

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Atoridor 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Atoridor 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Atoridor 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Atoridor 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Atoridor 20 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

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

Atoridor 40 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

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

Έκδοχο με γνωστή δράση:

	δισκία 10 mg	δισκία 20 mg	δισκία 40 mg
Λακτόζη μονοϋδρική (mg/δισκίο)	56,9	113,8	227,6

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Δισκία 10 mg: Λευκά, στρογγυλά, ελαφρώς κυρτά, με λοξοτομημένα άκρα, με διάμετρο 6 mm.

Δισκία 20 mg: Λευκά, στρογγυλά, ελαφρώς κυρτά, με λοξοτομημένα άκρα, με διάμετρο 8 mm.

Δισκία 40 mg: Λευκά, στρογγυλά, ελαφρώς κυρτά, με λοξοτομημένα άκρα, με διάμετρο 10 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Υπερχοληστερολαιμία

Το Atoridor ενδείκνυται συμπληρωματικά της διαίτας για τη μείωση των αυξημένων επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης Β, και των τριγλυκεριδίων σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών ή μεγαλύτερα με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία συμπεριλαμβανομένης της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (ετερόζυγη παραλλαγή) ή της συνδυασμένης (μεικτής) υπερλιπιδαιμίας (που αντιστοιχεί στους τύπους ΙΙα και ΙΙβ σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση κατά Fredrickson) όταν η ανταπόκριση στη διαίτα και τα άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα δεν επαρκούν.

Το Atoridor ενδείκνυται επίσης για τη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης σε ενήλικες με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία συμπληρωματικά σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είναι διαθέσιμες.

## Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου

Πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ενήλικες ασθενείς για τους οποίους εκτιμάται ότι έχουν υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν το 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 Atoridor πρέπει να ακολουθήσει μια καθιερωμένη διαίτα μείωσης της χοληστερόλης, την οποία και πρέπει να συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας του με το Atoridor.

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

Η συνήθης αρχική δόση είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται ανά διαστήματα των 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 Atoridor 10 mg άπαξ ημερησίως. Η θεραπευτική ανταπόκριση γίνεται εμφανής εντός 2 εβδομάδων, και η μέγιστη θεραπευτική ανταπόκριση συνήθως επιτυγχάνεται εντός 4 εβδομάδων. Η ανταπόκριση διατηρείται κατά τη διάρκεια της χρόνιας θεραπείας.

### Ετερόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Οι ασθενείς πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με 10 mg Atoridor ημερησίως. Οι δόσεις πρέπει να εξατομικεύονται και να προσαρμόζονται κάθε 4 εβδομάδες έως 40 mg ημερησίως. Στη συνέχεια, είτε η δόση αυξάνεται στη μέγιστη τιμή των 80 mg ημερησίως ή χορηγούνται 40 mg ατορβαστατίνης μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με κάποιο συμπλοκοποιητή χολικών οξέων.

### Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Διατίθενται μόνο περιορισμένα δεδομένα (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 σε αυτούς τους ασθενείς ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είναι διαθέσιμες.

### Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου

Στις δοκιμές πρωτογενούς πρόληψης η δόση ήταν 10 mg/ημέρα. Υψηλότερες δόσεις μπορεί να είναι απαραίτητες ώστε 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 Atoridor πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Το Atoridor αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργή ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.3).

### 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.

### Παιδιατρική χρήση

#### *Υπερχοληστερολαιμία:*

Η χορήγηση σε παιδιά πρέπει να πραγματοποιείται μόνο από γιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία παιδιατρικής υπερλιπιδαιμίας και οι ασθενείς πρέπει να επανεκτιμώνται σε τακτική βάση ώστε να αξιολογείται η πρόοδος.

Για ασθενείς με Ετερόζυγο Οικογενή Υπερχοληστερολαιμία, ηλικίας 10 ετών και άνω, η συνιστώμενη αρχική δόση της 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 πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με το συνιστώμενο στόχο της θεραπείας. Προσαρμογές πρέπει να πραγματοποιούνται ανά διαστήματα 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 ηλικίας 6 έως 10 ετών με Ετερόζυγο Οικογενή Υπερχοληστερολαιμία που προέρχονται από μελέτες ανοικτής επισήμανσης. Η ατορβαστατίνη δεν ενδείκνυται για θεραπεία ασθενών ηλικίας κάτω των 10 ετών. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Άλλες φαρμακευτικές μορφές/περιεκτικότητες μπορεί να είναι πιο κατάλληλες για αυτό τον πληθυσμό.

### Συγχορήγηση με άλλα φάρμακα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν τους αντιοξειδωτικούς παράγοντες κατά της ηπατίτιδας C ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη ή λετερμοβίρη για προφύλαξη έναντι λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό ταυτόχρονα με την ατορβαστατίνη, η δόση της ατορβαστατίνης δεν 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).

### Τρόπος χορήγησης

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

## **4.3 Αντενδείξεις**

Το Atoridor αντενδείκνυται σε ασθενείς:

- Με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην

- παράγραφο 6.1.
- Με ενεργή ηπατική νόσο ή ανεξήγητη επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών του ορού μεγαλύτερη από το 3πλάσιο των ανώτατων φυσιολογικών ορίων.
  - Κατά τη διάρκεια της κήσης, του θηλασμού και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.6).
  - Που λαμβάνουν θεραπεία με τα αντιικά γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη κατά της ηπατίτιδας C.

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

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν οποιοδήποτε σημείο ή σύμπτωμα ενδεικτικό ηπατικής βλάβης πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών πρέπει να παρακολουθούνται μέχρις ότου η(οι) διαταραχή(ές) αποκατασταθεί(ούν). Αν μία αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών μεγαλύτερη του 3πλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών επιμένει, συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης του Atoridor (βλ. παράγραφο 4.8).

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

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

Σε μια post-hoc ανάλυση υποκατηγοριών αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο που είχαν υποστεί πρόσφατα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο υπήρξε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς οι οποίοι ξεκίνησαν θεραπεία με atorvastatίνη 80 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Αυξημένος κίνδυνος παρατηρήθηκε ιδιαίτερα σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή κενοχωριώδους εμφράκτου κατά την εισαγωγή στη μελέτη. Στους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή κενοχωριώδους εμφράκτου, ο λόγος κινδύνου και οφέλους της atorvastatίνης 80 mg είναι απροσδιόριστος, 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 atorvastatίνη, όπως και άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να επιδράσει στους σκελετικούς μυς και να προκαλέσει μυαλγία, μυοσίτιδα και μυοπάθεια, που μπορεί να εξελιχθεί σε ραβδομυόλυση, μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση που χαρακτηρίζεται από σημαντικά αυξημένα επίπεδα της κινάσης της κρεατίνης (CK) (>10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια), μυοσφαιριναιμία και μυοσφαιρινουρία που μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια.

Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές περί ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με ορισμένες στατίνες. Η ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια χαρακτηρίζεται κλινικά από επίμονη αδυναμία των εγγύς μυών και από αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης στον ορό, τα οποία επιμένουν ακόμα και μετά τη διακοπή της αγωγής με στατίνες, θετικό αντίσωμα κατά της HMG-CoA αναγωγάσης και βελτίωση με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Σε λίγες περιπτώσεις έχει αναφερθεί ότι οι στατίνες προκαλούν εκ νέου (de novo) ή επιδεινώνουν προϋπάρχουσα μυασθένεια gravis ή οφθαλμική μυασθένεια (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση επιδείνωσης των συμπτωμάτων, η χορήγηση του Atoridor πρέπει να διακόπτεται. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υποτροπής κατά την (επανα-)χορήγηση της ίδιας ή διαφορετικής στατίνης.

#### Πριν την έναρξη της θεραπείας

Η ατορβαστατίνη πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εμφάνιση ραβδομύλωσης. Τα επίπεδα της κινάσης της κρεατίνης (CK) πρέπει να προσδιορίζονται πριν την έναρξη της θεραπείας με στατίνες στις ακόλουθες καταστάσεις:

- Νεφρική δυσλειτουργία
- Υποθυρεοειδισμός
- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικής μυϊκής διαταραχής
- Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με στατίνη ή φιβράτη
- Προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου και/ή όταν καταναλώνονται μεγάλες ποσότητες οινόπνευματων
- Σε ηλικιωμένους (ηλικίας >70 ετών), η αναγκαιότητα μιας τέτοιας μέτρησης πρέπει να εξετάζεται, με βάση την ύπαρξη άλλων παραγόντων που προδιαθέτουν για ραβδομύλωση
- Σε καταστάσεις όπου μπορεί να συμβεί αύξηση στα επίπεδα πλάσματος, όπως σε αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5) και σε ειδικούς πληθυσμούς συμπεριλαμβανομένων γενετικών υποπληθυσμών (βλ. παράγραφο 5.2).

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

Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πριν από την έναρξη της θεραπείας, η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινά.

#### 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 σημαντικά αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια), πρέπει να προσδιορίζονται εκ νέου 5 έως 7 ημέρες αργότερα για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.

#### Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

- Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως μυϊκούς πόνους, κράμπες ή αδυναμία, ιδιαίτερα εάν συνοδεύονται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό.
- Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, ενώ ένας ασθενής βρίσκεται υπό θεραπεία με ατορβαστατίνη, πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της CK. Εάν διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα είναι σημαντικά αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια), η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.
- Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινή δυσφορία, ακόμα και αν τα επίπεδα CK είναι αυξημένα έως  $\leq 5$  x ανώτατα φυσιολογικά όρια, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο 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 στενή παρακολούθηση.
- Η ατορβαστατίνη πρέπει να διακοπεί εάν σημειωθούν κλινικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της CK (>10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια), ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρχει υπόνοια ραβδομύλωσης.

#### Ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ο κίνδυνος εμφάνισης ραβδομύλωσης αυξάνεται όταν η ατορβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα όπως πιθανοί αναστολείς του CYP3A4 ή πρωτεΐνες μεταφορείς (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, δελαβιρδίνη, σιτριπεντόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποζακοναζόλη, λετερμοβίρη και αναστολείς της HIV πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης, λοπιναβίρης, αταζαναβίρης, ινδιναβίρης, δαρουναβίρης, τιπραναβίρης/ριτοναβίρης κ.λπ.). Ο κίνδυνος μυοπάθειας μπορεί επίσης να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζίλης και άλλων παραγώγων ινικού οξέος, αντιικών για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C (HCV) (π.χ. μποσεπρεβίρης, τελαπρεβίρης, ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης, λεντιπασβίρης/σοφοσμπουβίρης), ερυθρομυκίνης, νιασίνης, ή εξετιμίμπης. Εάν είναι δυνατό, εναλλακτικές θεραπείες (χωρίς αλληλεπίδραση) πρέπει να εξετάζονται αντί αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Σε περιπτώσεις που η συγχρήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά τα οφέλη σε σχέση με τους κινδύνους της ταυτόχρονης θεραπείας. Όταν ασθενείς λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τη συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα, συνιστάται χαμηλότερη μέγιστη δόση ατορβαστατίνης. Επιπρόσθετα, στην περίπτωση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, πρέπει να εξετάζεται χαμηλότερη δόση έναρξης ατορβαστατίνης και συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Atoridor δεν πρέπει να συγχρηγείται με συστηματικές μορφές φουσιδικού οξέος ή για διάστημα 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς στους οποίους η χρήση φουσιδικού οξέος μέσω συστηματικής οδού θεωρείται απαραίτητη, η θεραπεία με στατίνη πρέπει να διακόπτεται για ολόκληρη την περίοδο θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομύλωσης (συμπεριλαμβανομένων κάποιων περιπτώσεων που κατέληξαν σε θάνατο) σε ασθενείς που λάμβαναν φουσιδικό οξύ σε συνδυασμό με στατίνες (βλ. παράγραφο 4.5). Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να αναζητούν άμεσα ιατρική συμβουλή εάν εκδηλώσουν οποιαδήποτε συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, πόνου ή ευαισθησίας.

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

Σε εξαιρετικές περιστάσεις, όπου απαιτείται παρατεταμένη χορήγηση φουσιδικού οξέος μέσω συστηματικής οδού, π.χ., για την αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη της συγχρηγησης του Atoridor με φουσιδικό οξύ πρέπει να εξετάζεται μόνο κατά περίπτωση και υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

Ο κίνδυνος μυοπάθειας ή/και ραβδομύλωσης μπορεί να αυξηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης (π.χ. ατορβαστατίνη) και δαπτομυκίνης (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής αναστολής της χορήγησης της ατορβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν δαπτομυκίνη, εκτός εάν τα οφέλη της ταυτόχρονης χορήγησης υπερτερούν του κινδύνου. Εάν η συγχρηγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, τα επίπεδα της κινάσης κρεατίνης θα πρέπει να μετρώνται 2-3 φορές την εβδομάδα και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν σημεία ή συμπτώματα που θα μπορούσαν να σχετίζονται με μυοπάθεια.

### 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 Σταδίου στην κλίμακα ανάπτυξης Tanner, και την μέτρηση του ύψους και του βάρους (βλ. παράγραφο 4.8).

## Διάμεση πνευμονική νόσος

Έχουν αναφερθεί εξαιρετικά σπάνια περιστατικά διάμεσης πνευμονικής νόσου με κάποιες στατίνες, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Τα εμφανή συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής υγείας (κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετό). Εάν υπάρχει υποψία ότι ένας ασθενής έχει αναπτύξει διάμεση πνευμονική νόσο, η θεραπεία με στατίνες πρέπει να διακοπεί.

## Σακχαρώδης Διαβήτης

Κάποια στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι στατίνες ως κατηγορία αυξάνουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα και σε κάποιους ασθενείς, οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο μελλοντικής εμφάνισης διαβήτη, μπορεί να προκαλέσουν επίπεδα υπεργλυκαιμίας, ώστε να απαιτείται η τυπική φροντίδα για το διαβήτη. Αυτός ο κίνδυνος, ωστόσο, αντισταθμίζεται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου από τη χρήση στατινών και συνεπώς δεν πρέπει να αποτελεί αιτία για τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (επίπεδα γλυκόζης 5,6 έως 6,9 mmol/l, σε κατάσταση νηστείας, Δείκτης Μάζας Σώματος >30 kg/m<sup>2</sup>, αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) πρέπει να παρακολουθούνται και κλινικά και βιοχημικά σύμφωνα με τις εθνικές οδηγίες.

## Έκδοχα

### Λακτόζη

Το Atoigidor περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

### Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **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 των μεταφορέων εκροής της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) 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). Ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς του CYP3A4 ή πρωτεϊνών μεταφορέων μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα και αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί με ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δυνητικά μπορούν να προκαλέσουν μυοπάθεια, όπως είναι τα παράγωγα ινικού οξέος και η εξετιμίμπη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

### Αναστολείς του CYP3A4

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 έχει φανεί ότι μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης (βλ. Πίνακα 1 και ειδικές πληροφορίες παρακάτω). Η συγχωρήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, δελαβιρδίνη, στριπεντόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποζακοναζόλη, ορισμένα αντιικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HCV (π.χ. ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη) και αναστολείς της HIV πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης, λοπιναβίρης, αταζαναβίρης, ινδιναβίρης,



δαρουναβίρης, κ.λπ.) πρέπει να αποφεύγεται, εάν αυτό είναι δυνατό. Σε περιπτώσεις που η συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων με ατορβαστατίνη δεν μπορεί να αποφευχθεί πρέπει να εξετάζονται χαμηλότερες δόσεις έναρξης και μέγιστες δόσεις ατορβαστατίνης και συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση των ασθενών (βλ. Πίνακα 1).

Μετρίως ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη και φλουκοναζόλη) μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα (βλ. Πίνακα 1). Έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος μυοπάθειας με τη χορήγηση ερυθρομυκίνης σε συνδυασμό με στατίνες. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων για την αξιολόγηση των επιδράσεων της αμιωδαρόνης ή της βεραπαμίλης στην ατορβαστατίνη. Και η αμιωδαρόνη και η βεραπαμίλη είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη δράση του CYP3A4 και η συγχορήγηση με την ατορβαστατίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στην ατορβαστατίνη. Για το λόγο αυτό, πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση μιας χαμηλότερης μέγιστης δόσης ατορβαστατίνης και συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση των ασθενών όταν ταυτόχρονα χορηγούνται μετρίως ισχυροί αναστολείς του CYP3A4. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση μετά την έναρξη ή τις επακόλουθες ρυθμίσεις της δόσης του αναστολέα.

#### Επαγωγείς του CYP3A4

Ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A (π.χ. εφαιβιρένζη, ριφαμπίνη, Βότανο του Αγίου Ιωάννη) μπορεί να οδηγήσει σε ποικίλες μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Εξαιτίας του διπλού μηχανισμού αλληλεπίδρασης της ριφαμπίνης, (επαγωγή του κυτοχρώματος P450 3A και αναστολή του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1), συνιστάται ταυτόχρονη συγχορήγηση της ατορβαστατίνης με τη ριφαμπίνη, καθώς καθυστερημένη χορήγηση της ατορβαστατίνης μετά από χορήγηση της ριφαμπίνης έχει συσχετιστεί με σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Η επίδραση της ριφαμπίνης στις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στα ηπατοκύτταρα δεν είναι, ωστόσο, γνωστή και εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χορήγηση, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την αποτελεσματικότητα.

#### Αναστολείς μεταφοράς

Οι αναστολείς των πρωτεϊνών μεταφοράς μπορεί να αυξήσουν τη συστηματική έκθεση της ατορβαστατίνης. Η κυκλοσπορίνη και η λετερμοβίρη 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). Δεν είναι γνωστή η επίδραση της αναστολής των μεταφορέων ηπατικής πρόσληψης στην έκθεση της ατορβαστατίνης στα ηπατοκύτταρα. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται μείωση της δόσης και κλινική παρακολούθηση για την αποτελεσματικότητα (βλ. Πίνακα 1).

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

#### Γεμφιβροζίλη/παράγωγα ινικού οξέος

Η χρήση φιβρατών μόνων τους συσχετίζεται περιστασιακά με μυϊκά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύλωσης. Ο κίνδυνος αυτών των συμβαμάτων μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση παραγώγων ινικού οξέος και ατορβαστατίνης. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δόση ατορβαστατίνης προκειμένου να επιτευχθεί ο θεραπευτικός στόχος και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Εξετιμίμπη

Η χρήση εξετιμίμπης μόνης της συσχετίζεται με μυϊκά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της

ραβδομύλωσης. Ο κίνδυνος αυτών των συμβαμάτων μπορεί επομένως να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση εξετιμίμπης και ατορβαστατίνης. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

#### Κολεστιπόλη

Όταν μαζί με την ατορβαστατίνη χορηγήθηκε κολεστιπόλη οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (αναλογία της συγκέντρωσης ατορβαστατίνης: 0,74). Ωστόσο, όταν η ατορβαστατίνη και η κολεστιπόλη συγχωρηγούνταν η επίδρασή τους στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερη από ότι όταν κάθε φαρμακευτικό προϊόν δινόταν ξεχωριστά.

#### Φουσιδικό οξύ

Ο κίνδυνος μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύλωσης, μπορεί να αυξηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση φουσιδικού οξέος μέσω συστηματικής οδού με στατίνες. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής (είτε είναι φαρμακοδυναμική είτε φαρμακοκινητική, ή και τα δύο) δεν είναι ακόμα γνωστός. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομύλωσης (συμπεριλαμβανομένων κάποιων περιπτώσεων που κατέληξαν σε θάνατο) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτόν τον συνδυασμό.

Εάν η θεραπεία με συστηματικό φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, η θεραπεία με ατορβαστατίνη πρέπει να διακόπτεται για όλη την περίοδο της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Βλ. επίσης παράγραφο 4.4.

#### Κολχικίνη

Παρότι δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με ατορβαστατίνη και κολχικίνη, έχουν αναφερθεί περιστατικά μυοπάθειας με τη συγχωρήγηση ατορβαστατίνης με κολχικίνη, και πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της ατορβαστατίνης με κολχικίνη.

#### Δαπτομυκίνη

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας ή/και ραβδομύλωσης με τη συγχωρήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης (π.χ. ατορβαστατίνη) και δαπτομυκίνης. Εάν η συγχωρήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Επίδραση της ατορβαστατίνης στα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

##### Διγοξίνη

Όταν συγχωρηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις διγοξίνης με 10 mg ατορβαστατίνης, οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκαν ελαφρώς. Οι ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

##### Από στόματος αντισυλληπτικά

Η συγχωρήγηση ατορβαστατίνης με ένα από στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό προκαλεί αύξηση των συγκεντρώσεων της νοραιθυνδρόνης και της αιθυνυλοιστραδιόλης στο πλάσμα.

##### Βαρφαρίνη

Σε μία κλινική μελέτη στην οποία οι ασθενείς λάμβαναν χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, η συγχωρήγηση 80 mg ατορβαστατίνης ημερησίως μαζί με βαρφαρίνη προκάλεσε μικρή μείωση του χρόνου προθρομβίνης περίπου 1,7 δευτερόλεπτα κατά τις πρώτες 4 ημέρες της χορήγησης της δόσης ο οποίος όμως επανήλθε στο φυσιολογικό εντός 15 ημερών θεραπείας με ατορβαστατίνη. Παρόλο που έχουν αναφερθεί μόνο πολύ σπάνιες περιπτώσεις κλινικά σημαντικών αντιπηκτικών

αλληλεπιδράσεων, ο χρόνος προθρομβίνης πρέπει να προσδιορίζεται πριν την έναρξη χορήγησης της ατορβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά και αρκετά συχνά κατά την αρχή της θεραπείας προκειμένου να διασφαλιστεί ότι δεν λαμβάνει χώρα σημαντική μεταβολή στο χρόνο προθρομβίνης. Μόλις επισημανθεί ένας σταθερός χρόνος προθρομβίνης, οι χρόνοι προθρομβίνης μπορούν να παρακολουθούνται στα διαστήματα που συνήθως συνιστώνται στους ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Εάν η δόση της ατορβαστατίνης μεταβληθεί ή διακοπεί, πρέπει να ακολουθηθεί η ίδια διαδικασία. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη δεν έχει συσχετιστεί με αιμορραγία ή με μεταβολές στο χρόνο προθρομβίνης σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. Η έκταση των αλληλεπιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή. Οι παραπάνω αναφερόμενες αλληλεπιδράσεις για τους ενήλικες και οι προειδοποιήσεις στην παράγραφο 4.4 πρέπει να ληφθούν υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

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

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν και δοσολογικό σχήμα	Ατορβαστατίνη		
	Δόση (mg)	Αναλογία της AUC <sup>&amp;</sup>	Κλινική Σύσταση <sup>#</sup>
Γκλεκαπρεβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως / Πιμπρεντασβίρη 120 mg άπαξ ημερησίως, 7 ημέρες	10 mg άπαξ ημερησίως για 7 ημέρες	8,3	Αντενδείκνυται η συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν γκλεκαπρεβίρη ή πιμπρεντασβίρη (βλ. παράγραφο 4.3).
Τιπραναβίρη 500 mg δύο φορές ημερησίως/ Ριτοναβίρη 200 mg δύο φορές ημερησίως, 8 ημέρες (ημέρες 14 έως 21)	40 mg την ημέρα 1, 10 mg την ημέρα 20	9,4	Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, να μην υπερβαίνονται τα 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Τελαπρεβίρη 750 mg ανά 8 ώρες, 10 ημέρες	20 mg, εφάπαξ δόση	7,9	
Κυκλοσπορίνη 5,2 mg/kg/ημέρα, σταθερή δόση	10 mg άπαξ ημερησίως για 28 ημέρες	8,7	
Λοπιναβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως/ Ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως, 14 ημέρες	20 mg άπαξ ημερησίως για 4 ημέρες	5,9	Στις περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, συνιστώνται οι χαμηλότερες δόσεις συντήρησης ατορβαστατίνης. Σε δόσεις ατορβαστατίνης που υπερβαίνουν τα 20 mg, συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές ημερησίως, 9 ημέρες	80 mg άπαξ ημερησίως για 8 ημέρες	4,5	
Σακουίναβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως/ Ριτοναβίρη 300 mg δύο φορές ημερησίως από τις ημέρες 5-7, με αύξηση έως τα 400 mg δύο φορές ημερησίως την ημέρα 8, ημέρες 4-18, 30 λεπτά μετά τη	40 mg άπαξ ημερησίως για 4 ημέρες	3,9	Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, συνιστώνται οι χαμηλότερες δόσεις συντήρησης ατορβαστατίνης. Σε δόσεις ατορβαστατίνης που υπερβαίνουν τα 40 mg,

χορήγηση της ατορβαστατίνης			συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών
Δαρουναβίρη 300 mg δύο φορές ημερησίως/ Ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως, 9 ημέρες	10 mg άπαξ ημερησίως για 4 ημέρες	3,4	
Ιτρακοναζόλη 200 mg άπαξ ημερησίως, 4 ημέρες	40 mg εφάπαξ δόση	3,3	
Φοσαμπρεναβίρη 700 mg δύο φορές ημερησίως/ Ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως, 14 ημέρες	10 mg άπαξ ημερησίως για 4 ημέρες	2,5	
Φοσαμπρεναβίρη 1400 mg δύο φορές ημερησίως, 14 ημέρες	10 mg άπαξ ημερησίως για 4 ημέρες	2,3	
Ελμπασβίρη 50 mg άπαξ ημερησίως /Γκραζοπρεβίρη 200 mg άπαξ ημερησίως, 13 ημέρες	10 mg εφάπαξ δόση	1,95	Η δόση της ατορβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει την ημερήσια δόση των 20 mg κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με προϊόντα που περιέχουν ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη.
Λετερμοβίρη 480 mg άπαξ ημερησίως, 10 ημέρες	20 mg εφάπαξ δόση	3,29	Η δόση της ατορβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει την ημερήσια δόση των 20 mg κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με προϊόντα που περιέχουν λετερμοβίρη.
Νελφιναβίρη 1250 mg δύο φορές ημερησίως, 14 ημέρες	10 mg άπαξ ημερησίως για 28 ημέρες	1,74	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.
Χυμός Γκρέιπφρουτ, 240 ml άπαξ ημερησίως*	40 mg, εφάπαξ δόση	1,37	Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων χυμού γκρέιπφρουτ και ατορβαστατίνης.
Διλτιαζέμη 240 mg άπαξ ημερησίως, 28 ημέρες	40 mg, εφάπαξ δόση	1,51	Μετά την έναρξη ή μετά από ρυθμίσεις της δόσης διλτιαζέμης, συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Ερυθρομυκίνη 500 mg τέσσερις φορές ημερησίως, 7 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,33	Συνιστάται χαμηλότερη μέγιστη δόση και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Αμλοδιπίνη 10 mg, εφάπαξ δόση	80 mg, εφάπαξ δόση	1,18	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.
Σιμετιδίνη 300 mg τέσσερις φορές ημερησίως, 2 εβδομάδες	10 mg άπαξ ημερησίως για 2 εβδομάδες	1,00	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.
Κολεστιπόλη 10 g δύο φορές ημερησίως, 24 εβδομάδες	40 mg άπαξ ημερησίως για 8 εβδομάδες	0,74**	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.

Αντιόξινο εναιώρημα υδροξειδίου μαγνησίου και αργιλίου, 30 ml τέσσερις φορές ημερησίως, 17 ημέρες	10 mg άπαξ ημερησίως για 15 ημέρες	0,66	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.
Εφαβιρένζη 600 mg άπαξ ημερησίως, 14 ημέρες	10 mg για 3 ημέρες	0,59	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.
Ριφαμπικίνη 600 mg άπαξ ημερησίως, 7 ημέρες (συγχωρηγούμενη)	40 mg εφάπαξ δόση	1,12	Εάν η συγχωρήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται ταυτόχρονη συγχωρήγηση ατορβαστατίνης με ριφαμπικίνη, με κλινική παρακολούθηση.
Ριφαμπικίνη 600 mg άπαξ ημερησίως, 5 ημέρες (διαιρεμένες δόσεις)	40 mg εφάπαξ δόση	0,20	
Γεμιφροζίλη 600 mg δύο φορές ημερησίως, 7 ημέρες	40 mg εφάπαξ δόση	1,35	Συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Φαινοφιβράτη 160 mg άπαξ ημερησίως, 7 ημέρες	40 mg εφάπαξ δόση	1,03	Συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Μποσεπρεβίρη 800 mg τρεις φορές ημερησίως, 7 ημέρες	40 mg εφάπαξ δόση	2,3	Συνιστάται 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 διάρκεια της συγχωρήγησης με μποσεπρεβίρη.

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

# Βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5 για την κλινική σημασία.

\* Περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά που αναστέλλουν το CYP3A4 και μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η πρόσληψη ενός ποτηριού 240 ml χυμού γκρέιπφρουτ είχε επίσης ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC του ενεργού ορθουδρόξυ μεταβολίτη κατά 20,4%. Μεγάλες ποσότητες χυμού γκρέιπφρουτ (περισσότερο από 1,2 l ημερησίως για 5 ημέρες) αύξησαν την AUC της ατορβαστατίνης κατά 2,5 φορές και την AUC των ενεργών αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης (ατορβαστατίνη και μεταβολίτες) κατά 1,3 φορές.

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

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

Ατορβαστατίνη και δοσολογικό σχήμα	Συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα		
	Φαρμακευτικό προϊόν/Δόση (mg)	Αναλογία της AUC <sup>&amp;</sup>	Κλινική Σύσταση
80 mg άπαξ ημερησίως για 10 ημέρες	Διγοξίνη 0,25 mg άπαξ ημερησίως, 20 ημέρες	1,15	Οι ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.
40 mg άπαξ ημερησίως για 22 ημέρες	Από στόματος αντισυλληπτικά άπαξ ημερησίως, 2 μήνες - νοραιθινδρόνη 1 mg - αιθυνυλοιστραδιόλη 35 µg	1,28	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.
		1,19	

80 mg άπαξ ημερησίως για 15 ημέρες	* Φαιναζόνη, 600 mg εφάπαξ δόση	1,03	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.
10 mg, εφάπαξ δόση	Τιπραναβίρη 500 mg δύο φορές ημερησίως/ριτοναβίρη 200 mg δύο φορές ημερησίως, 7 ημέρες	1,08	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.
10 mg, άπαξ ημερησίως για 4 ημέρες	Φοσαμπρεναβίρη 1400 mg δύο φορές ημερησίως, 14 ημέρες	0,73	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.
10 mg άπαξ ημερησίως για 4 ημέρες	Φοσαμπρεναβίρη 700 mg δύο φορές ημερησίως/ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως, 14 ημέρες	0,99	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.

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

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

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Κύηση

Το Atoridor αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Η ασφάλεια σε εγκύους δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με ατορβαστατίνη σε εγκύους. Έχουν ληφθεί σπάνιες αναφορές συγγενών ανωμαλιών μετά από ενδομήτρια έκθεση σε αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3).

Η θεραπεία της μητέρας με ατορβαστατίνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα μεβαλονικού οξέος στο έμβryo, το οποίο είναι πρόδρομο μόριο στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης. Η αθηροσκλήρυνση είναι μία χρόνια διαδικασία, και κανονικά η διακοπή των φαρμακευτικών προϊόντων που μειώνουν τα λιπίδια κατά τη διάρκεια της κύησης πρέπει να έχει μικρή επίπτωση στον μακροχρόνιο κίνδυνο που σχετίζεται με την πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία.

Για τους λόγους αυτούς, το Atoridor δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που είναι έγκυες, που προσπαθούν να μείνουν έγκυες ή υπάρχει υποψία ότι είναι έγκυες. Η θεραπεία με το Atoridor πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μέχρι να καθοριστεί ότι η γυναίκα δεν είναι έγκυος (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ατορβαστατίνη ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Στους αρουραίους, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι παρόμοιες με αυτές στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Εξαιτίας της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι γυναίκες που λαμβάνουν Atoridor 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 σε ζώα η ατορβαστατίνη δεν είχε καμία επίδραση στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

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

Το Atoridor έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε βάση δεδομένων των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με ατορβαστατίνη, 16.066 ασθενών που έλαβαν θεραπεία (8.755 με ατορβαστατίνη έναντι 7.311 με εικονικό φάρμακο) για μία μέση χρονική περίοδο 53 εβδομάδων, το 5,2% των ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με το 4% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Με βάση τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες και την εκτεταμένη εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, ο ακόλουθος πίνακας παρουσιάζει το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της ατορβαστατίνης.

Οι εκτιμώμενες συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσονται σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη: 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 βάρους, ανορεξία.

##### Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: εφιάλτες, αϋπνία.

##### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: κεφαλαλγία.

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

Σπάνιες: περιφερική νευροπάθεια.

Μη γνωστές: μυασθένεια gravis.

##### Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές: όραση θαμπή.

Σπάνιες: οπτική διαταραχή.

Μη γνωστές: μυασθένεια των οφθαλμών.

##### Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές: εμβοές.

Πολύ σπάνιες: απώλεια ακοής.

Αγγειακές διαταραχές  
Σπάνιες: αγγειίτιδα.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου  
Συχνές: φαρυγγολαρυγγικό άλγος, επίσταξη.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος  
Συχνές: δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, δυσπεψία, ναυτία, διάρροια.  
Όχι συχνές: έμετος, άνω και κάτω κοιλιακό άλγος, 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: αγγειοευρωτικό οίδημα, φυσαλιδώδη εξανθήματα συμπεριλαμβανομένου του πολύμορφου ερυθήματος, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, λειχηνοειδές φαρμακοεπαγόμενο εξάνθημα.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού  
Συχνές: μυαλγία, αρθραλγία, άλγος στα άκρα, μυϊκοί σπασμοί, οίδημα των αρθρώσεων, οσφυαλγία.  
Όχι συχνές: αυχεναλγία, μυϊκή κόπωση.  
Σπάνιες: μυοπάθεια, μυοσίτιδα, ραβδομύολυση, ρήξη μυός, τενοντοπάθεια, κάποιες φορές ρήξη τένοντα ως επιπλοκή.  
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: κακουχία, εξασθένηση, θωρακικό άλγος, περιφερικό οίδημα, κόπωση, πυρεξία.

Παρακλινικές εξετάσεις  
Συχνές: δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές, κινάση της κρεατίνης αίματος αυξημένη.  
Όχι συχνές: λευκοκύτταρα ούρων θετικά.

Όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα των τρανσαμινασών ορού σε ασθενείς που λάμβαναν ατορβαστατίνη. Οι μεταβολές αυτές ήταν συνήθως ήπιες, παροδικές, και δεν απαιτούσαν διακοπή της θεραπείας. Σε ποσοστό 0,8% των ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (>3 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια). Οι αυξήσεις αυτές ήταν δοσοεξαρτώμενες και αναστρέψιμες σε όλους τους ασθενείς.

Σε ποσοστό 2,5% των ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα της κινάσης της κρεατίνης (CK) στον ορό μεγαλύτερα του 3πλάσιου των ανώτατων φυσιολογικών ορίων, παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Σε ποσοστό 0,4% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ατορβαστατίνη παρατηρήθηκαν επίπεδα 10 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών, που έλαβαν θεραπεία με ατορβαστατίνη είχαν σε



γενικές γραμμές ένα προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών 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 της αιτιώδους συνάφειας, 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 Σταδίου στην κλίμακα ανάπτυξης Tanner και τη 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, από τους οποίους 7 ασθενείς ήταν ηλικίας <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 κάποιες στατίνες:

- Σεξουαλική δυσλειτουργία.
- Κατάθλιψη.
- Εξαιρετικά σπάνια περιστατικά διάμεσης πνευμονικής νόσου, ιδιαίτερα μετά από μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σακχαρώδης Διαβήτης: Η συχνότητα θα εξαρτηθεί από την παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου (επίπεδα γλυκόζης  $\geq 5,6$  mmol/l σε κατάσταση νηστείας, Δείκτης Σώματος Μάζας  $>30$  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 στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kittrnikarta.gr>.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία με ατορβαστατίνη. Αν αυτό συμβεί, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά και να εφαρμοστούν τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται. Πρέπει να πραγματοποιούνται εξετάσεις για την ηπατική λειτουργία 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.

#### Μηχανισμός δράσης

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, ενός προδρόμου μορίου των στερολών, συμπεριλαμβανομένης και της χοληστερόλης. Τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη στο ήπαρ ενσωματώνονται στις πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL) και απελευθερώνονται στο

πλάσμα για να μεταφερθούν στους περιφερικούς ιστούς. Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) σχηματίζεται από τη VLDL και καταβολίζεται κυρίως μέσω υποδοχέων υψηλής χημικής συγγένειας με τη LDL (LDL υποδοχέας).

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ατορβαστατίνη μειώνει τις συγκεντρώσεις της χοληστερόλης στο πλάσμα και της λιποπρωτεΐνης 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 για μεγαλύτερη πρόσληψη και καταβολισμό της LDL.

Η ατορβαστατίνη ελαττώνει την παραγωγή LDL και τον αριθμό των σωματιδίων LDL. Η ατορβαστατίνη προκαλεί σημαντική και παρατεταμένη αύξηση της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων σε συνδυασμό με μία ωφέλιμη μεταβολή της ποιότητας των κυκλοφορούντων σωματιδίων της LDL. Η ατορβαστατίνη ελαττώνει αποτελεσματικά την LDL χοληστερόλη σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, μια ομάδα ασθενών που συνήθως δεν ανταποκρίνεται στα υπολιπιδαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Η ατορβαστατίνη σε μία μελέτη δόσης-αποτελέσματος, αποδείχθηκε ότι ελαττώνει τις συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης (30%-46%), της LDL χοληστερόλης (41%-61%), της απολιποπρωτεΐνης Β (34%-50%), και των τριγλυκεριδίων (14%-33%) ενώ παράλληλα προκαλεί ποικίλες αυξήσεις της HDL χοληστερόλης 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, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Έχει διαπιστωθεί ότι η ελάττωση των τιμών της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης Β μειώνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών επεισοδίων και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Σε μία πολυκεντρική μελέτη ανοικτής επισήμανσης παρηγορητικής χορήγησης διάρκειας 8 εβδομάδων με μία προαιρετική φάση επέκτασης μεταβλητής διάρκειας, εγγράφησαν 335 ασθενείς, εκ των οποίων 89 ταυτοποιήθηκαν ως ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Σε αυτούς τους 89 ασθενείς, το μέσο ποσοστό μείωσης της LDL χοληστερόλης ήταν περίπου 20%. Η ατορβαστατίνη χορηγήθηκε σε δόσεις έως και 80 mg/ημέρα.

#### Αθηροσκλήρυνση

Στη μελέτη «Αντιστροφή της Αθηροσκλήρυνσης με Επιθετική Μείωση των Επιπέδων των Λιπιδίων» (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering) (REVERSAL), αξιολογήθηκε με ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS), κατά τη διάρκεια αγγειογραφίας, η επίδραση εντατικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με ατορβαστατίνη 80 mg και της συνήθους υπολιπιδαιμικής αγωγής με πραβαστατίνη 40 mg στη στεφανιαία αθηροσκλήρυνση, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Σε αυτή την τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, το IVUS πραγματοποιήθηκε στην αρχική επίσκεψη και στους 18 μήνες σε 502 ασθενείς. Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη (n=253), δεν υπήρξε εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης.

Η διάμεση 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 ατορβαστατίνη και +2,7% (p=0,001) για την ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη (n=249). Συγκρινόμενα με της πραβαστατίνης, τα αποτελέσματα της ατορβαστατίνης ήταν στατιστικά

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 αυτήν τη μελέτη.

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

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

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

Η επίδραση της εντατικής υπολιπιδαιμικής αγωγής στα μείζονα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία δεν εξετάστηκε σε αυτή τη μελέτη. Συνεπώς, η κλινική σημασία των απεικονιστικών αποτελεσμάτων αυτών όσον αφορά στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν είναι γνωστή.

### Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Στη μελέτη MIRACL, αξιολογήθηκε η χορήγηση 80 mg ατορβαστατίνης σε 3.086 ασθενείς (ατορβαστατίνη  $n=1.538$ , εικονικό φάρμακο  $n=1.548$ ) με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q ή ασταθή στηθάγχη). Η θεραπεία ξεκίνησε κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης μετά την εισαγωγή σε νοσοκομείο και διήρκεσε για μία περίοδο 16 εβδομάδων. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα αύξησε το χρόνο εμφάνισης του συνδυασμένου πρωτεύοντος τελικού σημείου, που ορίζεται ως θάνατος από οποιοδήποτε αίτιο, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή με ανάνηψη ή ασταθή στηθάγχη με ενδείξεις ισχαιμίας του μυοκαρδίου που απαιτεί εισαγωγή στο νοσοκομείο, επιδεικνύοντας μία μείωση του κινδύνου κατά 16% ( $p=0,048$ ). Αυτό οφειλόταν κυρίως στη μείωση κατά 26% της επανα-εισαγωγής στο νοσοκομείο για ασταθή στηθάγχη με ενδείξεις ισχαιμίας του μυοκαρδίου ( $p=0,018$ ). Τα άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία δεν ήταν στατιστικά σημαντικά από μόνα τους (συνολικά: εικονικό φάρμακο: 22,2%, ατορβαστατίνη: 22,4%).

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

### Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου

Η επίδραση της ατορβαστατίνης στη θανατηφόρο και μη θανατηφόρο στεφανιαία νόσο (ΣΝ) αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, την Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Οι ασθενείς ήταν υπέρτασοί, ηλικίας 40-79 ετών, χωρίς προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θεραπεία για στηθάγχη και με επίπεδα ολικής χοληστερόλης (TC)  $\leq 6,5 \text{ mmol/l}$  ( $251 \text{ mg/dl}$ ). Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον τρεις από τους εξής προκαθορισμένους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου: άρρενες, ηλικία  $\geq 55$  ετών, κάπνισμα, διαβήτης, ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε συγγενή πρώτου βαθμού, TC/HDL χοληστερόλη  $>6$ , περιφερική αγγειακή νόσο, υπέρτροφια της αριστερής κοιλίας, προηγούμενο ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ειδική ηλεκτροκαρδιογραφική

ανωμαλία, πρωτεϊνουρία/αλβουμινουρία. Από τους ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη δεν είχαν όλοι εκτιμηθεί ως υψηλού κινδύνου για εμφάνιση πρώτου καρδιαγγειακού συμβάματος.

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

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

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

<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 αντίστοιχα). Στις αναλύσεις υποομάδων 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 του μικρού ποσοστού 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 στη θεραπεία από την αντιπερτασική αγωγή κατά την έναρξη της θεραπείας. 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 δοκιμή, 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  $\leq$ 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 (κατά το διάστημα της διεξαγωγής της μελέτης), αμφιβληστροειδοπάθεια, μικρολευκωματινουρία ή μακρολευκωματινουρία.

Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία, 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	Αριθμός	Απόλυτη	Τιμή p
---------	---------	---------	---------	--------

	Μείωση Κινδύνου (%)	Συμβαμάτων (Ατορβαστατίνη έναντι Εικονικού φαρμάκου)	Μείωση Κινδύνου <sup>1</sup> (%)	
Μείζονα 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%	0,001
EM (θανατηφόρο και μη θανατηφόρο OEM, σιωπηλό EM)	42 %	38 έναντι 64	1,9%	0,007
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 χοληστερόλης των ασθενών. Παρατηρήθηκε μια ευνοϊκή τάση όσον αφορά το ρυθμό θνησιμότητας (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 του εικονικού φαρμάκου στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αξιολογήθηκε 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 πριν την έναρξη της θεραπείας 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 διάρκεια παρακολούθησης 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 μία 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 ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου 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 κίνδυνος για μόνο 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

Διενεργήθηκε μία μελέτη ανοικτής επισήμανσης διάρκειας 8 εβδομάδων σε παιδιά και έφηβους με γενετικώς επιβεβαιωμένη ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και αρχική τιμή LDL χοληστερόλης  $\geq 4$  mmol/l, προκειμένου να αξιολογηθούν η φαρμακοκινητική, η φαρμακοδυναμική, και η ασφάλεια και ανεκτικότητα της ατορβαστατίνης. Συνολικά στη μελέτη εγγράφησαν 39 παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 έως 17 ετών. Η ομάδα Cohort A συμπεριλάμβανε 15 παιδιά, ηλικίας 6 έως 12 ετών, Σταδίου 1 στην κλίμακα ανάπτυξης Tanner. Η ομάδα Cohort B συμπεριλάμβανε 24 παιδιά, ηλικίας 10-17 ετών, Σταδίου  $\geq 2$  στην κλίμακα ανάπτυξης Tanner.

Η αρχική δόση ατορβαστατίνης ήταν 5 mg ημερησίως με τη μορφή μασώμενου δισκίου για την Cohort A και 10 mg ημερησίως με τη μορφή δισκίου για την Cohort B. Η δόση της ατορβαστατίνης επιτρεπόταν να διπλασιαστεί σε περίπτωση που το άτομο δεν πετύχαινε το στόχο της τιμής LDL χοληστερόλης  $< 3,35$  mmol/l την Εβδομάδα 4 και εφόσον η ατορβαστατίνη ήταν καλώς ανεκτή.

Οι μέσες τιμές για την LDL χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, την VLDL χοληστερόλη και την απολιποπρωτεΐνη Β μειώθηκαν από την Εβδομάδα 2 σε όλα τα άτομα. Για τα άτομα των οποίων η δόση είχε διπλασιαστεί, παρατηρήθηκαν επιπρόσθετες μειώσεις ήδη σε 2 εβδομάδες, κατά την πρώτη αξιολόγηση, μετά την αύξηση της δόσης. Οι μέσες ποσοστιαίες μειώσεις στις παραμέτρους των λιπιδίων ήταν παρόμοιες και για τις δύο ομάδες, ανεξάρτητα εάν τα άτομα παρέμειναν στην αρχική δόση ή διπλασίασαν την αρχική δόση τους. Την Εβδομάδα 8, κατά μέσο όρο, η ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων ήταν περίπου 40% και 30%, αντίστοιχα, εντός του εύρους της έκθεσης.

Σε μια δεύτερη μελέτη, μονού σκέλους, ανοικτής επισήμανσης, εγγράφησαν 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 στην κλίμακα ανάπτυξης Tanner (γενικά με ηλικίες που κυμαίνονταν από 6 έως 10 ετών). Η δοσολογία της ατορβαστατίνης (άπαξ ημερησίως) ξεκίνησε στα 5 mg (μασώμενο δισκίο) σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών. Τα 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 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. Βλέπε 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, το ΔΜΣ (BMI), το στάδιο στην κλίμακα ανάπτυξης 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 διάρκεια της 3ετούς μελέτης. Δεν σημειώθηκε καμία αξιολογηθείσα από τον ερευνητή επίδραση του φαρμάκου στο ύψος, το βάρος, το ΔΜΣ ανά ηλικία ή ανά φύλο ανά επίσκεψη.

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

#### Ετερόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία σε Παιδιατρικούς Ασθενείς ηλικίας 10-17 ετών

Σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη η οποία ακολουθήθηκε από μια φάση ανοιχτής επισήμανσης, 187 αγόρια και κορίτσια μετά την εμμηναρχή ηλικίας 10-17 ετών (μέση ηλικία 14,1 ετών) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία ή σοβαρή υπερχοληστερολαιμία τυχαιοποιήθηκαν σε μία ομάδα που έλαβε ατορβαστατίνη (n=140) ή σε μία ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (n=47) για 26 εβδομάδες και στη συνέχεια έλαβαν και οι δύο ομάδες ατορβαστατίνη για άλλες 26 εβδομάδες. Η δοσολογία για την ομάδα της ατορβαστατίνης (μία φορά την ημέρα) ήταν 10 mg για τις 4 πρώτες εβδομάδες και αυξανόταν στα 20 mg αν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης ήταν >3,36 mmol/l. Η ατορβαστατίνη μείωσε σημαντικά τα επίπεδα στο πλάσμα της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της απολιποπρωτεΐνης Β κατά τη διπλά τυφλή περίοδο των 26 εβδομάδων. Η μέση τελική τιμή για την LDL χοληστερόλη που επιτεύχθηκε ήταν 3,38 mmol/l (διακύμανση: 1,81-6,26 mmol/l) στην ομάδα της ατορβαστατίνης συγκριτικά με 5,91 mmol/l (διακύμανση: 3,93-9,96 mmol/l) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια των 26 εβδομάδων της διπλά τυφλής φάσης.

Μία επιπλέον παιδιατρική μελέτη με ατορβαστατίνη έναντι κολεστιπόλης σε ασθενείς με

υπερχοληστερολαιμία ηλικίας 10-18 ετών έδειξε ότι η ατορβαστατίνη (N=25) προκάλεσε μία σημαντική μείωση στην LDL χοληστερόλη την εβδομάδα 26 ( $p < 0,05$ ) συγκριτικά με την κολεστιπόλη (N=31).

Μία μελέτη παρηγορητικής χορήγησης σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία (συμπεριλαμβανομένης της ομόζυγης υπερχοληστερολαιμίας) περιέλαβε 46 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν ατορβαστατίνη η οποία τιτλοποιήθηκε ανάλογα με την ανταπόκριση (κάποιοι ασθενείς έλαβαν 80 mg ανά ημέρα). Η μελέτη διήρκησε 3 χρόνια: η LDL χοληστερόλη μειώθηκε κατά 36%.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ατορβαστατίνη στην παιδική ηλικία προκειμένου να μειωθεί η νοσηρότητα και θνησιμότητα κατά την ενήλικη ηλικία 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 λιγότερο από 6 ετών για τη θεραπεία της ετερόζυγης υπερχοληστερολαιμίας και σε παιδιά ηλικίας 0 έως λιγότερο από 18 ετών για τη θεραπεία της ομόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, της συνδυασμένης (μεικτής) υπερχοληστερολαιμίας, της πρωτοπαθούς υπερχοληστερολαιμίας και για την πρόληψη καρδιακών συμβαμάτων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες για την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η ατορβαστατίνη απορροφάται ταχέως μετά την από στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) επιτυγχάνονται εντός 1-2 ωρών. Ο βαθμός απορρόφησης αυξάνει αναλογικά με τη δόση της ατορβαστατίνης. Μετά την από στόματος χορήγηση, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 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 και/ή 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 παραϋδροξυλιωμένα παράγωγα και διάφορα προϊόντα β-οξειδωσης. Εκτός των άλλων μεταβολικών οδών τα προϊόντα αυτά μεταβολίζονται επιπλέον μέσω γλυκουρονιδίωσης. *In vitro*, η αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης από τους όρθο και παραϋδροξυλιωμένους μεταβολίτες είναι ισοδύναμη με εκείνη της ατορβαστατίνης. Περίπου το 70% της ανασταλτικής επίδρασης επί της κυκλοφορούσας HMG-CoA αναγωγάσης αποδίδεται στους ενεργούς μεταβολίτες της.

### Αποβολή

Η ατορβαστατίνη μετά τον ηπατικό και/ή τον εξωηπατικό μεταβολισμό της αποβάλλεται κυρίως στη χολή. Ωστόσο, η ατορβαστατίνη δεν φαίνεται να υπόκειται σε σημαντική εντεροηπατική επανακυκλοφορία. Ο μέσος χρόνος ημιζωής της αποβολής της ατορβαστατίνης από το πλάσμα στους 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 της ατορβαστατίνης μέσω της χολής.

### Ειδικοί πληθυσμοί

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

**Παιδιατρικός πληθυσμός:** Σε μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης 8 εβδομάδων, παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6-17 ετών) σταδίου Tanner 1 (N=15) και σταδίου Tanner  $\geq 2$  (N=24) με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία και τιμές LDL-C  $\geq 4$  mmol/l κατά την έναρξη της θεραπείας έλαβαν θεραπεία με 5 ή 10 mg μασώμενα δισκία ή 10 ή 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία εφάπαξ ημερησίως, αντίστοιχα. Το σωματικό βάρος ήταν η μόνη σημαντική συμμεταβλητή στο φαρμακοκινητικό μοντέλο του πληθυσμού της ατορβαστατίνης. Η φαινόμενη κάθαρση της από το στόματος χορηγούμενης ατορβαστατίνης σε παιδιατρικά άτομα φάνηκε να είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων όταν υπέστη αλλομετρική κλιμάκωση ως προς το σωματικό βάρος. Σταθερές μειώσεις της LDL-C και της TC παρατηρήθηκαν σε όλο το εύρος των εκθέσεων σε ατορβαστατίνη και ο-υδροξυατορβαστατίνη.

**Φύλο:** Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της σε γυναίκες διαφέρουν (περίπου 20% υψηλότερη η  $C_{max}$  και περίπου 10% χαμηλότερη η AUC) από εκείνες των ανδρών. Οι διαφορές αυτές δεν είχαν κλινική σημασία, και, κατά συνέπεια, μεταξύ ανδρών και γυναικών δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην επίδραση του φαρμάκου στα λιπίδια.

**Νεφρική δυσλειτουργία:** Η παρουσία νεφρικής νόσου δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα 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 είναι σημαντικά αυξημένες (περίπου 16 φορές η  $C_{max}$  και περίπου 11 φορές η AUC).

**Πολυμορφισμός στο γονίδιο SLCO1B1:** Στην ηπατική πρόσληψη όλων των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης συμπεριλαμβανομένης της ατορβαστατίνης εμπλέκεται ο μεταφορέας OATP1B1. Σε ασθενείς με πολυμορφισμό του γονιδίου SLCO1B1 υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στην ατορβαστατίνη που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ραβδομύδωσης (βλ. παράγραφο 4.4). Ο πολυμορφισμός στην κωδικοποίηση του γονιδίου OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) σχετίζεται με κατά 2,4 φορές μεγαλύτερη έκθεση στην ατορβαστατίνη (AUC) σε σχέση με τα άτομα χωρίς αυτή την παραλλαγή στο γονότυπο (c.521TT). Σε αυτούς τους ασθενείς είναι επίσης πιθανή μια γενετικά επηρεασμένη ηπατική πρόσληψη της ατορβαστατίνης. Οι πιθανές επιπτώσεις στην αποτελεσματικότητα δεν είναι γνωστές.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η ατορβαστατίνη δεν εμφάνισε ενδεχόμενη μεταλλαξιογόνο και κλαστογόνο δράση σε μια σειρά 4 *in vitro* δοκιμασιών και 1 *in vivo* προσδιορισμού. Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε καρκινογόνο δράση σε αρουραίους, όμως υψηλές δόσεις σε ποντίκια (που οδήγησαν σε 6-11πλάσια  $AUC_{0-24h}$  της επιτυγχανόμενης σε ανθρώπους στις υψηλότερες συνιστώμενες δόσεις) εμφάνισαν ηπατοκυτταρικά αδενώματα στα άρρενα και ηπατοκυτταρικά καρκινώματα στα θήλεα ζώα.

Έχει δειχθεί από πειραματικές μελέτες σε ζώα ότι οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη του εμβρύου. Σε αρουραίους, κουνέλια και σκύλους η ατορβαστατίνη δεν είχε καμία επίδραση στην γονιμότητα και δεν είχε τερατογόνο δράση, εντούτοις σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα παρατηρήθηκε εμβρυϊκή τοξικότητα σε αρουραίους και κουνέλια. Η ανάπτυξη των νεογνών των αρουραίων καθυστέρησε και η μεταγεννητική επιβίωση μειώθηκε κατά την έκθεση της μητέρας σε υψηλές δόσεις ατορβαστατίνης. Σε αρουραίους, υπάρχουν ενδείξεις μεταφοράς δια μέσου του πλακούντα. Σε αρουραίους οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα ήταν παρόμοιες με αυτές στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η ατορβαστατίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου:

Νατρίου υδροξείδιο  
Νάτριο λαουρυλοθειικό  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Κροσποβιδόνη  
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

#### Επικάλυψη:

Πολυβινυλαλκοόλη  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000  
Τάλκης

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

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

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.  
Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

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

Συσκευασία κυψέλης (OPA/Alu/PVC-φύλλο αλουμινίου): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

10 mg: 85905/03-09-2020

20 mg: 85906/03-09-2020

40 mg: 85907/03-09-2020

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Μαΐου 2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Ιουνίου 2016

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

15 Ιανουαρίου 2025

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (<http://www.eof.gr>)

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Atoridor 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg ατορβαστατίνης ως ασβεστιούχο ατορβαστατίνη.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Λακτόζη μονοϋδρική (mg/δισκίο): 175 mg

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά, ελαφρώς κυρτά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με λοξοτομημένα άκρα, με διάμετρο δισκίου 9 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπερχοληστερολαιμία

Το Atoridor ενδείκνυται συμπληρωματικά της διαίτας για τη μείωση των αυξημένων επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης Β, και των τριγλυκεριδίων σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών ή μεγαλύτερα με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία συμπεριλαμβανομένης της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (ετερόζυγη παραλλαγή) ή της συνδυασμένης (μεικτής) υπερλιπιδαιμίας (που αντιστοιχεί στους τύπους Ια και Ιβ σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση κατά Fredrickson) όταν η ανταπόκριση στη διαίτα και τα άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα δεν επαρκούν.

Το Atoridor ενδείκνυται επίσης για τη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης σε ενήλικες με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία συμπληρωματικά σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είναι διαθέσιμες.

Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ο ασθενής πριν από τη λήψη του Atoridor πρέπει να ακολουθήσει μια καθιερωμένη διαίτα μείωσης της χοληστερόλης, την οποία και πρέπει να συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας του με το Atoridor.

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

Η συνήθης αρχική δόση είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται ανά διαστήματα των 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 Atoridor 10 mg άπαξ ημερησίως. Η θεραπευτική ανταπόκριση γίνεται εμφανής εντός 2 εβδομάδων, και η μέγιστη θεραπευτική ανταπόκριση συνήθως επιτυγχάνεται εντός 4 εβδομάδων. Η ανταπόκριση διατηρείται κατά τη διάρκεια της χρόνιας θεραπείας.

#### Ετερόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Οι ασθενείς πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με 10 mg Atoridor ημερησίως. Οι δόσεις πρέπει να εξατομικεύονται και να προσαρμόζονται κάθε 4 εβδομάδες έως 40 mg ημερησίως. Στη συνέχεια, είτε η δόση αυξάνεται στη μέγιστη τιμή των 80 mg ημερησίως ή χορηγούνται 40 mg ατορβαστατίνης μία φορά την ημέρα, σε συνδυασμό με κάποιο συμπλοκοποιητή χολικών οξέων.

#### Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Διατίθενται μόνο περιορισμένα δεδομένα (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 σε αυτούς τους ασθενείς ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είναι διαθέσιμες.

#### Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου

Στις δοκιμές πρωτογενούς πρόληψης η δόση ήταν 10 mg/ημέρα. Υψηλότερες δόσεις μπορεί να είναι απαραίτητες ώστε 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 Atoridor πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Το Atoridor αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργή ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Χρήση σε ηλικιωμένους

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

#### Παιδιατρική χρήση

*Υπερχοληστερολαιμία:*

Η χορήγηση σε παιδιά πρέπει να πραγματοποιείται μόνο από γιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία παιδιατρικής υπερλιπιδαιμίας και οι ασθενείς πρέπει να επανεκτιμώνται σε τακτική βάση ώστε να αξιολογείται η πρόοδος.

Για ασθενείς με Ετερόζυγο Οικογενή Υπερχοληστερολαιμία, ηλικίας 10 ετών και άνω, η συνιστώμενη αρχική δόση της 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 πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με το συνιστώμενο στόχο της θεραπείας. Προσαρμογές πρέπει να πραγματοποιούνται ανά διαστήματα 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 ασφάλειας και αποτελεσματικότητας διαθέσιμα σε παιδιά ηλικίας 6 έως 10 ετών με Ετερόζυγο Οικογενή Υπερχοληστερολαιμία που προέρχονται από μελέτες ανοικτής επισήμανσης. Η ατορβαστατίνη δεν ενδείκνυται για θεραπεία ασθενών ηλικίας κάτω των 10 ετών. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Άλλες φαρμακευτικές μορφές/περιεκτικότητες μπορεί να είναι πιο κατάλληλες για αυτό τον πληθυσμό.

#### Συγχορήγηση με άλλα φάρμακα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν τους αντιικούς παράγοντες κατά της ηπατίτιδας C ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη ή λετερμοβίρη για προφύλαξη έναντι λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό ταυτόχρονα με την ατορβαστατίνη, η δόση της ατορβαστατίνης δεν 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).

#### Τρόπος χορήγησης

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

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το Atoridor αντενδείκνυται σε ασθενείς:

- με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- με ενεργή ηπατική νόσο ή ανεξήγητη επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών του ορού μεγαλύτερη από το 3πλάσιο των ανώτατων φυσιολογικών ορίων
- κατά τη διάρκεια της κύησης, του θηλασμού και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.6).
- που λαμβάνουν θεραπεία με τα αντιικά γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη κατά της ηπατίτιδας C.

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

#### Ηπατική ανεπάρκεια

Δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν οποιοδήποτε σημείο ή σύμπτωμα ενδεικτικό ηπατικής βλάβης πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας.

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών πρέπει να παρακολουθούνται μέχρις ότου η(οι) διαταραχή(ές) αποκατασταθεί(ούν). Αν μία αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών μεγαλύτερη του 3πλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών επιμένει, συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης του Atoridor (βλ. παράγραφο 4.8).

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

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

Σε μια post-hoc ανάλυση υποκατηγοριών αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο που είχαν υποστεί πρόσφατα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο υπήρξε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς οι οποίοι ξεκίνησαν θεραπεία με ατορβαστατίνη 80 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Αυξημένος κίνδυνος παρατηρήθηκε ιδιαίτερα σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή κενοχωριώδους εμφράκτου κατά την εισαγωγή στη μελέτη. Στους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή κενοχωριώδους εμφράκτου, ο λόγος κινδύνου και οφέλους της ατορβαστατίνης 80 mg είναι απροσδιόριστος, 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 ραβδομυόλυση, μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση που χαρακτηρίζεται από σημαντικά αυξημένα επίπεδα της κινάσης της κρεατίνης – (CK) (>10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια), μυοσφαιριναιμία και μυοσφαιρινουρία που μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ορισμένες στατίνες, ή μετά την ολοκλήρωσή της, υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές περί ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM). Η ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια χαρακτηρίζεται κλινικά από επίμονη αδυναμία των εγγύς μυών και από αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης στον ορό, τα οποία διατηρούνται ακόμα και μετά τη διακοπή της αγωγής με στατίνες, θετικό αντίσωμα κατά της HMG-CoA αναγωγάσης και βελτίωση με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Σε λίγες περιπτώσεις έχει αναφερθεί ότι οι στατίνες προκαλούν εκ νέου (de novo) ή επιδεινώνουν προϋπάρχουσα μυσθένεια gravis ή οφθαλμική μυσθένεια (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση επιδείνωσης των συμπτωμάτων, η χορήγηση του Atoridor πρέπει να διακόπτεται. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υποτροπής κατά την (επανα-)χορήγηση της ίδιας ή διαφορετικής στατίνης.

#### Πριν την έναρξη της θεραπείας

Η ατορβαστατίνη πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εμφάνιση ραβδομυόλυσης. Τα επίπεδα της κινάσης της κρεατίνης (CK) πρέπει να προσδιορίζονται πριν την έναρξη της θεραπείας με στατίνες στις ακόλουθες καταστάσεις:

- Νεφρική δυσλειτουργία
- Υποθυρεοειδισμός
- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικής μυϊκής διαταραχής
- Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με στατίνη ή φιβράτη
- Προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου και/ή όταν καταναλώνονται μεγάλες ποσότητες οινοπνευματωδών

- Σε ηλικιωμένους (ηλικίας >70 ετών) η αναγκαιότητα μιας τέτοιας μέτρησης πρέπει να εξετάζεται με βάση την ύπαρξη άλλων παραγόντων που προδιαθέτουν για ραβδομύλωση
- Σε καταστάσεις όπου μπορεί να συμβεί αύξηση στα επίπεδα πλάσματος, όπως σε αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5) και σε ειδικούς πληθυσμούς συμπεριλαμβανομένων γενετικών υποπληθυσμών (βλ. παράγραφο 5.2)

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

Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πριν από την έναρξη της θεραπείας, η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινά.

#### 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 σημαντικά αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια), πρέπει να προσδιορίζονται εκ νέου 5 έως 7 ημέρες αργότερα για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.

#### Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

- Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως μυϊκούς πόνους, κράμπες ή αδυναμία, ιδιαίτερα εάν συνοδεύονται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό.
- Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, ενώ ένας ασθενής βρίσκεται υπό θεραπεία με ατορβαστατίνη, πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της CK. Εάν διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα είναι σημαντικά αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια), η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.
- Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινή δυσφορία, ακόμα και αν τα επίπεδα CK είναι αυξημένα έως  $\leq 5$  x ανώτατα φυσιολογικά όρια, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο 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 στενή παρακολούθηση.
- Η ατορβαστατίνη πρέπει να διακοπεί εάν σημειωθούν κλινικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της CK (>10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια), ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρχει υπόνοια ραβδομύλωσης.

#### Ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ο κίνδυνος εμφάνισης ραβδομύλωσης αυξάνεται όταν η ατορβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα όπως πιθανοί αναστολείς του CYP3A4 ή πρωτεΐνες μεταφορείς (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, δελαβιρδίνη, στριπεντόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποζακοναζόλη, λετερμοβίρη και αναστολείς της HIV πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης, λοπιναβίρης, αταζαναβίρης, ινδιναβίρης, δαρουναβίρης, τιπραναβίρης/ριτοναβίρης κ.λπ.). Ο κίνδυνος μυοπάθειας μπορεί επίσης να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζιλής και άλλων παραγώγων ινικού οξέος, αντιικών για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C (HCV) (π.χ. μπόσεπρεβίρης, τελαπρεβίρης, ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης, λεντιπασβίρης/σοφοσμπουβίρης), ερυθρομυκίνης, νιασίνης, ή εξετιμίμπης. Εάν είναι δυνατό, εναλλακτικές θεραπείες (χωρίς αλληλεπίδραση) πρέπει να εξετάζονται αντί αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Σε περιπτώσεις που η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά τα οφέλη σε σχέση με τους κινδύνους της ταυτόχρονης θεραπείας. Όταν ασθενείς λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τη



συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα, συνιστάται χαμηλότερη μέγιστη δόση ατορβαστατίνης. Επιπρόσθετα, στην περίπτωση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, πρέπει να εξετάζεται χαμηλότερη δόση έναρξης ατορβαστατίνης και συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Atoridor δεν πρέπει να συγχορηγείται με συστημακές μορφές φουσιδικού οξέος ή για διάστημα 7 ημερών από τη διακοπή θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς στους οποίους η χρήση φουσιδικού οξέος μέσω συστηματικής οδού θεωρείται απαραίτητη, η θεραπεία με στατίνη πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομύλωσης (συμπεριλαμβανομένων κάποιων περιπτώσεων που κατέληξαν σε θάνατο) σε ασθενείς που λάμβαναν φουσιδικό οξύ σε συνδυασμό με στατίνες (βλ. παράγραφο 4.5). Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να αναζητούν άμεσα ιατρική συμβουλή εάν εκδηλώσουν οποιαδήποτε συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, πόνου ή ευαισθησίας.

Η θεραπεία με στατίνη μπορεί να επανεισαχθεί 7 ημέρες μετά την τελευταία δόση φουσιδικού οξέος.

Σε εξαιρετικές περιστάσεις, όπου απαιτείται παρατεταμένη χορήγηση φουσιδικού οξέος μέσω συστηματικής οδού, π.χ., για την αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη για συγχορήγηση του Atoridor με φουσιδικό οξύ πρέπει να εξετάζεται μόνο κατά περίπτωση και υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

Ο κίνδυνος μυοπάθειας ή/και ραβδομύλωσης μπορεί να αυξηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης (π.χ. ατορβαστατίνη) και δαπτομυκίνης (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής αναστολής της χορήγησης της ατορβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν δαπτομυκίνη, εκτός εάν τα οφέλη της ταυτόχρονης χορήγησης υπερτερούν του κινδύνου. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, τα επίπεδα της κινάσης κρεατίνης θα πρέπει να μετρώνται 2-3 φορές την εβδομάδα και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν σημεία ή συμπτώματα που θα μπορούσαν να σχετίζονται με μυοπάθεια.

### Παιδιατρική χρήση

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 Σταδίου στην κλίμακα ανάπτυξης Tanner, και την μέτρηση του ύψους και του βάρους (βλ. παράγραφο 4.8).

### Διάμεση πνευμονική νόσος

Έχουν αναφερθεί εξαιρετικά σπάνια περιστατικά διάμεσης πνευμονικής νόσου με κάποιες στατίνες, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Τα εμφανή συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής υγείας (κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετό). Εάν υπάρχει υποψία ότι ένας ασθενής έχει αναπτύξει διάμεση πνευμονική νόσο, η θεραπεία με στατίνες πρέπει να διακοπεί.

### Σακχαρώδης Διαβήτης

Κάποια στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι στατίνες ως κατηγορία αυξάνουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα και σε κάποιους ασθενείς, οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο μελλοντικής εμφάνισης διαβήτη, μπορεί να προκαλέσουν επίπεδα υπεργλυκαιμίας, ώστε να απαιτείται η τυπική φροντίδα για το διαβήτη. Αυτός ο κίνδυνος, ωστόσο, αντισταθμίζεται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου από τη χρήση στατινών και συνεπώς δεν πρέπει να αποτελεί αιτία για τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (επίπεδα γλυκόζης 5,6 έως 6,9 mmol/l σε κατάσταση νηστείας, Δείκτης Μάζας Σώματος >30 kg/m<sup>2</sup>, αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) πρέπει να παρακολουθούνται και κλινικά και βιοχημικά σύμφωνα με τις εθνικές οδηγίες.

## Έκδοχα

### Λακτόζη

Το Atoigidor περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

### Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **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 των μεταφορέων εκροής της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) 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). Ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς του CYP3A4 ή πρωτεϊνών μεταφορέων μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα και αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί με ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δυνητικά μπορούν να προκαλέσουν μυοπάθεια, όπως είναι τα παράγωγα ινικού οξέος και η εξετιμίμη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

### Αναστολείς του CYP3A4

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 έχει φανεί ότι μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης (βλ. Πίνακα 1 και ειδικές πληροφορίες παρακάτω). Η συγχωρήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, δελαβιρδίνη, στριπεντόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποζακοναζόλη, ορισμένα αντιικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HCV (π.χ. ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη) και αναστολείς της HIV πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης, λοπιναβίρης, αταζαναβίρης, ινδιναβίρης, δαρουναβίρης, κ.λπ.) πρέπει να αποφεύγεται, εάν αυτό είναι δυνατό. Σε περιπτώσεις που η συγχωρήγηση αυτών των φαρμάκων με ατορβαστατίνη δεν μπορεί να αποφευχθεί, πρέπει να εξετάζονται χαμηλότερες δόσεις έναρξης και μέγιστες δόσεις ατορβαστατίνης και συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση των ασθενών (βλ. Πίνακα 1).

Μετρίως ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη και φλουκοναζόλη) μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα (βλ. Πίνακα 1). Έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος μυοπάθειας με τη χορήγηση ερυθρομυκίνης σε συνδυασμό με στατίνες. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων για την αξιολόγηση των επιδράσεων της αμωδαρόνης ή της βεραπαμίλης στην ατορβαστατίνη. Και η αμωδαρόνη και η βεραπαμίλη είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη δράση του CYP3A4 και η συγχωρήγηση με την ατορβαστατίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στην ατορβαστατίνη. Για το λόγο αυτό, πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση μιας χαμηλότερης μέγιστης δόσης ατορβαστατίνης και συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση των ασθενών όταν ταυτόχρονα χορηγούνται μετρίως ισχυροί αναστολείς του CYP3A4. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση μετά την έναρξη ή τις επακόλουθες ρυθμίσεις της δόσης του αναστολέα.

### Επαγωγείς του CYP3A4

Ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A (π.χ. εφαιβιρένζη, ριφαμπίνη, Βότανο του Αγίου Ιωάννη) μπορεί να οδηγήσει σε ποικίλες μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Εξαιτίας του διπλού μηχανισμού αλληλεπίδρασης της ριφαμπίνης, (επαγωγή του κυτοχρώματος P450 3A και αναστολή του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1), συνιστάται ταυτόχρονη συγχορήγηση της ατορβαστατίνης με τη ριφαμπίνη, καθώς καθυστερημένη χορήγηση της ατορβαστατίνης μετά από χορήγηση της ριφαμπίνης έχει συσχετιστεί με σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Η επίδραση της ριφαμπίνης στις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στα ηπατοκύτταρα δεν είναι, ωστόσο, γνωστή και εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χορήγηση, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την αποτελεσματικότητα.

#### Αναστολείς μεταφοράς

Οι αναστολείς των πρωτεϊνών μεταφοράς μπορεί να αυξήσουν τη συστηματική έκθεση της ατορβαστατίνης. Η κυκλοσπορίνη και η λετεμοβίρη 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). Δεν είναι γνωστή η επίδραση της αναστολής των μεταφορέων ηπατικής πρόσληψης στην έκθεση της ατορβαστατίνης στα ηπατοκύτταρα. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται μείωση της δόσης και κλινική παρακολούθηση για την αποτελεσματικότητα (βλ. Πίνακα 1).

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

#### Γεμφιβροζίλη/παράγωγα ινικού οξέος

Η χρήση φιβρατών μόνων τους συσχετίζεται περιστασιακά με μυϊκά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Ο κίνδυνος αυτών των συμβαμάτων μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση παραγώγων ινικού οξέος και ατορβαστατίνης. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δόση ατορβαστατίνης προκειμένου να επιτευχθεί ο θεραπευτικός στόχος και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Εζετιμίμη

Η χρήση εζετιμίμης μόνης της συσχετίζεται με μυϊκά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Ο κίνδυνος αυτών των συμβαμάτων μπορεί επομένως να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση εζετιμίμης και ατορβαστατίνης. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

#### Κολεστιπόλη

Όταν μαζί με την ατορβαστατίνη χορηγήθηκε κολεστιπόλη οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (αναλογία της συγκέντρωσης ατορβαστατίνης: 0,74). Ωστόσο, όταν η ατορβαστατίνη και η κολεστιπόλη συγχορηγούνταν η επίδρασή τους στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερη από ότι όταν κάθε φαρμακευτικό προϊόν δινόταν ξεχωριστά.

#### Φουσιδικό οξύ

Ο κίνδυνος μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, μπορεί να αυξηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση φουσιδικού οξέος μέσω συστηματικής οδού με στατίνες. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε είναι φαρμακοδυναμική είτε φαρμακοκινητική, ή και τα δύο) δεν είναι ακόμη γνωστός. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομυόλυσης (συμπεριλαμβανομένων κάποιων περιπτώσεων που κατέληξαν σε θάνατο) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτό τον συνδυασμό.

Εάν η θεραπεία με φουσιδικό οξύ μέσω συστηματικής οδού είναι απαραίτητη, η θεραπεία με ατορβαστατίνη πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Βλ. επίσης παράγραφο 4.4.

#### Κολχικίνη

Παρότι δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με ατορβαστατίνη και κολχικίνη, έχουν αναφερθεί περιστατικά μυοπάθειας με τη συγχορήγηση ατορβαστατίνης με κολχικίνη, και πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της ατορβαστατίνης με κολχικίνη.

#### Δαπτομυκίνη

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας ή/και ραβδομυόλυσης με τη συγχορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης (π.χ. ατορβαστατίνη) και δαπτομυκίνης. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Επίδραση της ατορβαστατίνης στα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

##### Διγοξίνη

Όταν συγχορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις διγοξίνης με 10 mg ατορβαστατίνης, οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκαν ελαφρώς. Οι ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

##### Από στόματος αντισυλληπτικά

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

##### Βαρφαρίνη

Σε μία κλινική μελέτη στην οποία οι ασθενείς λάμβαναν χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, η συγχορήγηση 80 mg ατορβαστατίνης ημερησίως μαζί με βαρφαρίνη προκάλεσε μικρή μείωση του χρόνου προθρομβίνης περίπου 1,7 δευτερόλεπτα κατά τις πρώτες 4 ημέρες της χορήγησης της δόσης, ο οποίος όμως επανήλθε στο φυσιολογικό εντός 15 ημερών θεραπείας με ατορβαστατίνη. Παρόλο που έχουν αναφερθεί μόνο πολύ σπάνιες περιπτώσεις κλινικά σημαντικών αντιπηκτικών αλληλεπιδράσεων, ο χρόνος προθρομβίνης πρέπει να προσδιορίζεται πριν την έναρξη χορήγησης της ατορβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά και αρκετά συχνά κατά την αρχή της θεραπείας προκειμένου να διασφαλιστεί ότι δεν λαμβάνει χώρα σημαντική μεταβολή στο χρόνο προθρομβίνης. Μόλις επισημανθεί ένας σταθερός χρόνος προθρομβίνης, οι χρόνοι προθρομβίνης μπορούν να παρακολουθούνται στα διαστήματα που συνήθως συνιστώνται στους ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Εάν η δόση της ατορβαστατίνης μεταβληθεί ή διακοπεί, πρέπει να ακολουθηθεί η ίδια διαδικασία. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη δεν έχει συσχετιστεί με αιμορραγία ή με μεταβολές στο χρόνο προθρομβίνης σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.

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

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν και δοσολογικό σχήμα	Ατορβαστατίνη		
	Δόση (mg)	Αναλογία της AUC <sup>&amp;</sup>	Κλινική Σύσταση <sup>#</sup>

Γκλεκαπρεβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως /Πιμπρεντασβίρη 120 mg άπαξ ημερησίως, 7 ημέρες	10 mg άπαξ ημερησίως για 7 ημέρες	8,3	Αντενδείκνυται η συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν γκλεκαπρεβίρη ή πιμπρεντασβίρη (βλ. παράγραφο 4.3).
Τιπραναβίρη 500 mg δύο φορές ημερησίως/ Ριτοναβίρη 200 mg δύο φορές ημερησίως, 8 ημέρες (ημέρες 14 έως 21)	40 mg την ημέρα 1, 10 mg την ημέρα 20	9,4	Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, να μην υπερβαίνονται τα 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Τελαπρεβίρη 750 mg ανά 8 ώρες, 10 ημέρες	20 mg, εφάπαξ δόση	7,9	
Κυκλοσπορίνη 5,2 mg/kg/ημέρα, σταθερή δόση	10 mg άπαξ ημερησίως για 28 ημέρες	8,7	
Λοπιναβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως/ Ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως, 14 ημέρες	20 mg άπαξ ημερησίως για 4 ημέρες	5,9	Στις περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, συνιστώνται οι χαμηλότερες δόσεις συντήρησης ατορβαστατίνης. Σε δόσεις ατορβαστατίνης που υπερβαίνουν τα 20 mg, συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές ημερησίως, 9 ημέρες	80 mg άπαξ ημερησίως για 8 ημέρες	4,5	
Σακουϊναβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως/ Ριτοναβίρη 300 mg δύο φορές ημερησίως από τις ημέρες 5-7, με αύξηση έως τα 400 mg δύο φορές ημερησίως την ημέρα 8, ημέρες 4-18, 30 λεπτά μετά τη χορήγηση της ατορβαστατίνης	40 mg άπαξ ημερησίως για 4 ημέρες	3,9	Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη είναι απαραίτητη, συνιστώνται οι χαμηλότερες δόσεις συντήρησης ατορβαστατίνης. Σε δόσεις ατορβαστατίνης που υπερβαίνουν τα 40 mg, συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών
Δαρουναβίρη 300 mg δύο φορές ημερησίως/ Ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως, 9 ημέρες	10 mg άπαξ ημερησίως για 4 ημέρες	3,4	
Ιτρακοναζόλη 200 mg άπαξ ημερησίως, 4 ημέρες	40 mg εφάπαξ δόση	3,3	
Φοσαμπρεναβίρη 700 mg δύο φορές ημερησίως/ Ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως, 14 ημέρες	10 mg άπαξ ημερησίως για 4 ημέρες	2,5	
Φοσαμπρεναβίρη 1400 mg δύο φορές ημερησίως, 14 ημέρες	10 mg άπαξ ημερησίως για 4 ημέρες	2,3	
Ελμπασβίρη 50 mg άπαξ ημερησίως /Γκραζοπρεβίρη 200 mg άπαξ ημερησίως, 13 ημέρες	10 mg εφάπαξ δόση	1,95	

Λετερμοβίρη 480 mg άπαξ ημερησίως, 10 ημέρες	20 mg εφάπαξ δόση	3,29	Η δόση της ατορβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει την ημερήσια δόση των 20 mg κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με προϊόντα που περιέχουν λετερμοβίρη.
Νελφίναβίρη 1250 mg δύο φορές ημερησίως, 14 ημέρες	10 mg άπαξ ημερησίως για 28 ημέρες	1,74	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.
Χυμός Γκρέιπφρουτ, 240 ml άπαξ ημερησίως*	40 mg, εφάπαξ δόση	1,37	Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων χυμού γκρέιπφρουτ και ατορβαστατίνης.
Διλτιαζέμη 240 mg άπαξ ημερησίως, 28 ημέρες	40 mg, εφάπαξ δόση	1,51	Μετά την έναρξη ή μετά από ρυθμίσεις της δόσης διλτιαζέμης, συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Ερυθρομυκίνη 500 mg τέσσερις φορές ημερησίως, 7 ημέρες	10 mg, εφάπαξ δόση	1,33	Συνιστάται χαμηλότερη μέγιστη δόση και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Αμλοδιπίνη 10 mg, εφάπαξ δόση	80 mg, εφάπαξ δόση	1,18	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.
Σιμετιδίνη 300 mg τέσσερις φορές ημερησίως, 2 εβδομάδες	10 mg άπαξ ημερησίως για 2 εβδομάδες	1,00	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.
Κολεστιπόλη 10 g δύο φορές ημερησίως, 24 εβδομάδες	40 mg άπαξ ημερησίως για 8 εβδομάδες	0,74**	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.
Αντιόξινο εναιώρημα υδροξειδίου μαγνησίου και αργιλίου, 30 ml τέσσερις φορές ημερησίως, 17 ημέρες	10 mg άπαξ ημερησίως για 15 ημέρες	0,66	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.
Εφαβιρένζη 600 mg άπαξ ημερησίως, 14 ημέρες	10 mg για 3 ημέρες	0,59	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.
Ριφαμπικίνη 600 mg άπαξ ημερησίως, 7 ημέρες (συγχορηγούμενη)	40 mg εφάπαξ δόση	1,12	Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται ταυτόχρονη συγχορήγηση ατορβαστατίνης με ριφαμπικίνη, με κλινική παρακολούθηση.
Ριφαμπικίνη 600 mg άπαξ ημερησίως, 5 ημέρες (διαιρεμένες δόσεις)	40 mg εφάπαξ δόση	0,20	
Γεμφιβροζίλη 600 mg δύο φορές ημερησίως, 7 ημέρες	40 mg εφάπαξ δόση	1,35	Συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Φαινοφιβράτη 160 mg άπαξ ημερησίως, 7 ημέρες	40 mg εφάπαξ δόση	1,03	Συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

Μποσεπρεβίρη 800 mg τρεις φορές ημερησίως, 7 ημέρες	40 mg εφάπαξ δόση	2,3	Συνιστάται 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 διάρκεια της συγχορήγησης με μποσεπρεβίρη.
---	-------------------	-----	---

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

# Βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5 για την κλινική σημασία.

\* Περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά που αναστέλλουν το CYP3A4 και μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η πρόσληψη ενός ποτηριού 240 ml χυμού γκρέιπφρουτ είχε επίσης ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC του ενεργού ορθο-υδρόξυ μεταβολίτη κατά 20,4%. Μεγάλες ποσότητες χυμού γκρέιπφρουτ (περισσότερο από 1,2 l ημερησίως για 5 ημέρες) αύξησαν την AUC της ατορβαστατίνης κατά 2,5 φορές και την AUC των ενεργών αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης (ατορβαστατίνη και μεταβολίτες) κατά 1,3 φορές.

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

Πίνακας 2: Επίδραση της ατορβαστατίνης στη φαρμακοκινητική συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων

Ατορβαστατίνη και δοσολογικό σχήμα	Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα		
	Φαρμακευτικό προϊόν/Δόση (mg)	Αναλογία της AUC <sup>&amp;</sup>	Κλινική Σύσταση
80 mg άπαξ ημερησίως για 10 ημέρες	Διγοξίνη 0,25 mg άπαξ ημερησίως, 20 ημέρες	1,15	Οι ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.
40 mg άπαξ ημερησίως για 22 ημέρες	Από στόματος αντισυλληπτικά άπαξ ημερησίως, 2 μήνες - νοραιθινδρόνη 1 mg - αιθυνυλοιστραδιόλη 35 µg	1,28 1,19	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.
80 mg άπαξ ημερησίως για 15 ημέρες	* Φαιναζόνη, 600 mg εφάπαξ δόση	1,03	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.
10 mg, εφάπαξ δόση	Τιπραναβίρη 500 mg δύο φορές ημερησίως/ριτοναβίρη 200 mg δύο φορές ημερησίως, 7 ημέρες	1,08	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.
10 mg, άπαξ ημερησίως για 4 ημέρες	Φοσαμπρεναβίρη 1400 mg δύο φορές ημερησίως, 14 ημέρες	0,73	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.
10 mg άπαξ ημερησίως για 4 ημέρες	Φοσαμπρεναβίρη 700 mg δύο φορές ημερησίως/ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως, 14 ημέρες	0,99	Δεν υπάρχει ειδική σύσταση.

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

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. Η έκταση των αλληλεπιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή. Οι προαναφερθείσες αλληλεπιδράσεις για τους ενήλικες και οι προειδοποιήσεις στην παράγραφο 4.4 πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Κύηση

Το Atoridor αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Η ασφάλεια σε εγκύους δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με ατορβαστατίνη σε εγκύους. Έχουν ληφθεί σπάνιες αναφορές συγγενών ανωμαλιών μετά από ενδομήτρια έκθεση σε αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3).

Η θεραπεία της μητέρας με ατορβαστατίνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα μεβαλονικού οξέος στο έμβρυο, το οποίο είναι πρόδρομο μόριο στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης. Η αθηροσκλήρυνση είναι μία χρόνια διαδικασία, και κανονικά η διακοπή των φαρμακευτικών προϊόντων που μειώνουν τα λιπίδια κατά τη διάρκεια της κύησης πρέπει να έχει μικρή επίπτωση στον μακροχρόνιο κίνδυνο που σχετίζεται με την πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία.

Για τους λόγους αυτούς, το Atoridor δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που είναι έγκυες, που προσπαθούν να μείνουν έγκυες ή υπάρχει υποψία ότι είναι έγκυες. Η θεραπεία με το Atoridor πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μέχρι να καθοριστεί 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 παρόμοιες με αυτές στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Εξαιτίας της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι γυναίκες που λαμβάνουν Atoridor 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 σε ζώα η ατορβαστατίνη δεν είχε καμία επίδραση στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

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

Το Atoridor έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε βάση δεδομένων των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με ατορβαστατίνη 16.066 ασθενών που έλαβαν θεραπεία (8.755 με ατορβαστατίνη έναντι 7.311 με εικονικό φάρμακο) για μία μέση χρονική περίοδο 53 εβδομάδων, το 5,2% των ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη



διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με το 4% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Με βάση τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες και την εκτεταμένη εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, ο ακόλουθος πίνακας παρουσιάζει το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της ατορβαστατίνης.

Οι εκτιμώμενες συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσονται σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη: 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 (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί 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 βάρους, ανορεξία.

#### Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: επιάλτες, αϋπνία.

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: κεφαλαλγία.

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

Σπάνιες: περιφερική νευροπάθεια.

Μη γνωστές: μυασθένεια gravis.

#### Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές: όραση θαμπή.

Σπάνιες: οπτική διαταραχή.

Μη γνωστές: μυασθένεια των οφθαλμών.

#### Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές: εμβοές.

Πολύ σπάνιες: απώλεια ακοής.

#### Αγγειακές διαταραχές

Σπάνιες: αγγειίτιδα.

#### Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Συχνές: φαρυγγολαρυγγικό άλγος, επίσταξη.

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

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

Όχι συχνές: έμετος, άνω και κάτω κοιλιακό άλγος, 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, φυσαλιδώδη εξανθήματα συμπεριλαμβανομένου του πολύμορφου ερυθήματος, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, λειχηνοειδές φαρμακοεπαγόμενο εξάνθημα.

#### Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: μυαλγία, αρθραλγία, άλγος στα άκρα, μυϊκοί σπασμοί, οίδημα των αρθρώσεων, οσφυαλγία.  
Όχι συχνές: αυχεναλγία, μυϊκή κόπωση.  
Σπάνιες: μυοπάθεια, μυοσίτιδα, ραβδομυόλυση, ρήξη μυός, τενοντοπάθεια, κάποιες φορές ρήξη τένοντα ως επιπλοκή.  
Πολύ σπάνιες: σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο.  
Μη γνωστή συχνότητα: 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: κακουχία, εξασθένηση, θωρακικό άλγος, περιφερικό οίδημα, κόπωση, πυρεξία.

#### Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές: δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές, κινάση της κρεατίνης αίματος αυξημένη.  
Όχι συχνές: λευκοκύτταρα ούρων θετικά.

Όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα των τρανσαμινασών ορού σε ασθενείς που λάμβαναν ατορβαστατίνη. Οι μεταβολές αυτές ήταν συνήθως ήπιες, παροδικές και δεν απαιτούσαν διακοπή της θεραπείας. Σε ποσοστό 0,8% των ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (>3 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια). Οι αυξήσεις αυτές ήταν δοσοεξαρτώμενες και αναστρέψιμες σε όλους τους ασθενείς.

Σε ποσοστό 2,5% των ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα της κινάσης της κρεατίνης (CK) στον ορό μεγαλύτερα του 3πλάσιου των ανώτατων φυσιολογικών ορίων, παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Σε ποσοστό 0,4% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ατορβαστατίνη παρατηρήθηκαν επίπεδα 10 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών που έλαβαν θεραπεία με ατορβαστατίνη είχαν σε γενικές γραμμές ένα προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών 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 της αιτιώδους συνάφειας, 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 Σταδίου στην κλίμακα ανάπτυξης Tanner και τη 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, από τους οποίους 7 ασθενείς ήταν ηλικίας <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 κάποιες στατίνες:

- Σεξουαλική δυσλειτουργία.
- Κατάθλιψη.
- Εξαιρετικά σπάνια περιστατικά διάμεσης πνευμονικής νόσου, ιδιαίτερα μετά από μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σακχαρώδης Διαβήτης: Η συχνότητα θα εξαρτηθεί από την παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου (επίπεδα γλυκόζης  $\geq 5,6$  mmol/l σε κατάσταση νηστείας, Δείκτης Σώματος Μάζας  $>30$  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 στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kittrnikarta.gr>.

## **4.8 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία με atorβαστατίνη. Αν αυτό συμβεί, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά και να εφαρμοστούν τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται. Πρέπει να πραγματοποιούνται εξετάσεις για την ηπατική λειτουργία και να παρακολουθούνται τα επίπεδα της CK στον ορό. Λόγω της εκτεταμένης δέσμευσης της atorβαστατίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοκάθαρση δεν αναμένεται να βελτιώσει σημαντικά την κάθαρση της atorβαστατίνης.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

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

#### Μηχανισμός δράσης

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

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η atorβαστατίνη μειώνει τις συγκεντρώσεις της χοληστερόλης στο πλάσμα και της λιποπρωτεΐνης 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 για μεγαλύτερη πρόσληψη και καταβολισμό της LDL.

Η ατορβαστατίνη ελαττώνει την παραγωγή LDL και τον αριθμό των σωματιδίων LDL. Η ατορβαστατίνη προκαλεί σημαντική και παρατεταμένη αύξηση της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων σε συνδυασμό με μία ωφέλιμη μεταβολή της ποιότητας των κυκλοφορούντων σωματιδίων της LDL. Η ατορβαστατίνη ελαττώνει αποτελεσματικά την LDL χοληστερόλη σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, μια ομάδα ασθενών που συνήθως δεν ανταποκρίνεται στα υπολιπιδαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Η ατορβαστατίνη σε μία μελέτη δόσης-αποτελέσματος, αποδείχτηκε ότι ελαττώνει τις συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης (30%-46%), της LDL χοληστερόλης (41%-61%), της απολιποπρωτεΐνης Β (34%-50%), και των τριγλυκεριδίων (14%-33%) ενώ παράλληλα προκαλεί ποικίλες αυξήσεις της HDL χοληστερόλης 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, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Έχει διαπιστωθεί ότι η ελάττωση των τιμών της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης Β μειώνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών επεισοδίων και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Σε μία πολυκεντρική μελέτη ανοικτής επισήμανσης παρηγορητικής χορήγησης διάρκειας 8 εβδομάδων με μία προαιρετική φάση επέκτασης μεταβλητής διάρκειας, εγγράφησαν 335 ασθενείς, εκ των οποίων 89 ταυτοποιήθηκαν ως ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Σε αυτούς τους 89 ασθενείς, το μέσο ποσοστό μείωσης της LDL χοληστερόλης ήταν περίπου 20%. Η ατορβαστατίνη χορηγήθηκε σε δόσεις έως και 80 mg/ημέρα.

##### Αθηροσκλήρυνση

Στη μελέτη «Αντιστροφή της Αθηροσκλήρυνσης με Επιθετική Μείωση των Επιπέδων των Λιπιδίων» (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering» (REVERSAL)), αξιολογήθηκε με ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS), κατά τη διάρκεια αγγειογραφίας, η επίδραση εντατικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με ατορβαστατίνη 80 mg και της συνήθους υπολιπιδαιμικής αγωγής με πραβαστατίνη 40 mg στη στεφανιαία αθηροσκλήρυνση, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Σε αυτή την τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, το IVUS πραγματοποιήθηκε στην αρχική επίσκεψη και στους 18 μήνες σε 502 ασθενείς. Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη (n=253), δεν υπήρξε εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης.

Η διάμεση 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 ατορβαστατίνη και +2,7% (p=0,001) για την ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη (n=249). Συγκρινόμενα με της πραβαστατίνης, τα αποτελέσματα της ατορβαστατίνης ήταν στατιστικά 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 αυτήν τη μελέτη.

Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, η LDL χοληστερόλη ελαττώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) από την αρχική τιμή των 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) και στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη η LDL χοληστερόλη ελαττώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) από την αρχική τιμή των 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p<0,0001). Η ατορβαστατίνη επίσης ελάττωσε σημαντικά τη μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης κατά 34,1% (πραβαστατίνη: -18,4%, p<0,0001), τη μέση τιμή των επιπέδων των

τριγλυκεριδίων κατά 20% (πραβαστατίνη: -6,8%,  $p < 0,0009$ ) και τη μέση τιμή της απολιποπρωτεΐνης Β κατά 39,1% (πραβαστατίνη: -22,0%,  $p < 0,0001$ ). Η ατορβαστατίνη αύξησε τη μέση τιμή της HDL χοληστερόλης κατά 2,9% (πραβαστατίνη: +5,6%,  $p =$  μη σημαντικό). Υπήρξε μια μέση μείωση της C Αντιδρώσας Πρωτεΐνης (CRP) κατά 36,4% στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, σε σύγκριση με τη μείωση κατά 5,2% στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη ( $p < 0,0001$ ).

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

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

Η επίδραση της εντατικής υπολιπιδαιμικής αγωγής στα μείζονα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία δεν εξετάστηκε σε αυτή τη μελέτη. Συνεπώς, η κλινική σημασία των απεικονιστικών αποτελεσμάτων αυτών όσον αφορά στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν είναι γνωστή.

### Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Στη μελέτη MIRACL, αξιολογήθηκε η χορήγηση 80 mg ατορβαστατίνης σε 3.086 ασθενείς (ατορβαστατίνη  $n = 1.538$ , εικονικό φάρμακο  $n = 1.548$ ) με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q ή ασταθή στηθάγχη). Η θεραπεία ξεκίνησε κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης μετά την εισαγωγή σε νοσοκομείο και διήρκεσε για μία περίοδο 16 εβδομάδων. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα αύξησε το χρόνο εμφάνισης του συνδυασμένου πρωτεύοντος τελικού σημείου, που ορίζεται ως θάνατος από οποιοδήποτε αίτιο, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή με ανάνηψη ή ασταθή στηθάγχη με ενδείξεις ισχαιμίας του μυοκαρδίου που απαιτεί εισαγωγή στο νοσοκομείο, επιδεικνύοντας μία μείωση του κινδύνου κατά 16% ( $p = 0,048$ ). Αυτό οφειλόταν κυρίως στη μείωση κατά 26% της επανα-εισαγωγής στο νοσοκομείο για ασταθή στηθάγχη με ενδείξεις ισχαιμίας του μυοκαρδίου ( $p = 0,018$ ). Τα άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία δεν ήταν στατιστικά σημαντικά από μόνα τους (συνολικά: Εικονικό φάρμακο: 22,2%, Ατορβαστατίνη: 22,4%).

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

### Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου

Η επίδραση της ατορβαστατίνης στη θανατηφόρο και μη θανατηφόρο στεφανιαία νόσο (ΣΝ), αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, την Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Οι ασθενείς ήταν υπέρταστικοί, 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: άρρενες, ηλικία  $\geq 55$  ετών, κάπνισμα, διαβήτη, ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε συγγενή πρώτου βαθμού, TC/HDL χοληστερόλη  $> 6$ , περιφερική αγγειακή νόσο, υπέρτροφια της αριστερής κοιλίας, προηγούμενο ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ειδική ηλεκτροκαρδιογραφική ανωμαλία, πρωτεϊνουρία/αλβουμινουρία. Από τους ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη, δεν είχαν όλοι εκτιμηθεί ως υψηλού κινδύνου για εμφάνιση πρώτου καρδιαγγειακού συμβάματος.

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

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

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

<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,  $p=0,51$  αντίστοιχα). Στις αναλύσεις υποομάδων 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 του μικρού ποσοστού 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 στη θεραπεία από την αντιυπερτασική αγωγή κατά την έναρξη της θεραπείας. 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 θανατηφόρο και μη θανατηφόρο καρδιαγγειακή νόσο εκτιμήθηκε επίσης σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, 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  $\leq 4,14$  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 (κατά το διάστημα της διεξαγωγής της μελέτης), αμφιβληστροειδοπάθεια, μικρολευκωματινουρία ή μακρολευκωματινουρία.

Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία, 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
Μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (θανατηφόρο και μη-θανατηφόρο OEM, σιωπηλό ΕΜ, θάνατος	37%	83 έναντι 127	3,2%	0,001

λόγω οξείας ΣΝ, ασταθής στηθάγχης, CABG, PTCA, επαναγγείωση, εγκεφαλικό επεισόδιο)				
EM (θανατηφόρο και μη-θανατηφόρο OEM, σιωπηλό EM)	42 %	38 έναντι 64	1,9%	0,007
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 διαυλική αγγειοπλαστική στεφανιαίων.

Δεν υπήρξαν στοιχεία που να υποστηρίζουν διαφορά στην επίδραση της θεραπείας ανάλογα με το φύλο, την ηλικία ή τα αρχικά επίπεδα της LDL χοληστερόλης των ασθενών. Παρατηρήθηκε μια ευνοϊκή τάση όσον αφορά το ρυθμό θνησιμότητας (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 του εικονικού φαρμάκου στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αξιολογήθηκε σε 4.731 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 πριν την έναρξη της θεραπείας 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 διάρκεια παρακολούθησης 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 ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου 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 κίνδυνος για μόνο 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

Διενεργήθηκε μία μελέτη ανοικτής επισήμανσης διάρκειας 8 εβδομάδων σε παιδιά και έφηβους με γενετικώς επιβεβαιωμένη ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και αρχική τιμή LDL-χοληστερόλης  $\geq 4$  mmol/l, προκειμένου να αξιολογηθούν η φαρμακοκινητική, η φαρμακοδυναμική, και η ασφάλεια και ανεκτικότητα της ατορβαστατίνης. Συνολικά στη μελέτη εγγράφησαν 39 παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 έως 17 ετών. Η ομάδα Cohort A συμπεριλάμβανε 15 παιδιά, ηλικίας 6 έως 12 ετών, Σταδίου 1 στην κλίμακα ανάπτυξης Tanner. Η ομάδα Cohort B συμπεριλάμβανε 24 παιδιά, ηλικίας 10-17 ετών, Σταδίου  $\geq 2$  στην κλίμακα ανάπτυξης Tanner.

Η αρχική δόση ατορβαστατίνης ήταν 5 mg ημερησίως με τη μορφή μασώμενου δισκίου για την Cohort A και 10 mg ημερησίως με τη μορφή δισκίου για την Cohort B. Η δόση της ατορβαστατίνης επιτρεπόταν να διπλασιαστεί σε περίπτωση που το άτομο δεν πετύχαινε το στόχο της τιμής LDL χοληστερόλης  $< 3,35$  mmol/l την Εβδομάδα 4 και εφόσον η ατορβαστατίνη ήταν καλώς ανεκτή.

Οι μέσες τιμές για την LDL χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, την VLDL χοληστερόλη και την απολιποπρωτεΐνη Β μειώθηκαν από την Εβδομάδα 2 σε όλα τα άτομα. Για τα άτομα, των οποίων η δόση είχε διπλασιαστεί, παρατηρήθηκαν επιπρόσθετες μειώσεις ήδη σε 2 εβδομάδες, κατά την πρώτη αξιολόγηση, μετά την αύξηση της δόσης. Οι μέσες ποσοστιαίες μειώσεις στις παραμέτρους των λιπιδίων ήταν παρόμοιες και για τις δύο ομάδες, ανεξάρτητα εάν τα άτομα παρέμειναν στην αρχική δόση ή διπλασίασαν την αρχική δόση τους. Την Εβδομάδα 8, κατά μέσο όρο, η ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων ήταν περίπου 40% και 30%, αντίστοιχα, εντός του εύρους της έκθεσης.

Σε μια δεύτερη μελέτη, μονού σκέλους, ανοικτής επισήμανσης, εγγράφησαν 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 στην κλίμακα ανάπτυξης Tanner (γενικά με ηλικίες που κυμαίνονταν από 6 έως 10 ετών). Η δοσολογία της ατορβαστατίνης (άπαξ ημερησίως) ξεκίνησε στα 5 mg (μασώμενο δισκίο) σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών. Τα 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 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. Βλέπε 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, το ΔΜΣ (BMI), το στάδιο στην κλίμακα ανάπτυξης 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 διάρκεια της 3ετούς μελέτης. Δεν σημειώθηκε καμία αξιολογηθείσα από τον ερευνητή επίδραση του φαρμάκου στο ύψος, το βάρος, το ΔΜΣ ανά ηλικία ή ανά φύλο ανά επίσκεψη.

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

#### Ετερόζυγος Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία σε Παιδιατρικούς Ασθενείς ηλικίας 10-17 ετών

Σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η οποία ακολουθήθηκε από μια φάση ανοιχτής επισήμανσης, 187 αγόρια και κορίτσια μετά την εμμηναρχή, ηλικίας 10-17 ετών (μέση ηλικία 14,1 ετών) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία ή σοβαρή υπερχοληστερολαιμία τυχαιοποιήθηκαν σε μία ομάδα που έλαβε ατορβαστατίνη (n=140) ή σε μία ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (n=47) για 26 εβδομάδες και στη συνέχεια έλαβαν και οι δύο ομάδες ατορβαστατίνη για άλλες 26 εβδομάδες. Η δοσολογία για την ομάδα της ατορβαστατίνης (μία φορά την ημέρα) ήταν 10 mg για τις 4 πρώτες εβδομάδες και αυξανόταν στα 20 mg αν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης ήταν >3,36 mmol/l. Η ατορβαστατίνη μείωσε σημαντικά τα επίπεδα στο πλάσμα της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της απολιποπρωτεΐνης Β κατά τη διπλά τυφλή περίοδο των 26 εβδομάδων. Η μέση τελική τιμή για την LDL χοληστερόλη που επιτεύχθηκε ήταν 3,38 mmol/l (διακύμανση: 1,81-6,26 mmol/l) στην ομάδα της ατορβαστατίνης συγκριτικά με 5,91 mmol/l (διακύμανση: 3,93-9,96 mmol/l) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια των 26 εβδομάδων της διπλά τυφλής φάσης.

Μία επιπλέον παιδιατρική μελέτη με ατορβαστατίνη έναντι κολεστιπόλης σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ηλικίας 10-18 ετών έδειξε ότι η ατορβαστατίνη (N=25) προκάλεσε μία σημαντική μείωση στην LDL χοληστερόλη την εβδομάδα 26 (p<0,05) συγκριτικά με την κολεστιπόλη (N=31).

Μία μελέτη παρηγορητικής χορήγησης σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία (συμπεριλαμβανομένης της ομόζυγης υπερχοληστερολαιμίας) περιέλαβε 46 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν ατορβαστατίνη η οποία τιτλοποιήθηκε ανάλογα με την ανταπόκριση (κάποιοι ασθενείς έλαβαν 80 mg ανά ημέρα). Η μελέτη διήρκεσε 3 χρόνια: η LDL χοληστερόλη μειώθηκε κατά 36%.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ατορβαστατίνη στην παιδική ηλικία προκειμένου να μειωθεί η νοσηρότητα και θνησιμότητα κατά την ενήλικη ηλικία 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 λιγότερο από 6 ετών για τη θεραπεία της ετερόζυγης υπερχοληστερολαιμίας και σε παιδιά ηλικίας 0 έως λιγότερο από 18 ετών για τη θεραπεία της ομόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, της συνδυασμένης (μεικτής) υπερχοληστερολαιμίας, της πρωτοπαθούς υπερχοληστερολαιμίας και για την πρόληψη καρδιακών συμβαμάτων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες για την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η ατορβαστατίνη απορροφάται ταχέως μετά την από στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) επιτυγχάνονται εντός 1-2 ωρών. Ο βαθμός απορρόφησης αυξάνει αναλογικά με τη δόση της ατορβαστατίνης. Μετά την από στόματος χορήγηση, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 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 και/ή 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 παραϋδροξυλιωμένα παράγωγα και διάφορα προϊόντα β-οξειδωσης. Εκτός των άλλων μεταβολικών οδών τα προϊόντα αυτά μεταβολίζονται επιπλέον μέσω γλυκουρονιδίωσης. *In vitro*, η αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης από τους όρθο και παραϋδροξυλιωμένους μεταβολίτες είναι ισοδύναμη με εκείνη της ατορβαστατίνης. Περίπου το 70% της ανασταλτικής επίδρασης επί της κυκλοφορούσας HMG-CoA αναγωγάσης αποδίδεται στους ενεργούς μεταβολίτες της.

### Αποβολή

Η ατορβαστατίνη μετά τον ηπατικό και/ή τον εξωηπατικό μεταβολισμό της αποβάλλεται κυρίως στη χολή. Ωστόσο, η ατορβαστατίνη δεν φαίνεται να υπόκειται σε σημαντική εντεροηπατική επανακυκλοφορία. Ο μέσος χρόνος ημιζωής της αποβολής της ατορβαστατίνης από το πλάσμα στους 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 της ατορβαστατίνης μέσω της χολής.

### Ειδικοί πληθυσμοί

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

Παιδιατρικός πληθυσμός: Σε μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης 8 εβδομάδων, παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6-17 ετών) σταδίου Tanner 1 (N=15) και σταδίου Tanner  $\geq 2$  (N=24) με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία και τιμές LDL-C  $\geq 4$  mmol/l κατά την έναρξη της θεραπείας έλαβαν θεραπεία με 5 ή 10 mg μασώμενα δισκία ή 10 ή 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία εφάπαξ ημερησίως, αντίστοιχα. Το σωματικό βάρος ήταν η μόνη σημαντική συμμεταβλητή στο φαρμακοκινητικό μοντέλο του πληθυσμού της ατορβαστατίνης. Η φαινόμενη κάθαρση της από το στόματος χορηγούμενης ατορβαστατίνης σε παιδιατρικά άτομα φάνηκε να είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων όταν υπέστη αλλομετρική κλιμάκωση ως προς το σωματικό βάρος. Σταθερές μειώσεις της LDL-C και της TC παρατηρήθηκαν σε όλο το εύρος των εκθέσεων σε ατορβαστατίνη και ο-υδροξυατορβαστατίνη.

Φύλο: Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της σε γυναίκες διαφέρουν (περίπου 20% υψηλότερη η  $C_{max}$  και περίπου 10% χαμηλότερη η AUC) από εκείνες των ανδρών. Οι διαφορές αυτές δεν είχαν κλινική σημασία, και, κατά συνέπεια, μεταξύ ανδρών και γυναικών δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην επίδραση του φαρμάκου στα λιπίδια.

Νεφρική ανεπάρκεια: Η παρουσία νεφρικής νόσου δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα ή την αντιλιπιδαιμική δράση της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με χρόνια αλκοολική ηπατική νόσο (Child-Pugh B) οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι σημαντικά αυξημένες (περίπου 16 φορές η  $C_{max}$  και περίπου 11 φορές η AUC).

Πολυμορφισμός στο γονίδιο SLCO1B1: Στην ηπατική πρόσληψη όλων των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής συμπεριλαμβανομένης της ατορβαστατίνης εμπλέκεται ο μεταφορέας OATP1B1. Σε ασθενείς με πολυμορφισμό του γονιδίου SLCO1B1 υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στην ατορβαστατίνη που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ραβδομύλωσης (βλ. παράγραφο 4.4). Ο πολυμορφισμός στην κωδικοποίηση του γονιδίου OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) σχετίζεται με κατά 2,4 φορές μεγαλύτερη έκθεση στην ατορβαστατίνη (AUC) σε σχέση με τα άτομα χωρίς αυτή την παραλλαγή στο γονότυπο (c.521TT). Σε αυτούς τους ασθενείς είναι επίσης πιθανή μια γενετικά επηρεασμένη ηπατική πρόσληψη της ατορβαστατίνης. Οι πιθανές επιπτώσεις στην αποτελεσματικότητα δεν είναι γνωστές.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ατορβαστατίνη δεν εμφάνισε ενδεχόμενη μεταλλαξιογόνο και κλαστογόνο δράση σε μια σειρά 4 *in vitro* δοκιμασιών και 1 *in vivo* προσδιορισμού. Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε καρκινογόνο δράση σε αρουραίους, όμως υψηλές δόσεις σε ποντίκια (που οδήγησαν σε 6-11πλάσια  $AUC_{0-24h}$  της επιτυχανόμενης σε ανθρώπους στις υψηλότερες συνιστώμενες δόσεις) εμφάνισαν ηπατοκυτταρικά αδενώματα στα άρρενα και ηπατοκυτταρικά καρκινώματα στα θήλεα ζώα.

Έχει δειχθεί από πειραματικές μελέτες σε ζώα ότι οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη του εμβρύου. Σε αρουραίους, κουνέλια και σκύλους η ατορβαστατίνη δεν είχε καμία επίδραση στην γονιμότητα και δεν είχε τερατογόνο δράση, εντούτοις σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα παρατηρήθηκε εμβρυϊκή τοξικότητα σε αρουραίους και κουνέλια. Η ανάπτυξη των νεογνών των αρουραίων καθυστέρησε και η μεταγεννητική επιβίωση μειώθηκε κατά την έκθεση της μητέρας σε υψηλές δόσεις ατορβαστατίνης. Σε αρουραίους, υπάρχουν ενδείξεις μεταφοράς δια μέσου του πλακούντα. Σε αρουραίους οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα ήταν παρόμοιες με αυτές στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η ατορβαστατίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου:

Νατρίου υδροξείδιο  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Κροσποβιδόνη τύπου Α  
Πολυσορβικό 80  
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

#### Επικάλυψη:

Πολυβινυλαλκοόλη  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000  
Τάλκης (E553b)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

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

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.  
Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

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

Συσκευασία κυψέλης (OPA/Alu/PVC-φύλλο αλουμινίου): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

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

85908/03-09-2020

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Φεβρουαρίου 2012

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Μαΐου 2018

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

15 Ιανουαρίου 2025

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (<http://www.eof.gr>)