

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Atorvastatin/Velka 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Atorvastatin/Velka 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Atorvastatin/Velka 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

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

### Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε Atorvastatin/Velka 10 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 32,805 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Κάθε Atorvastatin/Velka 20 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 65,610 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Κάθε Atorvastatin/Velka 40 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 131,220 mg λακτόζη μονοϋδρική.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκά, με διάμετρο 8,0 mm, με στρογγυλό σχήμα αμφίκυρτο με μία χαραγή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Λευκά, με διαστάσεις 7x10 mm, με επίμηκες σχήμα αμφίκυρτο με άνω και κάτω χαραγή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Λευκά, με διαστάσεις 8x17 mm, με επίμηκες σχήμα αμφίκυρτο με άνω και κάτω χαραγή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Η εγκοπή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση του δισκίου και την κατάποσή του και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Υπερχοληστερολαιμία

Το Atorvastatin/Velka ενδείκνυται ως συμπλήρωμα της διαίτας για τη μείωση των αυξημένων επιπέδων της ολικής χοληστερόλης (ολική-C), της LDL-χοληστερόλης (LDL-C), της απολιποπρωτεΐνης Β και των τριγλυκεριδίων σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, συμπεριλαμβανομένης της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας και της συνδυασμένης (μεικτής) υπερλιπιδαιμίας (τύπος Πα και ΙΙβ κατά Fredrickson), όταν η διαίτα και τα άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα δεν επαρκούν.

Το Atorvastatin/Velka ενδείκνυται επίσης για τη μείωση της ολικής-C και της LDL-C σε ενήλικες 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 επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς για τους οποίους εκτιμάται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης πρώτου καρδιαγγειακού επεισοδίου (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 Atorvastatin/Velka θα πρέπει να ακολουθήσει μια σταθερή διαίτα μείωσης της χοληστερόλης, την οποία και θα συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας του με το Atorvastatin/Velka.

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

Η συνήθης αρχική δόση είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Ρύθμιση 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 Atorvastatin/Velka άπαξ ημερησίως. Τα αποτελέσματα της θεραπείας φαίνονται σε 2 εβδομάδες, ενώ η μέγιστη θεραπευτική ανταπόκριση συνήθως επιτυγχάνεται σε 4 εβδομάδες, διατηρείται δε κατά τη χρόνια θεραπεία.

#### *Ετερόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία*

Οι ασθενείς πρέπει να ξεκινούν με 10 mg Atorvastatin/Velka ημερησίως. Οι δόσεις να εξατομικεύονται και να προσαρμόζονται κάθε 4 εβδομάδες έως 40 mg ημερησίως. Στη συνέχεια, ή η δοσολογία αυξάνεται στη μέγιστη τιμή των 80 mg ημερησίως ή χορηγούνται 40 mg ατορβαστατίνης μία φορά την ημέρα, σε συνδυασμό με κάποιον συμπλοκοποιητή χολικών οξέων.

#### *Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία*

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

Η δόση της ατορβαστατίνης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι 10 έως 80 mg ημερησίως (βλ. 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 της (LDL-) χοληστερόλης που προβλέπονται από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το Atorvastatin/Velka θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Το Atorvastatin/Velka αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.3).

### *Συγχορήγηση με άλλα φάρμακα*

Σε ασθενείς που λαμβάνουν τους αντιιικούς παράγοντες κατά της ηπατίτιδας C ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη ή λετερμοβίρη για προφύλαξη έναντι λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό ταυτόχρονα με την ατορβαστατίνη, η δόση της ατορβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg/ημέρα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η χρήση ατορβαστατίνης δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν λετερμοβίρη συγχορηγούμενη με κυκλοσπορίνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

### *Ηλικιωμένοι*

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.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

#### 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 με Ετερόζυγο Οικογενή Υπερχοληστερολαιμία, ηλικίας 10 ετών και άνω, η συνιστώμενη αρχική δόση ατορβαστατίνης είναι 10 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.1). Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 80 mg ημερησίως, σύμφωνα με την ανταπόκριση και την ανεκτικότητα. Οι δόσεις θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με το συνιστώμενο στόχο της θεραπείας. Προσαρμογές θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε μεσοδιαστήματα των 4 εβδομάδων ή μεγαλύτερα. Η τιτλοποίηση της δόσης σε 80 mg ημερησίως υποστηρίζεται από δεδομένα μελετών σε ενήλικες και από περιορισμένα κλινικά δεδομένα μελετών σε παιδιά με Ετερόζυγο Οικογενή Υπερχοληστερολαιμία (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας διαθέσιμα, σε παιδιά με Ετερόζυγο Οικογενή Υπερχοληστερολαιμία ηλικίας 6 έως 10 ετών, που προέρχονται από μελέτες ανοικτής επισήμανσης. Η ατορβαστατίνη δεν ενδείκνυται για θεραπεία ασθενών ηλικίας κάτω των 10 ετών. Τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί σύσταση για τη δοσολογία.

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

## Τρόπος χορήγησης

Το Atorvastatin/Velka είναι για από του στόματος χορήγηση. Κάθε ημερήσια δόση ατορβαστατίνης πρέπει να χορηγείται εφάπαξ και μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τροφή.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το Atorvastatin/Velka 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 3πλάσιο των ανώτατων φυσιολογικών ορίων
- κατά τη διάρκεια της κύησης, κατά τη διάρκεια του θηλασμού και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.6)
- που έλαβαν θεραπεία με τα αντιικά κατά της ηπατίτιδας Cγκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Επιδράσεις 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 (ULN) επιμένει, συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης του Atorvastatin/Velka (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Atorvastatin/Velka 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 (CHD) που είχαν υποστεί πρόσφατα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό 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 κινδύνου 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 (βλ. 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 ραβδομύωση, 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.

Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM), κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά τη θεραπεία με ορισμένες στατίνες. Η IMNM χαρακτηρίζεται κλινικά από εμμένουσα αδυναμία των εγγύς μυών και από αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατινίνης στον ορό, τα οποία επιμένουν παρά τη διακοπή της αγωγής με στατίνες.

#### *Πριν την έναρξη της θεραπείας*

Η ατορβαστατίνη πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθετικούς παράγοντες για εμφάνιση ραβδομύωσης. Στις καταστάσεις που ακολουθούν πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα CK πριν την έναρξη της θεραπείας με στατίνες:

- Νεφρική δυσλειτουργία
- Υποθυρεοειδισμός
- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικής μυϊκής διαταραχής
- Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με στατίνη ή φιμπράτη
- Προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου και/ή όταν καταναλώνονται μεγάλες ποσότητες οινοπνεύματος
- Σε ηλικιωμένους (ηλικίας > 70 ετών), η αναγκαιότητα μιας τέτοιας μέτρησης πρέπει να εξετάζεται με βάση την ύπαρξη άλλων παραγόντων που προδιαθέτουν για ραβδομύωση.
- Περιπτώσεις όπου μπορεί να αυξηθούν τα επίπεδα στο πλάσμα του αίματος, όπως αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5) και ειδικές πληθυσμιακές ομάδες συμπεριλαμβανομένων γενετικών υποπληθυσμών (βλ. 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*

- Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως μυϊκούς πόνους, κράμπες ή αδυναμία, ιδιαίτερα εάν συνοδεύονται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό.
- Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, ενώ ένας ασθενής βρίσκεται υπό θεραπεία με ατορβαστατίνη, πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της CK. Εάν διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα είναι σημαντικώς αυξημένα (> 5 φορές τα ULN), η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει.
- Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινές διαταραχές, ακόμα και αν τα επίπεδα CK είναι αυξημένα σε  $\leq 5 \times \text{ULN}$ , πρέπει να εκτιμάται η ανάγκη διακοπής της θεραπείας.

- Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CK επανέλθουν στο φυσιολογικό, τότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της ατορβαστατίνης ή η χορήγηση μιας άλλης στατίνης στη χαμηλότερη δόση και υπό στενό έλεγχο.
- Η ατορβαστατίνη πρέπει να διακοπεί εάν σημειωθούν κλινικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της CK (> 10 φορές τα ULN) ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρχει υπόνοια ραβδομύωσης.

#### Ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ο κίνδυνος ραβδομύωσης είναι αυξημένος όταν η ατορβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξάνουν τη συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα, όπως ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 ή πρωτεΐνες μεταφοράς (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, δελαβιρδίνη, σιτριπεντόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, λετερμοβίρη και αναστολείς πρωτεασών HIV, συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης, της λοπιναβίρης, της αταζαναβίρης, της ινδιναβίρης, της δαρουναβίρης, της τιπραναβίρης/ριτοναβίρης, κ.λπ.). Ο κίνδυνος μυοπάθειας μπορεί επίσης να είναι αυξημένος με την ταυτόχρονη χρήση γεμφιβροζίλης και άλλων παραγώγων του ινικού οξέος, αντικυκλών για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C (HCV) (π.χ. μπόσεπρεβίρης, τελαπρεβίρης, ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης, λεντιπασβίρης/σοφουσμπουβίρης), ερυθρομυκίνης, νιασίνης ή εξετιμίμπης. Εάν είναι δυνατόν, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών θεραπειών (που δεν προκαλούν αλληλεπίδραση) 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 (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ατορβαστατίνη δεν πρέπει να συγχορηγείται με συστηματικά σκευάσματα φουσιδικού οξέος ή εντός 7 ημερών από την ημέρα διακοπής της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς στους οποίους η χρήση συστηματικού φουσιδικού οξέος θεωρείται απαραίτητη, η θεραπεία με στατίνη θα πρέπει να διακόπτεται για ολόκληρη την περίοδο θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ραβδομύωσης (περιλαμβανομένων και ορισμένων θανάτων) σε ασθενείς που λάμβαναν φουσιδικό οξύ και στατίνες σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 4.5). Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται ώστε να αναζητήσει αμέσως ιατρική συμβουλή εάν εκδηλώσει οποιαδήποτε συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, πόνου ή ευαισθησίας.

Η θεραπεία με στατίνη μπορεί να ξαναξεκινήσει επτά ημέρες μετά την τελευταία δόση του φουσιδικού οξέος.

Σε εξαιρετικές περιστάσεις, όπου απαιτείται παρατεταμένη χορήγηση συστηματικού φουσιδικού οξέος, π.χ. για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη συγχορήγησης του Atorvastatin/Velka με φουσιδικό οξύ θα πρέπει να εξετάζεται μόνο κατά περίπτωση και υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη και την σεξουαλική ωρίμανση σε μια μελέτη, διάρκειας 3 ετών, που βασιζόταν στην αξιολόγηση της συνολικής

ωρίμανσης και ανάπτυξης, την αξιολόγηση του σταδίου Tanner και την μέτρηση του ύψους και του βάρους (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Διάμεση πνευμονοπάθεια

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας με μερικές στατίνες, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία (βλ. 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.

#### Σακχαρώδης Διαβήτης

Ορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι στατίνες, ως κατηγορία φαρμάκων, αυξάνουν τη γλυκόζη του αίματος και σε ορισμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου εμφάνιση διαβήτη στο μέλλον, μπορεί να προκαλέσουν υπεργλυκαιμία τέτοιου βαθμού όπου η τυπική διαβητική αγωγή είναι κατάλληλη. Αυτός ο κίνδυνος, ωστόσο, αντισταθμίζεται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου με στατίνες και ως εκ τούτου δεν θα πρέπει να είναι λόγος για τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες. Ασθενείς σε κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5,6 - 6,9 mmol/L ή 100 – 125 mg/dl, BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) θα πρέπει να παρακολουθούνται τόσο κλινικά όσο και βιοχημικά σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

#### Εκδοχα

Το Atorvastatin/Velva περιέχει λακτόζη. 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 συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στην ατορβαστατίνη

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) και αποτελεί υπόστρωμα για τους ηπατικούς μεταφορείς, το πολυπεπίδιο 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 πρωτεϊνών μεταφοράς μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να είναι αυξημένος κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τη δυνατότητα επαγωγής μυοπάθειας, όπως τα παράγωγα ινικού οξέος και η εξετιμίμπη (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

#### *Αναστολείς του CYP3A4*

Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 έχει καταδειχθεί ότι οδηγούν σε σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης (βλ. Πίνακα 1 και ειδικές πληροφορίες παρακάτω). Η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, δελαβιρδίνη, σιτριπεντόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη,



ποσακοναζόλη, ορισμένα αντιικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HCV (π.χ. ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη) και αναστολείς πρωτεασών HIV, συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης, της λοπιναβίρης, της αταζαναβίρης, της ινδιναβίρης, της δαρουναβίρης, κ.λπ.) θα πρέπει να αποφεύγεται, εάν είναι δυνατό. Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με την 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).

Μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη και φλουκοναζόλη) μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα συγκέντρωσης της ατορβαστατίνης στο πλάσμα του αίματος (βλ. 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 αμιωδαρόνης ή της βεραπαμίλης στην ατορβαστατίνη. Είναι γνωστό ότι η αμιωδαρόνη και η βεραπαμίλη αναστέλλουν τη δράση 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 του διακομιστή ηπατοκυτταρικής πρόσληψης 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 μεταφορέων*

Οι αναστολείς των πρωτεϊνών μεταφοράς μπορεί να αυξήσουν τη συστηματική έκθεση της ατορβαστατίνης. Η κυκλοσπορίνη και η λετερομοβίρη είναι αμφότεροι αναστολείς των μεταφορέων που εμπλέκονται στην απόθεση της ατορβαστατίνης, δηλ. OATP1B1/1B3, P-gp και BCRP που οδηγεί σε αυξημένη συστηματική έκθεση της ατορβαστατίνης (βλ. Πίνακα 1). Η επίδραση της αναστολής των μεταφορέων ηπατικής πρόσληψης στην έκθεση της ατορβαστατίνης στα ηπατοκύτταρα είναι άγνωστη. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται μείωση της δόσης και κλινική παρακολούθηση ως προς την αποτελεσματικότητα (βλ. Πίνακα 1).

Η χρήση ατορβαστατίνης δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν λετερομοβίρη συγχορηγούμενη με κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *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 κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Εξετιμίμπη*

Η χρήση εξετιμίμπης μόνης της συσχετίζεται 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 Atorvastatin/Velka χορηγήθηκε και κολεστιπόλη, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (αναλογία της συγκέντρωσης ατορβαστατίνης: 0,74). Ωστόσο, όταν το Atorvastatin/Velka και η κολεστιπόλη συγχωρηγούνταν, η επίδρασή τους στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι όταν κάθε φαρμακευτικό προϊόν χορηγούνταν ξεχωριστά.

#### *Φουσιδικό οξύ*

Ο κίνδυνος μυοπάθειας, περιλαμβανομένης και της ραβδομύωσης, ενδέχεται να αυξηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση συστημικού φουσιδικού οξέος με στατίνες. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε βασίζεται στη φαρμακοδυναμική ή την φαρμακοκινητική ή και στα δύο) είναι ακόμα άγνωστος. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ραβδομύωσης (περιλαμβανομένων και ορισμένων θανάτων) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτό το συνδυασμό.

Εάν η αγωγή με συστημικό φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, η θεραπεία με ατορβαστατίνη θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια θεραπείας με φουσιδικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Κολχικίνη*

Παρόλο που δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με ατορβαστατίνη και κολχικίνη, έχουν αναφερθεί περιστατικά μυοπάθειας κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης και κολχικίνης και, ως εκ τούτου, συνιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση ατορβαστατίνης με κολχικίνη.

#### Επίδραση της ατορβαστατίνης σε συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

##### *Διγοξίνη*

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

##### *Από του στόματος αντισυλληπτικά*

Η συγχωρήγηση Atorvastatin/Velka 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.

#### 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.

#### Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

#### **Πίνακας 1: Επίδραση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης**

| Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν και δοσολογικό σχήμα                           | Ατορβαστατίνη                         |                            |   |
|---|---------------------------------------|----------------------------|---|
|   | Δόση (mg)                             | Λόγος AUC <sup>&amp;</sup> | Κλινική σύσταση <sup>#</sup>  |
| Γκλεκαπρεβίρη 400 mg μία φορά ημερησίως (OD)/Πιμπρεντασβίρη 120 mg (OD), 7 ημέρες | 10 mg OD για 7 ημέρες                 | 8,3                        | Αντενδείκνυται η συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν γκλεκαπρεβίρη ή πιμπρεντασβίρη (βλ. παράγραφο 4.3).  |
| Τιπραναβίρη 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                        | Στις περιπτώσεις όπου συγχορήγηση ατορβαστατίνης είναι απαραίτητη, η δόση της δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.   |
| Τελαπρεβίρη 750 mg ανά 8 ώρες, 10 ημέρες  | 20 mg, SD                             | 7,9                        |   |
| Κυκλοσπορίνη 5,2 mg/kg/ημέρα, σταθερή δόση  | 10 mg OD για 28 ημέρες                | 8,7                        |   |
| Λοπιναβίρη 400 mg BID/ Ριτοναβίρη 100 mg BID, 14 ημέρες                           | 20 mg OD για 4 ημέρες                 | 5,9                        | Στις περιπτώσεις όπου συγχορήγηση ατορβαστατίνης είναι απαραίτητη, συνιστάται χαμηλότερη δόση συντήρησης της ατορβαστατίνης. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση των ασθενών των οποίων η δόση της ατορβαστατίνης υπερβαίνει τα 20 mg. |
| Κλαριθρομυκίνη 500 mg BID, 9 ημέρες   | 80 mg OD για 8 ημέρες                 | 4,5                        |   |

|   |                        |      |   |
|---|------------------------|------|---|
| Σακουϊναβίρη 400 mg BID / Ριτοναβίρη (300 mg BID από τις ημέρες 5-7, αύξηση στα 400 mg BID την ημέρα 8), ημέρες 4-18, 30 λεπτά μετά την λήψη της δόσης της ατορβαστατίνης | 40 mg OD για 4 ημέρες  | 3,9  | Στις περιπτώσεις όπου συγχορήγηση ατορβαστατίνης είναι απαραίτητη, συνιστάται χαμηλότερη δόση συντήρησης της ατορβαστατίνης.  |
| Δαρουναβίρη 300 mg BID/ Ριτοναβίρη 100 mg BID, 9 ημέρες   | 10 mg OD για 4 ημέρες  | 3,4  | Συνιστάται κλινική παρακολούθηση των ασθενών των οποίων η δόση της ατορβαστατίνης υπερβαίνει τα 40 mg.  |
| Ιτρακοναζόλη 200 mg OD, 4 ημέρες  | 40 mg SD               | 3,3  |   |
| Φοσαμπρεναβίρη 700 mg BID/ Ριτοναβίρη 100 mg BID, 14 ημέρες   | 10 mg OD για 4 ημέρες  | 2,5  |   |
| Φοσαμπρεναβίρη 1400 mg BID, 14 ημέρες   | 10 mg OD για 4 ημέρες  | 2,3  |   |
| Ελμπασβίρη 50 mg OD/Γκραζοπρεβίρη 200 mg OD, 13 ημέρες  | 10 mg SD               | 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. |
| Λετερμοβίρη 480 mg OD, 10 ημέρες  | 20 mg SD               | 3,29 | Η δόση της ατορβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει την ημερήσια δόση των 20 mg κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με προϊόντα που περιέχουν λετερμοβίρη.                |
| Νελφίναβίρη 1250 mg BID, 14 ημέρες  | 10 mg OD για 28 ημέρες | 1,74 | Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.   |
| Χυμός Γκρέιπφρουτ, 240 mL OD*   | 40 mg, SD              | 1,37 | Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων χυμού γκρέιπφρουτ και ατορβαστατίνης.  |
| Διλτιαζέμη 240 mg OD, 28 ημέρες   | 40 mg, SD              | 1,51 | Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση στους ασθενείς, κατόπιν έναρξης ή προσαρμογής της δόσης της διλτιαζέμης  |
| Ερυθρομυκίνη 500 mg QID, 7 ημέρες   | 10 mg, SD              | 1,33 | Συνιστάται η χαμηλότερη μέγιστη δόση και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.   |
| Αμλοδιπίνη 10 mg, μονή δόση   | 80 mg, SD              | 1,18 | Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.   |

|  |                          |        |  |
|--|--------------------------|--------|--|
| Σιμετιδίνη 300 mg QID, 2 εβδομάδες   | 10 mg OD για 2 εβδομάδες | 1,00   | Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.  |
| Κολεστιπόλη 10 g BID, 24 εβδομάδες   | 40 mg OD για 8 εβδομάδες | 0,74** | Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.  |
| Αντιόξινο εναιώρημα υδροξειδίων μαγνησίου και αργιλίου, 30 mL QID, 17 ημέρες | 10 mg OD για 15 ημέρες   | 0,66   | Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.  |
| Εφαβιρένζη 600 mg OD, 14 ημέρες  | 10 mg για 3 ημέρες       | 0,59   | Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.  |
| Ριφαμπικίνη 600 mg OD, 7 ημέρες (συγχορηγούμενη)                             | 40 mg SD                 | 1,12   | 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                 | 0,20   |  |
| Γεμφιβροζίλη 600 mg BID, 7 ημέρες  | 40 mg SD                 | 1,35   | Συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.  |
| Φαινοφιβράτη 160 mg OD, 7 ημέρες   | 40 mg SD                 | 1,03   | Συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.  |
| Μποσεπρεβίρη 800 mg TID, 7 ημέρες  | 40 mg SD                 | 2,3    | Συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών. Η δόση της ατορβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει μία ημερήσια δόση των 20 mg κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με μποσεπρεβίρη. |

& Αντιπροσωπεύει την αναλογία των θεραπειών (συγχορηγούμενο φάρμακο και ατορβαστατίνη έναντι ατορβαστατίνης μόνο).

# Βλ. 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 γκρέιπφρουτ είχε επίσης ως αποτέλεσμα μείωση της AUC του ενεργού ορθοϋδρόξυ-μεταβολίτη κατά 20,4%. Μεγάλες ποσότητες χυμού γκρέιπφρουτ (περισσότερο από 1,2 l για 5 ημέρες) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 2,5 φορές και την AUC των δραστικών αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής (ατορβαστατίνη και μεταβολίτες) 1,3 φορές.

\*\* Αναλογία βασισμένη σε ένα μόνο δείγμα που ελήφθη 8-16 ώρες μετά τη λήψη της δόσης.

OD = μια φορά ημερησίως, SD = μονή δόση, BID = δύο φορές ημερησίως, TID = τρεις 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)   | Αναλογία της AUC <sup>&amp;</sup> | Κλινική Σύσταση  |
| 80 mg OD για 10 ημέρες             | Διγοξίνη 0,25 mg OD, 20 ημέρες   | 1,15                              | Ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα. |
| 40 mg OD για 22 ημέρες             | Από του στόματος αντισυλληπτικά OD, 2 μήνες<br>- νοραιθυνδρόνη 1 mg<br>- αιθυνυλ-οιστραδιόλη 35 µg | 1,28<br>1,19                      | Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.  |
| 80 mg OD για 15 ημέρες             | *Φαιναζόνη, 600 mg SD  | 1,03                              | Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.  |
| 10 mg, SD                          | Τιπραναβίρη 500 mg BID /ριτοναβίρη 200 mg BID, 7 ημέρες  | 1,08                              | Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.  |
| 10 mg, OD για 4 ημέρες             | Φοσαμπρεναβίρη 1400 mg BID, 14 ημέρες  | 0,73                              | Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.  |
| 10 mg OD για 4 ημέρες              | Φοσαμπρεναβίρη 700 mg BID/ριτοναβίρη 100 mg BID, 14 ημέρες   | 0,99                              | Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.  |

<sup>&</sup> Αντιπροσωπεύει την αναλογία των θεραπειών (συγχορηγούμενο φάρμακο και ατορβαστατίνη έναντι ατορβαστατίνης μόνο).

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

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

#### 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 (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Κύηση

Το Atorvastatin/Velka αντενδείκνυται στην κύηση (βλ. παράγραφο 4.3). Η ασφάλεια στις έγκυες γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με ατορβαστατίνη σε έγκυες γυναίκες. Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες κατόπιν ενδομητρικής έκθεσης σε αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3).

Θεραπεία της μητέρας με ατορβαστατίνη μπορεί να μειώσει στο έμβryo τα επίπεδα του μεβαλονικού οξέος το οποίο είναι πρόδρομος της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Η αθηροσκλήρυνση 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 Atorvastatin/Velka δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται από γυναίκες που είναι έγκυες, προσπαθούν να μείνουν έγκυες ή υπάρχει υπόνοια πως είναι έγκυες. Η θεραπεία με το Atorvastatin/Velka θα πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μέχρι να εξακριβωθεί ότι η γυναίκα δεν είναι έγκυος (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Θηλασμός

Είναι άγνωστο 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 παρόμοιες με αυτές στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι γυναίκες που λαμβάνουν Atorvastatin/Velka δεν θα πρέπει να θηλάζουν τα βρέφη τους (βλ. παράγραφο 4.3). Η ατορβαστατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Γονιμότητα

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

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Atorvastatin/Velka έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

Με βάση δεδομένα από κλινικές μελέτες και την εκτενή εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίστηκαν με το Atorvastatin/Velka.

Οι εκτιμώμενες συχνότητες εμφάνισης των ενεργειών κατατάσσονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), 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 του σωματικού βάρους, ανορεξία.

#### Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: εφιάλτες, αϋπνία.

#### 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

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: αγγειονευρωτικό οίδημα, δερματίτιδα πομφολυγώδης 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: αυχέναλγία, μυϊκή καταβολή.

Σπάνιες: μυοπάθεια, μυοσίτιδα, ραβδομύλυση, ρήξη μυός, τενοντοπάθεια, μερικές φορές επιπλεκόμενη με ρήξη τένοντα.

Πολύ σπάνιες: σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο.

Μη γνωστές: Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη 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, εξασθένηση, θωρακικό άλγος, περιφερικό οίδημα, κόπωση, πυρεξία.

#### Παρακλινικές εξετάσεις

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

Όχι συχνές: λευκοκύτταρα ούρων θετικά.



Σε ασθενείς που έπαιρναν Atorvastatin/Velka παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών στον ορό, γεγονός που συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Η μεταβολή αυτή ήταν συνήθως ήπια, παροδική και δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας. Σε ασθενείς που έπαιρναν Atorvastatin/Velka, κλινικά σημαντική αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (τρεις φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) παρατηρήθηκε σε ποσοστό 0,8%. Η αύξηση αυτή, ήταν δόσοεξαρτώμενη, σε όλους δε τους ασθενείς ήταν αναστρέψιμη.

Επίπεδα κινάσης της κρεατίνης (CK) μεγαλύτερα του 3πλάσιου των ανώτατων φυσιολογικών ορίων παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 2,5% των ασθενών που ελάμβαναν Atorvastatin/Velka, ποσοστό που είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Επίπεδα 10 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,4% των ασθενών υπό θεραπεία με Atorvastatin/Velka (βλ. παράγραφο 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών, που έλαβαν θεραπεία με ατορβαστατίνη είχαν ένα προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών σε γενικές γραμμές παρόμοιο με εκείνο των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, ενώ οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν και στις δύο ομάδες, ανεξάρτητα από την αξιολόγηση αιτιότητας, ήταν οι λοιμώξεις. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη και τη σεξουαλική ωρίμανση σε μία μελέτη διάρκειας 3 ετών, που βασιζόταν στην αξιολόγηση της συνολικής ωρίμανσης και ανάπτυξης, την αξιολόγηση του σταδίου Tanner και την μέτρηση του ύψους και του βάρους. Το προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ατορβαστατίνης σε ενήλικες ασθενείς.

Η βάση δεδομένων κλινικής ασφάλειας περιέχει δεδομένα ασφάλειας για 520 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν ατορβαστατίνη, μεταξύ των οποίων 7 ασθενείς ήταν < 6 ετών, 121 ασθενείς ήταν σε εύρος ηλικιών από 6 έως 9 ετών και 392 ασθενείς ήταν σε εύρος ηλικιών από 10 έως 17 ετών. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά είναι παρόμοια με εκείνα των ενηλίκων.

### Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με μερικές στατίνες:

- Σεξουαλική δυσλειτουργία.
- Κατάθλιψη.
- Σπάνιες περιπτώσεις διάμεσου πνευμονοπάθειας, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σακχαρώδης διαβήτης: Η συχνότητα θα εξαρτηθεί από την παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη νηστείας αίματος  $\geq 5,6$  mmol/L ή 100 mg/dl, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, αυξημένα τριγλυκερίδια, 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:

## **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Για τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας από το Atorvastatin/Velka 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 πραγματοποιούνται εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας και να παρακολουθούνται τα επίπεδα της CK στον ορό. Λόγω της εκτεταμένης δέσμευσης 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: Τροποποιητικοί παράγοντες 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 είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλ-συνενζύμου Α σε μεβαλονικό οξύ, πρόδρομη ουσία των στερολών, συμπεριλαμβανόμενης και της χοληστερόλης. Τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη στο ήπαρ ενσωματώνονται στις πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL) και απελευθερώνονται στο πλάσμα, ώστε να μεταφερθούν στους περιφερικούς ιστούς. Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) σχηματίζεται από τη VLDL και καταβολίζεται κυρίως μέσω υποδοχέων υψηλής χημικής συγγένειας προς τις LDL (LDL υποδοχείς).

Η ατορβαστατίνη μειώνει τη χοληστερόλη στο πλάσμα και τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στον ορό 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 αυξάνουν την πρόσληψη και τον καταβολισμό της 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 είναι αποτελεσματική στη μείωση της 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, αποδείχθηκε ότι ελαττώνει τη συγκέντρωση της ολικής-C (30% - 46%), της LDL-C (41% - 61%), της απολιποπρωτεΐνης Β (34% - 50%) και των τριγλυκεριδίων (14% - 33%), ενώ παράλληλα προκαλεί ποικίλες αυξήσεις των HDL-C και της απολιποπρωτεΐνης Α1. Τα αποτελέσματα αυτά είναι το ίδιο σταθερά σε ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε μη οικογενείς μορφές υπερχοληστερολαιμίας και σε μεικτή υπερλιπιδαιμία, συμπεριλαμβανόμενων και των

ασθενών με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Έχει διαπιστωθεί ότι η ελάττωση των τιμών της ολικής-C, της LDL-C και της απολιποπρωτεΐνης Β 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 atorβαστατίνη 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 αγγειογραφίας, η επίδραση εντατικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με atorβαστατίνη 80 mg και συνήθους υπολιπιδαιμικής αγωγής με πραβαστατίνη 40 mg στην στεφανιαία αθηροσκλήρυνση, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Σε αυτή την τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη κλινική μελέτη, το IVUS πραγματοποιήθηκε στην αρχική επίσκεψη και στους 18 μήνες, σε 502 ασθενείς. Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν atorβαστατίνη (n=253), δεν εξελίχθηκε η αθηροσκλήρυνση.

Η μέση επί τοις εκατό μεταβολή, από την αρχική επίσκεψη, στο συνολικό αθηρωματικό όγκο (το πρωτεύον κριτήριο της μελέτης) ήταν -0,4% (p=0,98) για την ομάδα ασθενών που λάμβαναν atorβαστατίνη και + 2,7% (p=0,001) για την ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη (n=249). Συγκρινόμενη με την πραβαστατίνη, τα αποτελέσματα της atorβαστατίνης ήταν στατιστικώς σημαντικά (p=0,02). Το αποτέλεσμα της εντατικής 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 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 ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη 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). 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=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 εντατικής 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 ατορβαστατίνη 80 mg έχει αξιολογηθεί σε 3.086 ασθενείς (ατορβαστατίνη n=1.538, εικονικό φάρμακο n=1.548), με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q ή ασταθής στηθάγχη). Η θεραπεία άρχισε κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης μετά από την εισαγωγή σε νοσοκομείο και διήρκεσε για μια περίοδο 16 εβδομάδων. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη 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%, ατορβαστατίνη: 22,4%).

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

### Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου

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

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

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

|   | Σχετική Μείωση Κινδύνου (%) | Αριθμός Συμβαμάτων (Ατορβαστατίνη έναντι εικονικού φαρμάκου) | Απόλυτη Μείωση Κινδύνου <sup>1</sup> (%) | Τιμή p |
|---|-----------------------------|--|--|--------|
| Σύμβαμα Θανατηφόρο 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 |

<sup>1</sup> Βασίζεται 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 υποομάδα των γυναικών. Η ολική και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν αριθμητικά υψηλότερες στις γυναίκες ασθενείς (38 έναντι 30 και 17 έναντι 12), αλλά αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Υπήρξε σημαντική αλληλεπίδραση με τη θεραπεία ως προς την αρχική αντιυπερτασική αγωγή. Το πρωτεύον τελικό σημείο (θανατηφόρος στεφανιαία νόσος και μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου) μειώθηκε σημαντικά από την ατορβαστατίνη στους ασθενείς που ελάμβαναν αμλοδιπίνη (HR 0,47 (0,32-0,69),  $p=0,00008$ ), αλλά όχι σε αυτούς που ελάμβαναν ατενολόλη (HR 0,83 (0,59-1,17),  $p=0,287$ ).

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

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

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

| Σύμβαμα  | Σχετική Μείωση Κινδύνου (%) | Αριθμός Συμβαμάτων (Ατορβαστατίνη έναντι εικονικού φαρμάκου) | Απόλυτη Μείωση Κινδύνου <sup>1</sup> (%) | Τιμή p |
|--|-----------------------------|--|--|--------|
| Κύρια καρδιαγγειακά συμβάματα (θανατηφόρο και μη-θανατηφόρο OEM, σιωπηλό EM, θάνατος λόγω οξείας 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 |

<sup>1</sup> Βασίζεται 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 στεφανιαίας αρτηρίας, ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος.

EM: Έμφραγμα Μυοκαρδίου, PTCA= percutaneous transluminal coronary angioplasty - Διαδερμική διαλυτική 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-C 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 την προσαρμογή 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.

- 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 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 ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και αρχικά επίπεδα LDL-C  $\geq 4$  mmol/L. Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν 39 παιδιά και έφηβοι, ηλικίας 6 έως 17 ετών. Η κοόρτη A περιελάμβανε 15 παιδιά, ηλικίας 6 έως 12 ετών και Σταδίου 1 κατά Tanner. Η κοόρτη B περιελάμβανε 24 παιδιά,

ηλικίας 10 έως 17 ετών και Σταδίου  $\geq 2$  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 δισκίου στην Κοόρτη Β. Η δόση της ατορβαστατίνης επιτρεπόταν να διπλασιαστεί, εφόσον ο ασθενής δεν είχε επιτύχει το στόχο της LDL-C < 3,35 mmol/L την Εβδομάδα 4 και η ατορβαστατίνη ήταν καλώς ανεκτή.

Οι μέσες τιμές των επιπέδων της LDL-C, της ολικής-C, της VLDL-C και της Απολιποπρωτεΐνης Β μειώθηκαν έως την Εβδομάδα 2 σε όλα τα άτομα. Στα άτομα που διπλασιάστηκε η δόση, παρατηρήθηκαν επιπρόσθετες μειώσεις ήδη 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 τα άτομα 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-C και της TC, ήταν περίπου 40% και 30%, αντίστοιχα, σε όλο το εύρος των εκθέσεων.

Σε μια δεύτερη, μονού σκέλους, μελέτη, ανοικτής επισήμανσης, εντάχθηκαν 271 αγόρια και κορίτσια, ηλικίας 6-15 ετών, με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, τα οποία έλαβαν θεραπεία με ατορβαστατίνη για διάστημα έως τρία έτη. Η ένταξη στη μελέτη απαιτούσε επιβεβαιωμένη ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και αρχικά επίπεδα LDL-C  $\geq 4$  mmol/L (περίπου 152 mg/dL). Η μελέτη συμπεριέλαβε 139 παιδιά σε αναπτυξιακό στάδιο 1 κατά Tanner (γενικά κυμαίνονταν μεταξύ 6-10 ετών). Η δοσολογία της ατορβαστατίνης (άπαξ ημερησίως) ξεκίνησε στα 5 mg (μασώμενο δισκίο) σε παιδιά κάτω των 10 ετών. Τα παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω ξεκίνησαν με 10 mg ατορβαστατίνης (άπαξ ημερησίως). Όλα τα παιδιά θα μπορούσαν να τιτλοποιηθούν σε υψηλότερες δόσεις ώστε να επιτευχθεί ο στόχος της LDL-C < 3,35 mmol/L. Η μέση σταθμισμένη δόση για παιδιά ηλικίας από 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) αρχική τιμή της LDL-C ήταν 6,12 (1,26) mmol/L, η οποία ήταν περίπου 233 (48) mg/dL. Βλ. πίνακα 3 παρακάτω για τα τελικά αποτελέσματα.

Τα δεδομένα ήταν σύμφωνα με την απουσία επίδρασης του φαρμάκου σε οποιαδήποτε από τις παραμέτρους της αύξησης και ανάπτυξης (δηλαδή, το ύψος, το βάρος, τον ΔΜΣ (BMI), το στάδιο Tanner, την αξιολόγηση του ερευνητή για τη συνολική ωρίμανση και ανάπτυξη) σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία που έλαβαν θεραπεία με ατορβαστατίνη κατά την 3ετούς διάρκειας μελέτη. Δεν σημειώθηκε καμία αξιολογηθείσα από τον ερευνητή επίδραση του φαρμάκου στο ύψος, το βάρος, τον ΔΜΣ ανά ηλικία ή ανά φύλο ανά επίσκεψη.

| <b>ΠΙΝΑΚΑΣ 3. <u>Επιδράσεις της Ατορβαστατίνης στη Μείωση των Λιπιδίων σε Έφηβα Αγόρια και Κορίτσια με Ετερόζυγο Οικογενή Υπερχοληστερολαιμία (mmol/L)</u></b> |     |              |              |                |              |                |
|--|-----|--------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
| Χρονικό σημείο   | N   | TC (S.D.)    | LDL-C (S.D.) | HDL-C (S.D.)   | TG (S.D.)    | Apo B (S.D.)#  |
| Αρχικό σημείο  | 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 λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας, HDL-C = χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας, TG = τριγλυκερίδια, Apo B = απολιποπρωτεΐνη B, “Μήνας 36/ΕΤ” περιέλαβε δεδομένα από την τελευταία επίσκεψη ατόμων που τερμάτισαν τη συμμετοχή τους στη μελέτη, πριν το προγραμματισμένο χρονικό σημείο των 36 μηνών, καθώς και πλήρη δεδομένα 36 μηνών, ατόμων που ολοκλήρωσαν την συμμετοχή τους διάρκειας 36 μηνών, “\*”= στο χρονικό σημείο «Μήνας 30», ο αριθμός N για τη συγκεκριμένη παράμετρο ήταν 207, “\*\*”= για τη συγκεκριμένη παράμετρο στο αρχικό σημείο, ο αριθμός N ήταν 270, “\*\*\*” = για τη συγκεκριμένη παράμετρο στο χρονικό σημείο «Μήνας 36/ΕΤ», ο αριθμός N ήταν 243, “#”=g/L για την Apo B.

*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 μετεμμηναρχικού 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-C ήταν >3,36 mmol/L. Η ατορβαστατίνη μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της ολικής-C, της LDL-C, των τριγλυκεριδίων και της απολιποπρωτεΐνης B στο πλάσμα κατά την διάρκεια της διπλά-τυφλής περιόδου των 26 εβδομάδων της μελέτης. Η μέση τιμή των επιπέδων της LDL-C 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-C 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-C ελαττώθηκαν κατά 36 %.

Η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ατορβαστατίνη στην παιδική ηλικία όσον αφορά στη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας στην ενήλικη περίοδο δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των 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 (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 έως 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 HMG-CoA αναγωγάσης 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.

### Βιομετασχηματισμός

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 σε όρθο- και παραυδροξυλιωμένα 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 αναγωγάσης από τους όρθο- και παραυδροξυλιωμένους μεταβολίτες είναι ισοδύναμη με εκείνη της ατορβαστατίνης. Περίπου το 70% της ανασταλτικής επίδρασης επί της κυκλοφορούσας HMG-CoA αναγωγάσης 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 απομάκρυνσης της ατορβαστατίνης από το πλάσμα σε ανθρώπους είναι περίπου 14 ώρες. Λόγω της συνεισφοράς των δραστικών μεταβολιτών της, ο χρόνος ημιζωής της ανασταλτικής της δράσης στην HMG-CoA αναγωγάση είναι περίπου 20 έως 30 ώρες.

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 P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP), που μπορεί να περιορίσουν την εντερική απορρόφηση και την κάθαρση μέσω της χολής της ατορβαστατίνης.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Η συγκέντρωση της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι υψηλότερη σε υγιή ηλικιωμένα άτομα απ' ό,τι σε ενήλικες νεαρής ηλικίας, ενώ οι επιδράσεις της στα λιπίδια είναι συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρούνται σε πληθυσμούς νεαρότερων ασθενών.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης, διάρκειας 8-εβδομάδων, παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6-17 ετών) Σταδίου 1 κατά Tanner (N=15) και Σταδίου  $\geq 2$  κατά Tanner (N=24) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και με αρχικά επίπεδα LDL-C  $\geq 4$  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 του στόματος ατορβαστατίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς φάνηκε να είναι

παρόμοια με αυτή των ενηλίκων, όταν ανάχθηκε αλλομετρικά κατά βάρος σώματος. Παρατηρήθηκαν συνεχείς μειώσεις στα επίπεδα της LDL-C και της TC σε όλο το εύρος εκθέσεων στην ατορβαστατίνη και στην 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 δυσλειτουργία*

Η παρουσία νεφρικής νόσου δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος ή την αντιλιπιδαιμική δράση της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με χρόνια αλκοολική ηπατική νόσο (Child-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 SLCO1B1, υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στην ατορβαστατίνη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ραβδομυόλυσης (βλ. 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 και κλαστογόνο 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  $AUC_{0-24h}$  που επιτυγχάνεται στους ανθρώπους στις υψηλότερες συνιστώμενες δόσεις) παρουσίασαν ηπατοκυτταρικά αδενώματα στα άρρενα και ηπατοκυτταρικά καρκινώματα στα θήλια.

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, κουνελιών και σκύλων, 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 δισκίου

Ασβέστιο ανθρακικό  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Πολυσορβικό 80  
Υδροξυπρόπυλο κυτταρίνη  
Μαγνήσιο στεατικό

### Επικάλυψη δισκίου

Επικάλυψη δισκίου που περιέχει:

10mg: Υπρομελλόζη  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400  
Τιτανίου διοξειδίο (E 171)  
Τάλκης

20mg & 40mg: Υπρομελλόζη  
Τιτανίου διοξειδίο (E 171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

10 mg: 2 χρόνια

20 mg & 40 mg: 3 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

10 mg: Το προϊόν φυλλάσσεται σε θερμοκρασία  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ .

20 mg & 40 mg: Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το Atorvastatin/Velka 10 mg διατίθεται σε κουτιά συσκευασίας: BTX14 (1 x 14), BTX28 (2 x 14), BTX30 (3 x 10).

Νοσοκομειακή συσκευασία των 60 (6 x 10) επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Το Atorvastatin/Velka 20 mg & Atorvastatin/Velka 40 mg διατίθενται σε κουτιά συσκευασίας: BTX14 (1 x 14), BTX30 (3 x 10), BTX14 (2 x 7).

Νοσοκομειακή συσκευασία των 60 (6 x 10) επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΒΕΛΚΑ ΕΛΛΑΣ ΑΕΒΕ,  
Κορίνθου 12,  
Τ.Κ. 154 51 Ν. Ψυχικό  
Αττικής  
Τηλ.: 2106776550-1

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΕΛΛΑΔΑ**

Δισκία 10 mg:

Δισκία 20 mg:

Δισκία 40 mg:

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΕΛΛΑΔΑ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**