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου μέσω των στατινών, οπότε δε συντρέχει λόγος για διακοπή της θεραπευτικής αγωγής με στατίνες. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας: 5,6-6,9 mmol/l, ΔΜΣ (δείκτης μάζας σώματος) >30 kg/m², αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, υπέρταση) πρέπει να παρακολουθούνται τόσο κλινικά όσο και βιοχημικά σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που εφαρμόζονται σε εθνικό επίπεδο.

Έκδοχα

Το Torvacard neo περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στην ατορβαστατίνη

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) και αποτελεί υπόστρωμα για τους ηπατικούς μεταφορείς, το πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) και τον μεταφορέα 1B3 (OATP1B3). Οι μεταβολίτες της ατορβαστατίνης αποτελούν υποστρώματα του OATP1B1. Η ατορβαστατίνη αναγνωρίζεται επίσης ως υπόστρωμα της πολυανθεκτικής πρωτεΐνης 1 (multi-drug resistance protein 1, MDR1) και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (breast cancer resistance protein, BCRP), που μπορεί να περιορίσουν την εντερική απορρόφηση και την κάθαρση της ατορβαστατίνης μέσω της χολής (βλ. παράγραφο 5.2). Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς του CYP3A4 ή των πρωτεϊνών μεταφοράς ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μυοπάθειας. Ο κίνδυνος ενδέχεται να είναι επίσης αυξημένος κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τη δυνατότητα επαγωγής μυοπάθειας, όπως είναι τα παράγωγα του ινικού οξέος και η εξετιμίμη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Αναστολείς του CYP3A4

Έχει δειχθεί ότι οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 οδηγούν σε σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης (βλ. Πίνακα 1 και τις ειδικές πληροφορίες παρακάτω). Η συγχωρήγηση των ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, δελαβιδίνη, στριπεντόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, ορισμένα αντιικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HCV (π.χ. ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη) και αναστολείς πρωτεασών HIV, στους οποίους περιλαμβάνονται η ριτοναβίρη, η λοπιναβίρη, η αταζαναβίρη, η ινδιναβίρη, η δαρουναβίρη κ.λπ.), εφόσον είναι δυνατό, πρέπει να αποφεύγεται. Σε περιπτώσεις όπου η συγχωρήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με ατορβαστατίνη δεν μπορεί να αποφευχθεί, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης χαμηλότερης δόσης έναρξης και μέγιστης δόσης της ατορβαστατίνης, ενώ συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση του ασθενούς (βλ. Πίνακα 1).

Οι μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη και φλουκοναζόλη) ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα (βλ. Πίνακα 1). Έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος για μυοπάθεια με τη χρήση της ερυθρομυκίνης σε συνδυασμό με τις στατίνες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης αναφορικά με την αξιολόγηση της επίδρασης της αμιωδαρόνης ή της βεραπαμίλης στην

ατορβαστατίνη. Είναι γνωστό ότι τόσο η αμιωδαρόνη όσο και η βεραπαμίλη αναστέλλουν τη δραστηριότητα του CYP3A4 ενώ η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στην ατορβαστατίνη. Συνεπώς, θα πρέπει να εξεταστεί η χαμηλότερη μέγιστη δόση της ατορβαστατίνης ενώ συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση του ασθενούς όταν χορηγούνται ταυτόχρονα μέτριοι αναστολείς του CYP3A4. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση μετά από την έναρξη ή ύστερα από προσαρμογή της δόσης του αναστολέα.

Επαγωγείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. εφαιβιένζη, ριφαμπικίνη, St. John's wort/βαλσαμόχορτο) μπορεί να οδηγήσει σε ποικίλες μειώσεις των συγκεντρώσεων της ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Λόγω του διπλού μηχανισμού αλληλεπίδρασης της ριφαμπικίνης (επαγωγή του κυτοχρώματος P450 3A και αναστολή του ηπατοκυτταρικού μεταφορέα πρόσληψης OATP1B1), συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με ριφαμπικίνη, καθώς η καθυστερημένη χορήγηση της ατορβαστατίνης μετά από τη χορήγηση της ριφαμπικίνης έχει συσχετιστεί με σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Ωστόσο, η επίδραση της ριφαμπικίνης στις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στα κύτταρα του ήπατος είναι άγνωστη και στην περίπτωση που δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χορήγηση, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την αποτελεσματικότητα.

Αναστολείς μεταφορέων

Οι αναστολείς των πρωτεϊνών μεταφορέων (π.χ. κυκλοσπορίνη) μπορούν να αυξήσουν τη συστηματική έκθεση στην ατορβαστατίνη (βλ. Πίνακα 1). Η επίδραση της αναστολής των ηπατικών μεταφορέων πρόσληψης στις συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στα ηπατοκύτταρα είναι άγνωστη. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χορήγηση, συνιστάται μείωση της δόσης και κλινική παρακολούθηση για την αποτελεσματικότητα (βλ. Πίνακα 1).

Γεμφιβροζίλη/παράγωγα ινικού οξέος

Η χρήση φιβρατών ως μονοθεραπεία, συνδέεται περιστασιακά με συμβάματα που έχουν σχέση με τους μύες, περιλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Ο κίνδυνος εμφάνισης τέτοιων συμβαμάτων ενδέχεται να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση παραγώγων ινικού οξέος και ατορβαστατίνης. Στην περίπτωση που δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χορήγηση, πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη δόση ατορβαστατίνης για την επίτευξη του θεραπευτικού αποτελέσματος και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.4).

Εζετιμίμη

Η χρήση εζετιμίμης ως μονοθεραπεία συνδέεται με συμβάματα που έχουν σχέση με τους μύες, περιλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Για αυτό, ο κίνδυνος εμφάνισης τέτοιων συμβαμάτων ενδέχεται να είναι αυξημένος κατά την ταυτόχρονη χορήγηση εζετιμίμης με ατορβαστατίνη. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

Κολεστιπόλη

Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (λόγος συγκέντρωσης ατορβαστατίνης: 0,74) όταν η κολεστιπόλη συγχορηγήθηκε με ατορβαστατίνη. Ωστόσο, κατά τη συγχορήγηση της ατορβαστατίνης με την κολεστιπόλη, η επίδραση στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι ήταν, όταν κάθε φαρμακευτικό προϊόν χορηγήθηκε ξεχωριστά.

Φουσιδικό οξύ

Ο κίνδυνος μυοπάθειας, περιλαμβανομένης και της ραβδομυόλυσης, μπορεί να αυξηθεί από την ταυτόχρονη συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέως με στατίνες. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής (είτε βασίζεται στην φαρμακοκινητική, είτε στην φαρμακοδυναμική ή

και στις δύο) είναι άγνωστος ακόμα. Υπάρχουν αναφορές ραβδομύλωσης (περιλαμβανομένων και θανάτων) σε ασθενείς που έχουν λάβει αυτόν τον συνδυασμό.

Εάν είναι απαραίτητη η συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέως, η θεραπεία με ατορβαστατίνη θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη την διάρκεια χορήγησης του φουσιδικού οξέως (βλ. παράγραφο 4.4).

Κολχικίνη

Παρόλο που δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με ατορβαστατίνη και κολχικίνη, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας κατά τη συγχορήγηση ατορβαστατίνης και κολχικίνης και θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση ατορβαστατίνης με κολχικίνη.

Επίδραση της ατορβαστατίνης στα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Διγοξίνη

Όταν συγχωρηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις διγοξίνης με 10 mg ατορβαστατίνης, οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκαν ελαφρά. Ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Η συγχορήγηση της ατορβαστατίνης με ένα από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό προκαλεί αύξηση των συγκεντρώσεων της νοραιθινδρόνης και της αιθινυλοιστραδιόλης στο πλάσμα.

Βαρφαρίνη

Σε μια κλινική μελέτη, σε ασθενείς που ελάμβαναν χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, η συγχορήγηση 80 mg ατορβαστατίνης ημερησίως με βαρφαρίνη προκάλεσε μικρή μείωση, 1,7 δευτερόλεπτα περίπου στο χρόνο προθρομβίνης κατά τη διάρκεια των 4 πρώτων ημερών της δοσολογίας, ο οποίος επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα εντός 15 ημερών από τη θεραπευτική αγωγή με ατορβαστατίνη. Παρά το γεγονός ότι έχουν αναφερθεί μόνο πολύ σπάνιες περιπτώσεις κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων με αντιπηκτικά, ο χρόνος προθρομβίνης πρέπει να καθορίζεται πριν από την έναρξη της ατορβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά τύπου κουμαρίνης και αρκετά συχνά κατά τα αρχικά στάδια της θεραπείας για να διασφαλίζεται ότι δεν παρουσιάζεται σημαντική μεταβολή του χρόνου προθρομβίνης. Μόλις τεκμηριωθεί σταθερός χρόνος προθρομβίνης, αυτός μπορεί πλέον να παρακολουθείται κατά τα διαστήματα που συνήθως συνιστώνται για τους ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν αντιπηκτικά τύπου κουμαρίνης. Εάν η δόση της ατορβαστατίνης μεταβάλλεται ή διακόπτεται, πρέπει να επαναληφθεί η ίδια διαδικασία. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη δεν έχει συσχετιστεί με αιμορραγία ή με αλλαγές στο χρόνο προθρομβίνης σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες. Η έκταση των αλληλεπιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή. Οι αλληλεπιδράσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω για τους ενήλικες, καθώς και οι προειδοποιήσεις στην παράγραφο 4.4 πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

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

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν και δοσολογικό σχήμα	Ατορβαστατίνη		
	Δόση (mg)	Αναλογία AUC ^{&}	Κλινικές συστάσεις [#]
Γκλεκαπρεβίρη 400 mg μία φορά ημερησίως / Πιμπρεντασβίρη 120 mg μία φορά την ημέρα, 7 ημέρες	10 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες	8,3	Αντενδείκνυται η συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν γκλεκαπρεβίρη ή πιμπρεντασβίρη (βλ. παράγραφο 4.3).
Τιπραναβίρη 500 mg δύο φορές την ημέρα / Ριτοναβίρη 200 mg δύο φορές την ημέρα, 8 ημέρες (14η–21η ημέρα)	40 mg την 1η ημέρα, 10 mg την 20η ημέρα	9,4	Σε περίπτωση που είναι αναγκαία η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη, δεν επιτρέπεται υπέρβαση της δόσης των 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών
Τελαπρεβίρη 750 mg κάθε 8 ώρες, 10 ημέρες	20 mg, εφάπαξ δόση	7,9	
Κυκλοσπορίνη 5,2 mg/kg/ημέρα, σταθερή δόση	10 mg μία φορά την ημέρα για 28 ημέρες	8,7	
Λοπιναβίρη 400 mg δύο φορές την ημέρα / Ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα, 14 ημέρες	20 mg μία φορά την ημέρα για 4 ημέρες	5,9	Σε περίπτωση όπου είναι αναγκαία η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη, συνιστώνται οι χαμηλότερες δόσεις συντήρησης. Σε δόσεις ατορβαστατίνης μεγαλύτερες των 20 mg, συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα, 9 ημέρες	80 mg μία φορά την ημέρα για 8 ημέρες	4,5	
Σακουιναβίρη 400 mg δύο φορές την ημέρα / Ριτοναβίρη 300 mg δύο φορές την ημέρα (από την 5η–7η ημέρα, αυξανόμενη στα 400 mg δύο φορές την ημέρα κατά την 8η ημέρα), κατά την 4η–18η, 30 λεπτά μετά τη δόση της ατορβαστατίνης	40 mg μία φορά την ημέρα για 4 ημέρες	3,9	Σε περίπτωση όπου είναι αναγκαία η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη, συνιστώνται οι χαμηλότερες δόσεις συντήρησης. Σε δόσεις ατορβαστατίνης μεγαλύτερες των 40 mg, συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Δαρουναβίρη 300 mg δύο φορές την ημέρα / Ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα, 9 ημέρες	10 mg μία φορά την ημέρα για 4 ημέρες	3,4	
Ιτρακοναζόλη 200 mg μία φορά την ημέρα, 4 ημέρες	40 mg εφάπαξ δόση	3,3	

Φοσαμπρεναβίρη 700 mg δύο φορές την ημέρα/ Ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα, 14 ημέρες	10 mg μία φορά την ημέρα για 4 ημέρες	2,5	
Φοσαμπρεναβίρη 1.400 mg δύο φορές την ημέρα, 14 ημέρες	10 mg μία φορά την ημέρα για 4 ημέρες	2,3	
Ελμπασβίρη 50 mg μία φορά την ημέρα/ Γκραζοπρεβίρη 200 mg μία φορά την ημέρα, 13 ημέρες	10 mg εφάπαξ δόση	1,95	Η δόση της ατορβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει την ημερήσια δόση των 20 mg κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με προϊόντα που περιέχουν ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη.
Νελφίναβίρη 1.250 mg δύο φορές την ημέρα, 14 ημέρες	10 mg μία φορά την ημέρα για 28 ημέρες	1,74	Καμιά ειδική σύσταση
Χυμός γκρέιπφρουτ, 240 ml μία φορά την ημέρα*	40 mg, εφάπαξ δόση	1,37	Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη λήψη μεγάλης ποσότητας χυμού γκρέιπφρουτ και ατορβαστατίνης
Διλτιαζέμη 240 mg μία φορά την ημέρα, 28 ημέρες	40 mg, εφάπαξ δόση	1,51	Μετά από την έναρξη ή την προσαρμογή της δόσης της διλτιαζέμης, συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Ερυθρομυκίνη 500 mg 4 φορές ημερησίως, 7 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,33	Συνιστάται η χαμηλότερη μέγιστη δόση και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών
Αμλοδιπίνη 10 mg, εφάπαξ δόση	80 mg, εφάπαξ δόση	1,18	Καμιά ειδική σύσταση.
Σιμετιδίνη 300 mg 4 φορές ημερησίως, 2 εβδομάδες	10 mg μία φορά την ημέρα για 2 εβδομάδες	1,00	Καμιά ειδική σύσταση.
Κολεστιπόλη 10 g δύο φορές την ημέρα, 28 εβδομάδες	40 mg μία φορά την ημέρα για 28 εβδομάδες	0,74**	Καμιά ειδική σύσταση.
Αντιόξινο εναώρημα υδροξειδίου του μαγνησίου και του αργιλίου, 30 ml, 4 φορές την ημέρα, 17 ημέρες	10 mg μία φορά την ημέρα για 15 ημέρες	0,66	Καμιά ειδική σύσταση.
Εφαβιρένζη 600 mg μία φορά ημερησίως, 14 ημέρες	10 mg για 3 ημέρες	0,59	Καμιά ειδική σύσταση.
Ριφαμπικίνη 600 mg μία φορά ημερησίως, 7 ημέρες (σε συγχορήγηση)	40 mg εφάπαξ δόση	1,12	Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση, συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με ριφαμπικίνη, υπό κλινική παρακολούθηση.
Ριφαμπικίνη 600 mg μία φορά ημερησίως, 5 ημέρες (διαχωρισμός δόσεων)	40 mg εφάπαξ δόση	0,20	

Γεμφιβροζίλη 600 mg δύο φορές ημερησίως, 7 ημέρες	40 mg εφάπαξ δόση	1,35	Συνιστάται η χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Φαινοφιβράτη 160 mg μία φορά ημερησίως, 7 ημέρες	40 mg εφάπαξ δόση	1,03	Συνιστάται η χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Μποσεπρεβίρη 800 mg 3 φορές ημερησίως, 7 ημέρες	40 mg εφάπαξ δόση	2,3	Συνιστάται η χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών. Η δόση της ατορβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει την ημερήσια δόση των 20 mg κατά τη συγχορήγηση με μποσεπρεβίρη.

*Αντικατοπτρίζει αναλογία θεραπειών (συγχωρηγούμενο φάρμακο και ατορβαστατίνη έναντι ατορβαστατίνης ως μονοθεραπεία).

#Βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5 σχετικά με την κλινική σημασία.

*Περιέχει ένα ή δύο συστατικά που αναστέλλουν το CYP3A4 και μπορεί να αυξάνει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A4. Μετά από λήψη ενός ποτηριού χυμού γκρέιπφρουτ των 240 ml επίσης προέκυψε μειωμένη AUC (20,4%) για τον ενεργό μεταβολίτη ορθοϋδρόξυ. Μεγάλες ποσότητες χυμού γκρέιπφρουτ (περισσότερο από 1,2 λίτρα ημερησίως για 5 ημέρες) προκάλεσαν αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 2,5 φορές και της AUC των δραστικών μορφών (της ατορβαστατίνης και των μεταβολιτών) των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης κατά 1,3 φορές.

**Η αναλογία βασίζεται σε ένα μονό δείγμα λαμβανόμενο 8-16 ώρες μετά τη δόση.

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

Ατορβαστατίνη και δοσολογικό σχήμα	Συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν		
	Φαρμακευτικό προϊόν/Δόση (mg)	Αναλογία AUC ^{&}	Κλινική σύσταση
80 mg μία φορά ημερησίως για 10 ημέρες	Διγοξίνη 0,25 mg μία φορά την ημέρα, 20 ημέρες	1,15	Ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.
40 mg μία φορά ημερησίως για 22 ημέρες	Από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό μία φορά την ημέρα, 2 μήνες - νορεθινδρόνη 1 mg - αιθινυλοιστραδιόλη 35 μg	1,28 1,19	Καμιά ειδική σύσταση.
80 mg μία φορά ημερησίως για 15 ημέρες	* Φαιναζόνη, 600 mg εφάπαξ δόση	1,03	Καμιά ειδική σύσταση
10 mg, μία φορά ημερησίως	Τιπραναβίρη 500 mg δύο φορές ημερησίως/ ριτοναβίρη 200 mg δύο φορές ημερησίως, 7 ημέρες	1,08	Καμιά ειδική σύσταση

10 mg, μία φορά ημερησίως για 4 ημέρες	Φοσαμπρεναβίρη 1.400 mg δύο φορές ημερησίως, 14 ημέρες	0,73	Καμιά ειδική σύσταση
10 mg μία φορά ημερησίως για 4 ημέρες	Φοσαμπρεναβίρη 700 mg δύο φορές ημερησίως/ ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως, 14 ημέρες	0,99	Καμιά ειδική σύσταση

* Αντικατοπτρίζει αναλογία θεραπειών (συγχορηγούμενο φάρμακο και ατορβαστατίνη έναντι ατορβαστατίνης ως μονοθεραπεία).

* Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ατορβαστατίνης και φαιναζόνης έδειξε ελάχιστη ή μη ανιχνεύσιμη επίδραση στην κάθαρση της φαιναζόνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.3).

Κύηση

Το Torvacard neo αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.3). Η ασφάλεια σε έγκυες γυναίκες δεν έχει αποδειχθεί. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με την ατορβαστατίνη σε έγκυες γυναίκες. Έχουν ληφθεί σπάνιες αναφορές συγγενών διαμαρτιών μετά από έκθεση του εμβρύου ενδομητρίως στους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Η θεραπευτική αγωγή της μητέρας με ατορβαστατίνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του μεβαλονικού οξέος στο έμβryo, πρόδρομο συστατικό της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Η αθηροσκλήρυνση είναι μια χρόνια διαδικασία και συνήθως η διακοπή των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να έχει μικρό αντίκτυπο στο μακροχρόνιο κίνδυνο που συνδέεται με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία.

Για τους λόγους αυτούς, το Torvacard neo δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που είναι έγκυες, που προσπαθούν να μείνουν έγκυες ή υπάρχει υποψία ότι είναι έγκυες. Η θεραπευτική αγωγή με το Torvacard neo πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή έως ότου διαπιστωθεί ότι η γυναίκα δεν είναι έγκυος (βλ. παράγραφο 4.3.).

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

Σε μελέτες στα ζώα, η ατορβαστατίνη δεν είχε κάποια επίδραση στη γονιμότητα ούτε των ανδρών ούτε των γυναικών (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Torvacard neo έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στη βάση δεδομένων των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών της ατορβαστατίνης, όπου συμμετείχαν 16.066 (8.755 υπό ατορβαστατίνη έναντι 7.311 υπό εικονικό φάρμακο) ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για ένα μέσο διάστημα 53 εβδομάδων, ποσοστό 5,2% των ασθενών υπό ατορβαστατίνη διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με το 4,0% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Με βάση τα δεδομένα κλινικών μελετών και την εκτεταμένη εμπειρία μετά τη κυκλοφορία του προϊόντος, ο πίνακας που ακολουθεί, παραθέτει το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάστηκαν με την ατορβαστατίνη.

Η εκτιμώμενη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσεται ανάλογα με την ακόλουθη συχνότητα εμφάνισής τους: 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 ($\leq 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Συχνές: ρινοφαρυγγίτιδα.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: θρομβοπενία.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές: αλλεργικές αντιδράσεις.

Πολύ σπάνιες: αναφυλαξία.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: υπεργλυκαιμία.

Όχι συχνές: υπογλυκαιμία, αύξηση σωματικού βάρους, ανορεξία.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: εφιάλτης, αϋπνία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: κεφαλαλγία.

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

Σπάνιες: περιφερική νευροπάθεια.

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές: όραση θαμπή.

Σπάνιες: οπτικές διαταραχές.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές: εμβοές των ωτών

Πολύ σπάνιες: απώλεια ακοής.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Συχνές: φαρυγγολαρυγγικό άλγος, επίσταξη.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

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

Όχι συχνές: έμετος, άλγος άνω και κάτω κοιλιακής χώρας, ερυγή, 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: αγγειονευρωτικό οίδημα, πομφολυγώδης δερματίτιδα περιλαμβανομένου του πολύμορφου ερυθήματος, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: μυαλγία, αρθραλγία, άλγος στα άκρα, μυϊκοί σπασμοί, διόγκωση αρθρώσεων, οσφυαλγία.

Όχι συχνές: αυχεναλγία, μυϊκή κόπωση.

Σπάνιες: μυοπάθεια, μυοσίτιδα, ραβδομύολυση, ρήξη μυός, τενοντοπάθεια, ορισμένες φορές επιπλεγμένη με ρήξη.

Πολύ σπάνιες: Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο.

Μη γνωστές: διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό νεκρωτική μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ σπάνιες: γυναικομαστία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές: αίσθημα κακουχίας, εξασθένιση, θωρακικό άλγος, περιφερικό οίδημα, κόπωση, πυρετός.

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές: μη φυσιολογικές δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας, αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης στο αίμα.

Όχι συχνές: θετική εξέταση για λευκά αιμοσφαίρια στα ούρα.

Σε ασθενείς που ελάμβαναν ατορβαστατίνη έχει αναφερθεί αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών στον ορό, γεγονός που συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Οι εν λόγω αλλαγές συνήθως ήταν ήπιες, παροδικές και δεν απαιτήθηκε διακοπή της θεραπευτικής αγωγής. Σε ασθενείς που ελάμβαναν ατορβαστατίνη, σε ποσοστό 0,8% παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (> 3 φορές από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια). Η συγκεκριμένη αύξηση ήταν δοσοεξαρτώμενη, ενώ σε όλους τους ασθενείς ήταν αναστρέψιμη.

Αυξημένα επίπεδα CK στον ορό, μεγαλύτερα του τριπλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών ορίων παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 2,5% των ασθενών που ελάμβαναν ατορβαστατίνη, ποσοστό που είναι παρόμοιο με εκείνο που εντοπίστηκε σε κλινικές δοκιμές με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Επίπεδα 10 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια παρουσιάστηκαν σε ποσοστό 0,4% των ασθενών υπό θεραπεία με την ατορβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 10 έως 17 ετών που έλαβαν θεραπεία με ατορβαστατίνη είχαν προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών παρόμοιο γενικά με εκείνο των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν και στις δύο ομάδες, ανεξάρτητα από την εκτίμηση της αιτιότητας, ήταν οι λοιμώξεις. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην ανάπτυξη και τη σεξουαλική ωρίμανση

σε μία 3ετή μελέτη βασισμένη στην αξιολόγηση της συνολικής ωρίμανσης και ανάπτυξης, την αξιολόγηση των σταδίων εφηβικής ανάπτυξης (Tanner Stages) και τη μέτρηση ύψους και βάρους. Το προφίλ ασφαλείας και ανεκτικότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιο με το γνωστό προφίλ ασφαλείας της ατορβαστατίνης σε ενήλικους ασθενείς.

Η κλινική βάση δεδομένων ως προς την ασφάλεια περιλαμβάνει στοιχεία για την ασφάλεια από 520 παιδιατρικούς ασθενείς που ελάμβαναν ατορβαστατίνη, μεταξύ των οποίων 7 ασθενείς ήταν ηλικίας < 6 ετών, 121 ασθενείς ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα των 6–9 ετών και 392 ασθενείς ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα 10–17 ετών.

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με κάποιες από τις στατίνες:

- Σεξουαλική δυσλειτουργία.
- Κατάθλιψη.
- Εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ειδικότερα μετά από μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σακχαρώδης διαβήτης: Η συχνότητα εξαρτάται από την παρουσία ή την απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη αίματος νηστείας $\geq 5,6$ mmol/l, ΔΜΣ (δείκτης μάζας σώματος) > 30 kg/m², τριγλυκερίδια αυξημένα, ιστορικό υπέρτασης).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος:

Φαρμακευτικές υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Για τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας από το Torvacard neo, δεν υπάρχει ειδική θεραπευτική αγωγή. Αν εμφανιστεί υπερδοσολογία, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά και να εφαρμοστούν τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται κατά περίπτωση. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας και να παρακολουθούνται τα επίπεδα της CK ορού. Λόγω της εκτεταμένης δέσμησης της ατορβαστατίνης 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: Παράγοντες τροποποίησης των λιπιδίων, αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, κωδικός ATC: C10AA05

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

Η ατορβαστατίνη μειώνει τη χοληστερόλη και τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγή και κατά συνέπεια τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ και αυξάνει τον αριθμό των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων, τα οποία ενισχύουν την πρόσληψη και τον καταβολισμό της LDL.

Η ατορβαστατίνη μειώνει την παραγωγή LDL και τον αριθμό των σωματιδίων LDL. Η ατορβαστατίνη προκαλεί έκδηλη και παρατεταμένη αύξηση της δραστηριότητας των LDL-υποδοχέων, σε συνδυασμό με μια ευεργετική μεταβολή της ποιότητας των κυκλοφορούντων σωματιδίων της LDL. Η ατορβαστατίνη μειώνει αποτελεσματικά την LDL-C σε ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, μια ομάδα ασθενών που συνήθως δεν ανταποκρίνεται στα υπολιπιδαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Η ατορβαστατίνη, σε μια μελέτη δόσης-αποτελέσματος, αποδείχθηκε ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης (30–46%), της LDL-χοληστερόλης (41–61%), της απολιποπρωτεΐνης Β (34–50%) και των τριγλυκεριδίων (14–33%), ενώ προκαλεί ποικίλες αυξήσεις των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης Α1. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σταθερά σε ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε μη οικογενείς μορφές υπερχοληστερολαιμίας και σε μικτή υπερλιπιδαιμία, περιλαμβανομένων και των ασθενών με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Έχει διαπιστωθεί ότι οι μειώσεις των τιμών της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης Β ελαττώνουν τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Σε μια πολυκεντρική, ανοικτή, παρηγορητικής χρήσης μελέτη, διάρκειας 8 εβδομάδων με μια προαιρετική φάση επέκτασης μεταβλητού μήκους, συμμετείχαν 335 ασθενείς, από τους οποίους οι 89 αναγνωρίστηκαν ως ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Από αυτούς τους 89 ασθενείς, η μέση εκατοστιαία μείωση των επιπέδων της LDL-C ήταν 20% περίπου. Η ατορβαστατίνη χορηγήθηκε σε δόσεις μέχρι και 80 mg/ημέρα.

Αθηροσκλήρυνση

Στη μελέτη “Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering” (REVERSAL), αξιολογήθηκε με ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS), κατά τη διάρκεια αγγειογραφίας, η επίδραση της εντατικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με 80 mg ατορβαστατίνης και της συνήθους υπολιπιδαιμικής αγωγής με πραβαστατίνη 40 mg στη στεφανιαία αθηροσκλήρυνση, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Σε αυτή την τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική,

ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, το IVUS διενεργήθηκε στην αρχική επίσκεψη και στους 18 μήνες, σε 502 ασθενείς. Στην ομάδα της ατορβαστατίνης (n=253), δεν παρουσιάστηκε εξέλιξη της αθηροσκληρώσεως.

Η διάμεση εκατοστιαία μεταβολή, από την αρχική επίσκεψη, στον ολικό αθηρωματικό όγκο (το πρωτεύον κριτήριο της μελέτης) ήταν -0,4% (p=0,98) για την ομάδα της ατορβαστατίνης και +2,7% (p=0,001) για την ομάδα της πραβαστατίνης (n=249). Συγκρινόμενη με την πραβαστατίνη, τα αποτελέσματα της ατορβαστατίνης ήταν στατιστικά σημαντικά (p=0,02). Το αποτέλεσμα της εντατικής υπολιπιδαιμικής αγωγής σε καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία (π.χ. αναγκαιότητα επαναγγείωσης, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, θάνατος στεφανιαίας αιτιολογίας) δε διερευνήθηκε στην παρούσα μελέτη.

Στην ομάδα της ατορβαστατίνης, η LDL-C μειώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,04 mmol/l \pm 0,8 (78,9 mg/dl \pm 30) από την αρχική τιμή των 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 28) και στην ομάδα της πραβαστατίνης, η LDL-C ελαττώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,85 mmol/l \pm 0,7 (110 mg/dl \pm 26) από την αρχική τιμή των 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 26) (p<0,0001). Επίσης, η ατορβαστατίνη μείωσε 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 της ατορβαστατίνης σε σύγκριση με την ελάττωση κατά 5,2% στην ομάδα της πραβαστατίνης (p<0,0001).

Τα αποτελέσματα της μελέτης επιτεύχθηκαν με τη δόση των 80 mg. Συνεπώς, δεν μπορούν να επεκταθούν στις περιεκτικότητες με τη χαμηλότερη δόση.

Το προφίλ ασφάλειας και ανοχής των δύο ομάδων θεραπείας ήταν συγκρίσιμο.

Σε αυτή τη μελέτη δε διερευνήθηκε η επίδραση της εντατικής υπολιπιδαιμικής αγωγής σε μείζονα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία. Γι' αυτό, η κλινική σημασία αυτών των αποτελεσμάτων απεικόνισης όσον αφορά στην πρωτοπαθή και στη δευτεροπαθή 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 θεραπευτική αγωγή άρχισε κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης μετά από την εισαγωγή σε νοσοκομείο και διήρκεσε για μια περίοδο 16 εβδομάδων. Η θεραπευτική αγωγή με ατορβαστατίνη 80 mg την ημέρα αύξησε το χρόνο εμφάνισης του συνδυασμένου πρωτεύοντος καταληκτικού 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 όπου απαιτείται η εισαγωγή σε νοσοκομείο, υποδεικνύοντας μια μείωση κινδύνου κατά 16% (p=0,048). Αυτό οφειλόταν κυρίως στη μείωση, κατά 26%, της επανεισαγωγής στο νοσοκομείο για στηθάγχη με αντικειμενικά δεδομένα ισχαιμίας του μυοκαρδίου (p=0,018). Τα άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά 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 θανατηφόρο στεφανιαία νόσο,

αξιολογήθηκε στην τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη “Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm” (ASCOT-LLA). Οι ασθενείς ήταν υπέρτατικοί, ηλικίας 40–79 ετών, χωρίς προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θεραπεία για στηθάγχη και με επίπεδα ολικής χοληστερόλης $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον τρεις από τους προκαθορισμένους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου: ανδρικό φύλο, ηλικία ≥ 55 ετών, κάπνισμα, διαβήτης, ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε συγγενή πρώτου βαθμού, ολική χοληστερόλη/HDL-χοληστερόλη > 6 , περιφερική αγγειακή νόσος, υπέρτροφια της αριστερής κοιλίας, προηγούμενο ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ειδική ηλεκτροκαρδιογραφική ανωμαλία, πρωτεϊνουρία/λευκωματινουρία. Από τους ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, δεν είχαν εκτιμηθεί όλοι ως υψηλού κινδύνου για εμφάνιση πρώτου καρδιαγγειακού συμβάματος.

Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με αντιυπερτασική αγωγή (θεραπευτικό σχήμα βασιζόμενο είτε στην αμλοδιπίνη ή 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 την απόλυτη μείωση του κινδύνου ήταν η ακόλουθη:

Σύμβαμα	Σχετική Μείωση Κινδύνου (%)	Αριθμός Συμβαμάτων (Ατορβαστατίνη έναντι Εικονικού Φαρμάκου)	Απόλυτη Μείωση Κινδύνου ¹ (%)	Τιμή p
Θανατηφόρος στεφανιαία νόσος και μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου	36%	100 έναντι 154	1,1%	0,0005
Σύνολο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και διαδικασίες επαναγγείωσης	20%	389 έναντι 483	1,9%	0,0008
Σύνολο στεφανιαίων συμβαμάτων	29%	178 έναντι 247	1,4%	0,0006

¹Με βάση τη διαφορά των πρωτογενών συχνοτήτων εμφάνισης των συμβαμάτων που παρουσιάζονται σε μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 3,3 ετών.

Η ολική θνησιμότητα και η θνησιμότητα καρδιαγγειακής αιτιολογίας δε μειώθηκαν σημαντικά (185 έναντι 212 συμβαμάτων, p= 0,17 και 74 έναντι 82 περιστατικών, p= 0,51). Στις αναλύσεις των υποομάδων ανάλογα με το φύλο (81% άνδρες, 19% γυναίκες), η ευεργετική επίδραση της ατορβαστατίνης φάνηκε για τους άνδρες αλλά δεν μπόρεσε να τεκμηριωθεί για τις γυναίκες, πιθανόν λόγω της μικρής συχνότητας συμβαμάτων στην υποομάδα των γυναικών. Η ολική και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα αριθμητικά ήταν 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 καταληκτικό σημείο (θανατηφόρος στεφανιαία νόσος και μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου) μειώθηκε σημαντικά από την

ατορβαστατίνη στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά αμλοδιπίνη [λόγος κινδύνου (HR 0,47 (0,32–0,69), $p=0,00008$], αλλά όχι σε εκείνους που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με ατενολόλη [HR 0,83 (0,59–1,17), $p= 0,287$].

Η επίδραση της ατορβαστατίνης στη θανατηφόρα και τη μη θανατηφόρα καρδιαγγειακή νόσο εκτιμήθηκε επίσης σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, CARDS), σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, ηλικίας 40–75 ετών, χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και με επίπεδα LDL-χοληστερόλης $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) και τριγλυκερίδια $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: Υπέρταση, κάπνισμα επί του παρόντος, αμφιβληστροειδοπάθεια, μικρολευκωματινουρία ή μακρολευκωματινουρία.

Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με είτε 10 mg ατορβαστατίνης 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 του σχετικού κινδύνου είναι η ακόλουθη:

Σύμβαμα	Σχετική Μείωση Κινδύνου (%)	Αριθμός Συμβαμάτων (Ατορβαστατίνη έναντι Εικονικού Φαρμάκου)	Απόλυτη Μείωση Κινδύνου ¹ (%)	Τιμή p
Μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (θανατηφόρο και μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, σιωπηλό έμφραγμα του μυοκαρδίου, θάνατος λόγω οξείας νόσου των στεφανιαίων, ασταθής στηθάγχη, CABG, PTCA, επαναγγείωση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)	37%	83 έναντι 127	3,2%	0,0010
Έμφραγμα μυοκαρδίου (θανατηφόρο και μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, σιωπηλό έμφραγμα μυοκαρδίου)	42%	38 έναντι 64	1,9%	0,0070
Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα)	48%	21 έναντι 39	1,3%	0,0163

¹Με βάση τη διαφορά των πρωτογενών συχνοτήτων εμφάνισης των συμβαμάτων που παρουσιάζονται σε μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 3,9 ετών.

CABG= Παρακαμπτήριο μόσχευμα στεφανιαίας αρτηρίας (coronary artery bypass graft), PTCA= Διαδερμική διαλυτική αγγειοπλαστική στεφανιαίων (percutaneous transluminal coronary angioplasty).

Δεν υπήρξαν στοιχεία που να υποστηρίζουν διαφορά στην επίδραση της θεραπευτικής

αγωγής, ανάλογα με το φύλο, την ηλικία ή τα αρχικά επίπεδα της LDL-χοληστερόλης των ασθενών. Παρατηρήθηκε ευνοϊκή τάση όσον αφορά στο ποσοστό της θνησιμότητας (82 θάνατοι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου συγκριτικά με τους 61 θανάτους στην ομάδα της ατορβαστατίνης, $p=0,0592$).

Υποτροπή Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου

Στη μελέτη Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) αξιολογήθηκε η επίδραση των 80 mg ατορβαστατίνης ημερησίως ή του εικονικού φαρμάκου στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε 4.731 ασθενείς που είχαν ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ) 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 αρχική τιμή LDL 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Η μέση τιμή της LDL-χοληστερόλης ήταν 73 mg/dl (1,9 mmol/l) κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής με ατορβαστατίνη και 129 mg/dl (3,3 mmol/l) κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής με εικονικό φάρμακο. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν τα 4,9 έτη.

Η ατορβαστατίνη 80 mg μείωσε τον κίνδυνο του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, που ήταν το θανατηφόρο και το μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κατά 15% (HR 0,85, 95% CI [95% διάστημα εμπιστοσύνης] 0,72–1,00, $p=0,05$ ή 0,84, 95% CI, 0,71–0,99, $p=0,03$ μετά από διόρθωση ως προς τις τιμές των παραγόντων στην αρχική επίσκεψη) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η θνησιμότητα από κάθε αίτιο ήταν 9,1% (216/2.365) για την ατορβαστατίνη έναντι 8,9% (211/2.366) για το εικονικό φάρμακο.

Σε μια post-hoc ανάλυση, η ατορβαστατίνη στη δόση των 80 mg μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (218/2.365, 9,2% έναντι 274/2.366, 11,6%, $p=0,01$) και αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (55/2.365, 2,3% έναντι 33/2.366, 1,4%, $p=0,02$) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

- 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).
- Ο κίνδυνος αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αυξήθηκε σε ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη με προηγούμενο βοθριωτό έμφρακτο (20/708 για την ατορβαστατίνη έναντι 4/701 για το εικονικό φάρμακο, HR 4,99, 95% CI 1,71–14,61), ενώ 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 καθαρός κίνδυνος για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο να είναι αυξημένος σε ασθενείς με προηγούμενο βοθριωτό έμφρακτο που λαμβάνουν 80 mg ατορβαστατίνη/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 βοθριωτό έμφρακτο.

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Ετερόζυγη Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία σε Παιδιατρικούς Ασθενείς, ηλικίας 6-17 ετών

Διεξήχθη μια ανοικτή μελέτη, διάρκειας 8 εβδομάδων, για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, της φαρμακοδυναμικής, καθώς και της ασφάλειας και της ανοχής της ατορβαστατίνης σε παιδιά και εφήβους με γενετικά επιβεβαιωμένη ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία και αρχική τιμή LDL-χοληστερόλης ≥ 4 mmol/l. Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 39 παιδιά και έφηβοι, ηλικίας από 6–17 ετών. Η ομάδα Α περιελάμβανε 15 παιδιά, ηλικίας από 6–12 ετών που ανήκαν στο στάδιο 1 κατά Tanner. Στην ομάδα Β περιλαμβάνονταν 24 παιδιά, ηλικίας 10–17 ετών που ανήκαν στο στάδιο ≥ 2 κατά Tanner.

Η αρχική δόση της ατορβαστατίνης ήταν 5 mg ημερησίως με μασώμενα δισκία στην ομάδα Α ενώ στην ομάδα Β ήταν υπό μορφή δισκίου των 10 mg την ημέρα. Επιτράπηκε να διπλασιαστεί η δόση της ατορβαστατίνης στην περίπτωση που κάποιο άτομο δεν είχε φθάσει στο επίπεδο-στόχο της LDL-χοληστερόλης, $< 3,35$ mmol/l κατά την 4η εβδομάδα και εφόσον η ατορβαστατίνη ήταν καλά ανεκτή.

Οι μέσες τιμές για την LDL-χοληστερόλη, την ολική χοληστερόλη, τη χοληστερόλη πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL-C) και την απολιποπρωτεΐνη Β μειώθηκαν κατά τη 2η εβδομάδα σε όλα τα άτομα. Στα άτομα, η δόση των οποίων διπλασιάστηκε, παρατηρήθηκαν επιπλέον μειώσεις ήδη κατά τις δύο εβδομάδες, σύμφωνα με την πρώτη εκτίμηση, μετά από αύξηση της δόσης. Η μέση εκατοστιαία μείωση στις παραμέτρους των λιπιδίων ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες, ανεξάρτητα από το αν τα άτομα παρέμειναν στην αρχική δόση τους ή διπλασιάστηκε η αρχική τους δόση. Κατά μέσον όρο, την 8η εβδομάδα η εκατοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή της LDL-χοληστερόλης και της ολικής χοληστερόλης ήταν περίπου 40% και 30%, αντίστοιχα, πάνω από το εύρος των εκθέσεων.

Σε μία δεύτερη μελέτη ανοικτού τύπου, μονού σκέλους, 271 άρρενα και θήλεα παιδιά με Ετερόζυγη Οικογενή Υπερχοληστερολαιμία ηλικίας 6-15 ετών συμπεριλήφθηκαν και έλαβαν αγωγή με ατορβαστατίνη για έως και τρία χρόνια. Για την ένταξη στη μελέτη απαιτούνται επιβεβαιωμένη Ετερόζυγη Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία και επίπεδο αναφοράς LDL-C ≥ 4 mmol/l (περίπου 152 mg/dl). Η μελέτη συμπεριέλαβε 139 παιδιά σε στάδιο εφηβικής ανάπτυξης 1 κατά Tanner (με γενικό εύρος ηλικίας 6-10 ετών). Η δοσολογία ατορβαστατίνης (άπαξ ημερησίως) ξεκίνησε με 5 mg (μασώμενο δισκίο) σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών. Παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω ξεκίνησαν με 10 mg ατορβαστατίνης (άπαξ ημερησίως). Όλα τα παιδιά μπορούσαν να τιτλοποιηθούν σε υψηλότερες δόσεις ώστε να επιτευχθεί στόχος LDL-C $< 3,35$ mmol/l. Η μέση σταθμισμένη δόση για παιδιά ηλικίας 6 έως 9 ετών ήταν 19,6 mg και η μέση σταθμισμένη δόση για παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω ήταν 23,9 mg.

Η μέση (+/- SD) τιμή επιπέδου αναφοράς LDL-C ήταν 6,12 (1,26) mmol/l η οποία ήταν περίπου 233 (48) mg/dl. Για τα τελικά αποτελέσματα βλ. τον παρακάτω πίνακα 3.

Τα δεδομένα δεν είχαν συναφή δράση με κάποια φαρμακευτική επίδραση σε οποιαδήποτε από τις παραμέτρους ανάπτυξης (δηλ. ύψος, βάρος ΔΜΣ, Tanner stage, εκτίμηση του Ερευνητή Συνολικής Ωρίμανσης και Ανάπτυξης) σε παιδιατρικά και εφηβικά άτομα με Ετερόζυγη Οικογενή Υπερχοληστερολαιμία που λαμβάνουν θεραπεία με ατορβαστατίνη κατά τη διάρκεια της 3ετούς μελέτης. Δεν υπήρχε εκτιμώμενη από τον Ερευνητή επίδραση του φαρμάκου παρατηρούμενη στο ύψος, το βάρος, τον ΔΜΣ ανά ηλικία, ή ανά φύλο ανά επίσκεψη.

Πίνακας 3 Επίδρασεις της Ατορβαστατίνης στη μείωση των επιπέδων των Λιπιδίων σε Ενήλικα Αγόρια και Κορίτσια με Ετερόζυγη Οικογενή Υπερχοληστερολαιμία (mmol/l)						
Χρονικό	N	TC (S.D.)	LDL-C	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Αpo B (S.D.)#

σημείο			(S.D.)			
Επίπεδο αναφοράς	271	7,86(1.30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0.47)	1,42(0,28)**
Μήνας 30	206	4,95(0.77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0.38)*	0,90(0,17)*
Μήνας 36/ET	240	5,12(0.86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0.41)	0,93(0,20)***

TC= ολική χοληστερόλη, LDL-C = χοληστερόλη-C χαμηλής πυκνότητας, HDL-C = χοληστερόλη-C υψηλής πυκνότητας, TG = τριγλυκερίδια, Apo B = Απολιποπρωτεΐνη Β, Ο “Μήνας 36/ET” περιλαμβάνει τα δεδομένα από την τελική επίσκεψη για άτομα που έληξε η συμμετοχή τους πριν από το προγραμματισμένο χρονικό σημείο των 36 μηνών, καθώς και πλήρη δεδομένα 36 μηνών για άτομα που συμπλήρωσαν τη συμμετοχή των 36 μηνών, “*”= Ο Μήνας 30 N για αυτήν την παράμετρο ήταν 207, “***”= Το Επίπεδο αναφοράς N για αυτήν την παράμετρο ήταν 270, “****” = Ο Μήνας 36/ET N για αυτήν την παράμετρο ήταν 243, “#”=g/l για Apo B.

Ετερόζυγη Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία σε Παιδιατρικούς Ασθενείς, ηλικίας 10-17 ετών

Σε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που ακολουθήθηκε από μια ανοικτή φάση, 187 αγόρια και κορίτσια μετά από την έναρξη της έμμηνου κύκλου, ηλικίας 10–17 ετών (μέση ηλικία 14,1 έτη) με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία ή σοβαρή υπερχοληστερολαιμία τυχαιοποιήθηκαν σε ατορβαστατίνη (n=140) ή εικονικό φάρμακο (n=47) για 26 εβδομάδες και στη συνέχεια έλαβαν όλα ατορβαστατίνη για 26 εβδομάδες. Η δοσολογία της ατορβαστατίνης (εφάπαξ ημερησίως) ήταν 10 mg για τις πρώτες 4 εβδομάδες και κατόπιν τιτλοποιήθηκε σε 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 στο πλάσμα κατά τη διάρκεια των 26 εβδομάδων της διπλά-τυφλής φάσης. Η μέση τιμή της LDL-χοληστερόλης που επιτεύχθηκε ήταν 3,38 mmol/l (εύρος: 1,81–6,26 mmol/l) στην ομάδα της ατορβαστατίνης σε σύγκριση με τα 5,91 mmol/l (εύρος: 3,93–9,96 mmol/l) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια των 26 εβδομάδων της διπλά-τυφλής φάσης.

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

Μια μελέτη παρηγορητικής χρήσης σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία (περιλαμβανομένης της ομόζυγης υπερχοληστερολαιμίας), η οποία περιλάμβανε 46 παιδιατρικούς ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με ατορβαστατίνη, τιτλοποιήθηκαν σύμφωνα με την ανταπόκριση (μερικά άτομα έλαβαν 80 mg ατορβαστατίνης την ημέρα). Η μελέτη διήρκεσε 3 χρόνια: Η LDL-χοληστερόλη μειώθηκε κατά 36%.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα από τη θεραπεία με ατορβαστατίνη κατά την παιδική ηλικία δεν έχει τεκμηριωθεί όσον αφορά στη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας στην ενήλικη ζωή.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την ατορβαστατίνη σε παιδιά ηλικίας 0 έως < 6 ετών για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ετερόζυγης υπερχοληστερολαιμίας και σε παιδιά ηλικίας 0 έως < 18 ετών για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ομόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, της συνδυασμένης (μικτής) υπερχοληστερολαιμίας, της πρωτοπαθούς υπερχοληστερολαιμίας και της πρόληψης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με 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 αυξάνει ανάλογα με τη δόση της ατορβαστατίνης. Μετά την από του στόματος χορήγηση, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία της ατορβαστατίνης έχουν βιοδιαθεσιμότητα 95–99% συγκρινόμενα με το πόσιμο διάλυμα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ατορβαστατίνης είναι περίπου 12%, και η συστηματική διαθεσιμότητα της ανασταλτικής δράσης της HMG-CoA αναγωγάσης είναι 30% περίπου. Η χαμηλή συστηματική διαθεσιμότητά της αποδίδεται στην προσυστηματική κάθαρση στο γαστρεντερικό βλεννογόνο ή/και στον ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διόδου.

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 σε ορθο- και παραϋδροξυλιωμένα παράγωγα και σε διάφορα προϊόντα β-οξειδωσης. Εκτός των άλλων οδών, τα συγκεκριμένα προϊόντα μεταβολίζονται επιπλέον μέσω γλυκουρονιδίωσης. *In vitro*, η αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης από τους ορθο- και τους παραϋδροξυλιωμένους μεταβολίτες είναι ισοδύναμη με εκείνη της ατορβαστατίνης. Περίπου το 70% της κυκλοφορούσας ανασταλτικής δράσης στην HMG-CoA αναγωγή αποδίδεται στους ενεργούς μεταβολίτες.

Αποβολή

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 αποβολής της ατορβαστατίνης από το πλάσμα σε ανθρώπους είναι περίπου 14 ώρες. Ο χρόνος ημιζωής της ανασταλτικής δράσης στην HMG-CoA αναγωγή είναι περίπου 20–30 ώρες λόγω της συμβολής των δραστικών μεταβολιτών.

Η ατορβαστατίνη αποτελεί υπόστρωμα για τους ηπατικούς μεταφορείς, το πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) και τον μεταφορέα 1B3 (OATP1B3). Οι μεταβολίτες της ατορβαστατίνης αποτελούν υποστρώματα του OATP1B1. Η ατορβαστατίνη αναγνωρίζεται επίσης ως υπόστρωμα των μεταφορέων εκροής της πολυανθεκτικής πρωτεΐνης 1 (MDR1) και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP), που μπορεί να περιορίσουν την εντερική απορρόφηση και την κάθαρση της ατορβαστατίνης μέσω της χολής.

Ειδικοί πληθυσμοίΗλικιωμένοι

Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι υψηλότερες σε υγιή ηλικιωμένα άτομα απ' ό,τι σε νεαρούς ενήλικες, ενώ οι επιδράσεις της στα λιπίδια είναι συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρούνται σε πληθυσμούς νεότερων ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια ανοικτή μελέτη, διάρκειας 8 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6–17 ετών) σταδίου 1 κατά Tanner (n=15) και σταδίου ≥ 2 κατά Tanner (n=24) με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία και αρχική τιμή LDL-χοληστερόλης που ανερχόταν σε ≥ 4 mmol/l έλαβαν 5 ή 10 mg μασώμενα δισκία, ή 10 ή 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ατορβαστατίνης μία φορά την ημέρα, αντίστοιχα. Το σωματικό βάρος ήταν η μόνη σημαντική μεταβλητή στον πληθυσμό του μοντέλου φαρμακοκινητικής της ατορβαστατίνης.

Η εμφανής κάθαρση της ατορβαστατίνης χορηγούμενης από το στόμα σε παιδιατρικούς ασθενείς φαίνεται ότι είναι ίδια με εκείνη των ενηλίκων όταν ανάγεται αλλομετρικά στην κλίμακα σωματικού βάρους. Σταθερές μειώσεις της LDL-χοληστερόλης και της ολικής χοληστερόλης παρατηρήθηκαν σε όλο το εύρος εκθέσεων στην ατορβαστατίνη και στην ο-υδροξυατορβαστατίνη.

Φύλο:

Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στις γυναίκες διαφέρουν (Γυναίκες: 20% υψηλότερη η C_{max} και 10% περίπου χαμηλότερη η AUC) από εκείνες των ανδρών. Οι εν λόγω διαφορές δεν είχαν κλινική σημασία, και, συνεπώς, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην επίδραση στα λιπίδια μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική νόσος δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος ή την επίδραση της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στα λιπίδια.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με χρόνια αλκοολική ηπατική νόσο (στάδιο B κατά Child-Pugh), οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά (16 φορές περίπου η C_{max} και περίπου 11 φορές η AUC).

Πολυμορφισμός SLCO1B1

Η ηπατική πρόσληψη όλων των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης, περιλαμβανομένης της ατορβαστατίνης, εμπλέκει το μεταφορέα OATP1B1. Σε ασθενείς με πολυμορφισμό SLCO1B1, υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στην ατορβαστατίνη, που ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ραβδομύλωσης (βλ. παράγραφο 4.4). Ο πολυμορφισμός του γονιδίου που κωδικοποιεί το OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) σχετίζεται με 2,4 φορές υψηλότερη έκθεση (AUC) στην ατορβαστατίνη σε σύγκριση με άτομα χωρίς παραλλαγή αυτού του γονότυπου (c.521TT). Σε αυτούς τους ασθενείς είναι επίσης δυνατή μια γενετικά καθορισμένη έκπτωση της ηπατικής πρόσληψης της ατορβαστατίνης. Οι πιθανές συνέπειες αναφορικά με την αποτελεσματικότητα είναι άγνωστες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε μεταλλαξιγόνο και κλαστογόνο δυναμικό σε 4 δοκιμασίες *in vitro* και σε 1 ανάλυση *in vivo*. Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε καρκινογόνο δράση σε αρουραίους, αλλά υψηλές δόσεις σε ποντικούς (δηλαδή 6-11 φορές της $AUC_{0-24\text{ώρες}}$ που επιτυγχάνεται στον άνθρωπο με την υψηλότερη συνιστώμενη δόση) έδειξαν ηπατοκυτταρικά αδενώματα στα άρρενα και ηπατοκυτταρικά καρκινώματα στα θήλεα ζώα.

Υπάρχουν στοιχεία από μελέτες σε πειραματόζωα ότι η χορήγηση των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης ενδέχεται να επηρεάσει την ανάπτυξη του εμβρύου. Σε αρουραίους, κουνέλια και σκύλους η ατορβαστατίνη δεν είχε κάποια επίδραση στη γονιμότητα και δεν ήταν τερατογόνος, ωστόσο, σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα παρατηρήθηκε εμβρυϊκή τοξικότητα σε αρουραίους και κουνέλια. Σε αρουραίους παρατηρήθηκε καθυστέρηση της ανάπτυξης των απογόνων ενώ μετά από έκθεση των μητέρων των ζώων σε υψηλές δόσεις ατορβαστατίνης μειώθηκε η μεταγεννητική επιβίωση. Στους αρουραίους, υπάρχουν ενδείξεις για μεταφορά διαμέσου του πλακούντα. Στους αρουραίους, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα είναι ίδιες με εκείνες στο γάλα. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η ατορβαστατίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας

Ασβέστιο ανθρακικό
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E 460)
Λακτόζη μονοϋδρική
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης
Προβιδόνη K12
Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές, άνυδρο
Μαγνήσιο στεατικό (E 572)

Επικάλυψη

Υπρομελλόζη (E 464)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)
Τάλκης
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E 172)
Λακτόζη μονοϋδρική

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη από OPA/Αλουμίνιο/PVC// Αλουμίνιο

Μεγέθη συσκευασίας:

10 mg: 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ή 200 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

20 mg: 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ή 200 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

40 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ή 200 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

80 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ή 200 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμιά ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Τσεχική Δημοκρατία

Τηλ: +30 211 198 7510,

e-mail: PV-Greece@zentiva.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10 mg: 28554/20-12-2018
20 mg: 18929/20-12-2018
40 mg: 28552/20-12-2018
80 mg: 131326/21-12-2018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Φεβρουαρίου 2016
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ