

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ,
ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΛΟ
ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H	Sortis	10mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H	Sortis	20mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H	Sortis	40mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H	Sortis	80mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Δανία	Pfizer ApS	Zarator	10mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Δανία	Pfizer ApS	Zarator	20mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Δανία	Pfizer ApS	Zarator	40mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Δανία	Pfizer ApS	Zarator	80mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Φιλανδία	Pfizer Oy	Lipitor	10mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Φιλανδία	Pfizer Oy	Lipitor	20mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Φιλανδία	Pfizer Oy	Lipitor	40mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Φιλανδία	Pfizer Oy	Lipitor	80mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης
Γερμανία	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	10mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	20mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	40mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	80mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Pfizer Hellas AE	Lipitor	10mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Pfizer Hellas AE	Lipitor	20mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Pfizer Hellas AE	Lipitor	40mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Pfizer Hellas AE	Lipitor	80mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	10mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	20mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	40mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	80mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης
Λουξεμβούργο	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Pfizer bv	Lipitor	10mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Pfizer bv	Lipitor	20mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Pfizer bv	Lipitor	40mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Pfizer bv	Lipitor	80mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	10mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	20mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	40mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	80mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	10mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	20mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	40mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	80mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Pfizer AB	Lipitor	10mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης
Σουηδία	Pfizer AB	Lipitor	20mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Pfizer AB	Lipitor	40mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Pfizer AB	Lipitor	80mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝΗΣ (Sortis και συναφείς ονομασίες - βλέπε παράρτημα Ι)

Το Sortis και οι συναφείς ονομασίες περιέχουν ατορβαστατίνη, έναν γνωστό αναστολέα της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλικού-συνενζύμου Α (HMG-CoA) (στατίνη), που έχει καταχωρηθεί στην ΕΕ από το 1996 μέσω Διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης και εθνικών διαδικασιών. Οι τρέχουσες εγκεκριμένες ενδείξεις της ατορβαστατίνης είναι οι ακόλουθες:

- ως συμπληρωματικό της δίαιτας για τη μείωση της αυξημένης ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης Β και των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, συμπεριλαμβανομένης της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (ετερόζυγη μορφή) ή της συνδυασμένης (μικτής) υπερλιπιδαιμίας (αντιστοιχεί στους τύπους Ια και Ιβ της ταξινόμησης κατά Fredrickson), όταν η ανταπόκριση στη δίαιτα και σε άλλες μη φαρμακευτικές αγωγές είναι ανεπαρκής.
- για τη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης σε ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ως συμπληρωματικό άλλων θεραπειών μείωσης των επιπέδων των λιπιδίων (π.χ. LDL αφαίρεση) ή εφόσον αντίστοιχες θεραπείες δεν είναι διαθέσιμες.

Ιστορικό της τροποποίησης τύπου ΙΙ (μείζονος σημασίας) μέσω της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης

Στον αρχικό φάκελο της τροποποίησης τύπου ΙΙ που υποβλήθηκε μέσω διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, ο αιτών αξίωσε την ακόλουθη ένδειξη:

«Πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. διαβητικούς τύπου 2 με έναν παράγοντα κινδύνου και υπερτασικούς ασθενείς με 3 παράγοντες κινδύνου) με κανονικά ή αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης χωρίς ωστόσο κλινικά έκδηλη στεφανιαία νόσο».

Η διατύπωση αυτή βασίστηκε στα αποτελέσματα δύο τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν με 10 mg ατορβαστατίνης για την πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Η μελέτη ASCOT-LLA πραγματοποιήθηκε σε 10 000 ασθενείς (40-79 ετών) με κανονικά έως ελαφρώς αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, χωρίς προϋπάρχον έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θεραπεία της στηθάγχης, πάσχοντες ωστόσο από υπέρταση και με τουλάχιστον 3 ακόμα καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, για την εκτίμηση της επίδρασης της ατορβαστατίνης στη θανατηφόρα και μη θανατηφόρα στεφανιαία νόσο. Η ατορβαστατίνη μείωσε σημαντικά τη συχνότητα στεφανιαίων και καρδιαγγειακών συμβαμάτων, των εγκεφαλικών επεισοδίων και των διαδικασιών επαναγγείωσης στο σύνολο της κοόρτης της μελέτης. Ωστόσο, στις αναλύσεις των υποομάδων ανά φύλο (81% άντρες, 19% γυναίκες), ευεργετική δράση της ατορβαστατίνης παρατηρήθηκε στους άντρες αλλά δεν μπόρεσε να επαληθευτεί στις γυναίκες, ενώ η συνολική θνησιμότητα και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν αριθμητικά μεγαλύτερες (όχι σημαντικά) στις γυναίκες ασθενείς. Η μελέτη CARDS πραγματοποιήθηκε σε 2 838 ασθενείς (ηλικίας 40-75 ετών) με κανονικά έως ελαφρώς αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, με διαβήτη τύπου 2 και 1 πρόσθετο καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου, χωρίς κλινικά έκδηλη στεφανιαία νόσο. Η ατορβαστατίνη μείωσε σημαντικά τη συχνότητα σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, τη συχνότητα θανατηφόρων, μη θανατηφόρων οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και των βουβών εμφραγμάτων του μυοκαρδίου καθώς και τη συχνότητα των εγκεφαλικών επεισοδίων.

Στην τελική αναφορά αξιολόγησης (1 Νοεμβρίου 2005), το κράτος μέλος αναφοράς πρότεινε την ακόλουθη ένδειξη και ο ΚΑΚ συμφώνησε επί αυτής:

«Πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου, με κανονικά έως ελαφρά αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, χωρίς κλινικά έκδηλη στεφανιαία νόσο».

περιορίζοντας έτσι την ένδειξη στον πληθυσμό που συμπεριλήφθηκε στη δοκιμή CARDS και μεταφέροντας τα αποτελέσματα της δοκιμής ASCOT-LLA σε μια περιγραφή περιλαμβανόμενη στο

τμήμα 5.1 της ΠΧΠ, με βάση την έλλειψη της αποδειχθείσας αποτελεσματικότητας στην υποομάδα των γυναικών.

Στο τέλος της Διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης υπήρξε ασυμφωνία μεταξύ κρατών μελών αναφορικά με τη διατύπωση της προτεινόμενης ένδειξης, η οποία περιγράφει ικανοποιητικά τα στοιχεία των μελετών ASCOT-LLA και CARDS, αποκλείοντας στην ουσία τη θεραπεία των μη διαβητικών, και την 1^η Δεκεμβρίου 2005, η Ισπανία γνωστοποίησε στην CHMP επίσημο παραπεμπτικό για διαιτησία. Στην συνεδρίαση της ολομέλειας που πραγματοποιήθηκε τον Δεκέμβριο, η CHMP ενέκρινε κατάλογο ερωτήσεων εστιαζόμενο στα ακόλουθα σημεία:

1. Τον τρόπο με τον οποίο θα αντανakλάται αποτελεσματικά στην ΠΧΠ η απουσία σημαντικού αποτελέσματος υπέρ της ατορβαστατίνης για τον σύνθετο κύριο στόχο και τους διάφορους δευτερεύοντες στόχους στην υποομάδα των γυναικών.
2. Το αν θα αποκλειστεί ο στοχευόμενος πληθυσμός της μελέτης ASCOT-LLA από την προτεινόμενη ένδειξη, αποκλείοντας έτσι τη θεραπεία μη διαβητικών ασθενών με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.
3. Το αν η καρδιοπροστατευτική δράση της ατορβαστατίνης είναι μεγαλύτερη όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με συγκεκριμένη(-ες) αντιϋπερτασική(-ές) θεραπεία(-ες) και το αν αυτό θα πρέπει να αντανakλάται στην ΠΧΠ.
4. Μέχρι ποιο σημείο θα μπορούσε η θεραπευτική ένδειξη που αξιώνεται να εφαρμοστεί σε δόσεις ατορβαστατίνης διαφορετικές από αυτή που δοκιμάστηκε στις δοκιμές CARDS και ASCOT-LLA.
5. Μια περίληψη των εγκεκριμένων ενδείξεων της ατορβαστατίνης βάσει των μελετών ASCOT-LLA και CARDS σε ολόκληρη την ΕΕ.

Αξιολόγηση της Κλινικής Αποτελεσματικότητας

Το κύριο ζήτημα που συζητήθηκε από την CHMP ήταν τα αποτελέσματα της δοκιμής ASCOT-LLA, κυρίως η απουσία αποδεδειγμένου οφέλους και η αυξητική τάση θνησιμότητας στην υποομάδα των γυναικών και, δεύτερον, ο αντίκτυπος της παρατηρηθείσας αλληλεπίδρασης μεταξύ του αντιϋπερτασικού αμλοδιπίνης και της ατορβαστατίνης στα κύρια αποτελέσματα της δοκιμής για συγκεκριμένες υποομάδες. Η ατορβαστατίνη μείωσε σημαντικά τη συχνότητα των στεφανιαίων και καρδιαγγειακών συμβαμάτων, των εγκεφαλικών επεισοδίων και των διαδικασιών επαναγγείωσης στο σύνολο της κοόρτης της μελέτης· ωστόσο δε μπόρεσε να επαληθευτεί ευεργετική δράση στην υποομάδα των γυναικών, ενώ η συνολική θνησιμότητα και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν αριθμητικά μεγαλύτερες (όχι σημαντικά) στις γυναίκες ασθενείς. Προκειμένου να θέσει τα αποτελέσματα της μελέτης ASCOT-LLA σε μια ευρύτερη προοπτική και προκειμένου να υποστηρίξει περαιτέρω την ασφάλεια και το όφελος της ατορβαστατίνης στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ανεξάρτητα από το φύλο του ασθενούς, ο αιτών παρείχε i) μια σύντομη ανασκόπηση στοιχείων αναφορικά με το φύλο από άλλες κλινικές δοκιμές στατίνης, ii) την τρέχουσα θέση επιστημονικών κοινοτήτων επί της συνιστώμενης αντιμετώπισης της καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες, iii) βασικά αποτελέσματα ανά φύλο για τις μελέτες ASCOT-LLA και CARDS, τονίζοντας τις ομοιότητες μεταξύ των μελετών, και iv) αναφορά στις ισχύουσες ρυθμιστικές οδηγίες και τους επιστημονικούς περιορισμούς στην ερμηνεία αποτελεσμάτων από αναλύσεις υποομάδων.

Ο Αιτών παρουσίασε επιχειρήματα υπέρ της άποψης ότι τα αποτελέσματα της μελέτης ASCOT-LLA για τις γυναίκες με βάση αναλύσεις υποομάδων αποτελούν κατά πάσα πιθανότητα τυχαία ευρήματα και δεν θεωρούνται επιστημονικώς αρκετά ισχυρά ώστε να αποτελέσουν τη βάση για ρυθμιστικές ενέργειες. Επιπρόσθετα, ο Αιτών παρείχε επαρκή και αντικειμενική αιτιολογία κατά του περιορισμού που αποκλείει τις γυναίκες από την προτεινόμενη ένδειξη δεδομένων των σημερινών γνώσεων για την

ευεργετική δράση της θεραπευτικής αγωγής με στατίνη, συνολικά και στις γυναίκες, συμπεριλαμβάνοντας αποτελέσματα δοκιμών, κατευθυντήριες οδηγίες και διεθνείς συστάσεις.

Το κύριο μέλημα αφορά τον «κίνδυνο της καρδιαγγειακής νόσου». Είναι φανερό ότι το ρυθμιζόμενο ηλικιακά απόλυτο όφελος της πρωτογενούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου είναι πολύ χαμηλότερο στις γυναίκες απ' ό,τι στους άντρες, μιας και οι γυναίκες διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου στην ίδια ηλικία. Προκειμένου λοιπόν να επιτευχθεί η ίδια απόλυτη αποτελεσματικότητα της ατορβαστατίνης και στα δύο φύλα, είναι απαραίτητο να λάβουν θεραπευτική αγωγή γυναίκες που διατρέχουν τον ίδιο με τους άντρες απόλυτο κίνδυνο, δηλαδή γυναίκες με περισσότερους πρόσθετους παράγοντες κινδύνου, όπως η μεγαλύτερη ηλικία, η εμμηνόπαυση, κλπ. Ο ιατρός θα πρέπει να έχει υπόψη ότι η απόφασή του να υποβάλει σε θεραπευτική αγωγή γυναίκες θα πρέπει να βασίζεται όχι μόνο στις κατευθυντήριες οδηγίες για την κλινική θεραπεία αλλά και στον καθορισμό του απόλυτου καρδιαγγειακού κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία, το κάπνισμα, την αρτηριακή πίεση, τη χοληστερόλη, κλπ. (π.χ. χρησιμοποιώντας το Score και τη μελέτη Framingham). Επομένως, η CHMP συμφωνεί ότι ο αποκλεισμός των γυναικών από την ένδειξη θα στερούσε τη θεραπεία με ατορβαστατίνη από μια σημαντική υποομάδα του πληθυσμού αν ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αυτής δικαιολογεί τη συγκεκριμένη θεραπεία, και πιστεύει ότι τα ανωτέρω ευρήματα της μελέτης ASCOT-LLA για την υποομάδα των γυναικών θα πρέπει να αντανakλώνται στο τμήμα 5.1 της ΠΧΠ.

Αναφορικά με την αλληλεπίδραση που παρατηρήθηκε μεταξύ της ατορβαστατίνης και της αμλοδιπίνης, το σώμα των στοιχείων που αξιολογήθηκαν δείχνει ότι η αλληλεπίδραση αυτή είναι αμφισβητήσιμης κλινικής συνάφειας, εφόσον υπάρχει, και δεν δικαιολογεί ρυθμιστικές ενέργειες υπαγορεύουσες την συνταγογράφηση του προϊόντος. Παρ' όλα αυτά, η CHMP θεώρησε σχετικό να παρουσιαστεί το εύρημα αυτό και να περιληφθεί σχετική τεκμηριωμένη επισήμανση στην παράγραφο όπου συνοψίζονται τα αποτελέσματα της μελέτης ASCOT-LLA στο τμήμα 5.1 της ΠΧΠ.

Δευτερεύον ζήτημα συζήτησης αποτέλεσε η εφαρμοσιμότητα των αποτελεσμάτων των δοκιμών για άλλες περιεκτικότητες της ατορβαστατίνης. Η CHMP συμφωνεί ότι δεν υπάρχει λόγος να θεωρηθεί ότι υψηλότερες δόσεις θα είχαν μικρότερη δράση απ' ό,τι η δόση των 10 mg στην εγκεκριμένη ένδειξη, ανεξάρτητα από τα μεμονωμένα στοχευόμενα επίπεδα χοληστερόλης και το ενδεχομένως διαφορετικό προφίλ ασφαλείας υψηλότερων δόσεων. Το κατάλληλο σημείο για τις συστάσεις δοσολογίας είναι το κεφάλαιο 4.2 της ΠΧΠ και όχι το κεφάλαιο 4.1, ενώ προστέθηκαν επαρκείς συστάσεις δοσολογίας.

Τέλος, διεξοδική ήταν η συζήτηση αναφορικά με την διατύπωση της ένδειξης, προκειμένου να αντανακλά με τον καλύτερο τρόπο τα αποτελέσματα των δοκιμών που είχαν αξιολογηθεί. Παρότι συμφώνησε με το αίτημα του Αιτούντα να μην αποκλειστούν από την ένδειξη οι γυναίκες και οι μη διαβητικοί, η CHMP θεωρεί ότι η ένδειξη που αξιώνεται, η οποία αντικατοπτρίζει τους πληθυσμούς ασθενών των μελετών ASCOT-LLA και CARDS, είναι υπερβολικά γενική. Πράγματι, πολλοί από τους ασθενείς ήταν χαμηλού κινδύνου, ιδιαίτερα οι γυναίκες στη μελέτη ASCOT-LLA. Τα αποτελέσματα των δοκιμών δείχνουν ότι για κάποιες υποομάδες χαμηλού κινδύνου που συμπεριλήφθησαν στις μελέτες και αντιστοιχούν σε μεγάλους πληθυσμούς, η θεραπευτική αγωγή πιθανόν δεν δικαιολογείται με τις τρέχουσες γνώσεις και η έγκριση αντίστοιχης ένδειξης θα είχε ως αποτέλεσμα τη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής σε πολλούς ασθενείς που δεν έχουν κανένα όφελος από τη θεραπεία μείωσης των επιπέδων των λιπιδίων. Για τον λόγο αυτό, η CHMP είναι της γνώμης ότι η ένδειξη πρέπει να περιοριστεί σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ενός αρχικού καρδιαγγειακού συμβάματος, αναγκάζοντας έτσι τον συνταγογράφο να πραγματοποιήσει μια ατομική εκτίμηση κινδύνου παρά να εφαρμόσει έναν αλγόριθμο κατά την απόφασή του επί της θεραπευτικής αγωγής.

Υπό το φως των ανωτέρω, η CHMP καταλήγει ότι η ένδειξη της ατορβαστατίνης για *«Πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ενός αρχικού καρδιαγγειακού συμβάματος, ως συμπληρωματικό της διόρθωσης άλλων παραγόντων κινδύνου»*, αντανακλά επαρκώς τα διαθέσιμα στοιχεία.

Γενικό πόρισμα επί της σχέσης ωφέλειας/κινδύνου

Στη συνεδρίαση της 20-23 Μαρτίου 2006, η CHMP εξέτασε τα στοιχεία επί της αποτελεσματικότητας που παρουσιάστηκαν από τους ΚΑΚ και κατέληξε ότι η ατορβαστατίνη, ως συμπληρωματικό της διόρθωσης άλλων παραγόντων κινδύνου, αποδείχθηκε αποτελεσματική στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ενός αρχικού καρδιαγγειακού συμβάματος.

Η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση της τροποποίησης τύπου II (μείζονος σημασίας) για την επέκταση της ένδειξης.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Εκτιμώντας ότι:

- η CHMP εξέτασε το παραπεμπτικό που πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο του άρθρου 6.12 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1084/2003 της Επιτροπής, για την ατορβαστατίνη (Sortis και συναφείς ονομασίες – βλέπε παράρτημα Ι)
- ο ΚΑΚ εφάρμοσε στην ΠΧΠ το κείμενο που προτάθηκε από την CHMP:
 - Προτείνεται η προσθήκη της ακόλουθης ένδειξης στο τμήμα 4.1:
Πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ενός αρχικού καρδιαγγειακού συμβάματος (βλέπε τμήμα 5.1), ως συμπληρωματικό της διόρθωσης άλλων παραγόντων κινδύνου.
 - Η δοσολογία στο τμήμα 4.2 αναθεωρήθηκε ως εξής:
Στις δοκιμές πρωτογενούς πρόληψης η δόση ήταν 10mg ημερησίως. Υψηλότερες δόσεις ενδέχεται να είναι απαραίτητες για την επίτευξη επιπέδων (LDL) χοληστερόλης σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.
 - Το τμήμα 5.1 επικαιροποιήθηκε ώστε να περιλαμβάνει τα αποτελέσματα των δοκιμών ASCOT-LLA και CARDS ως ακολούθως:
Πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου
Η επίδραση της ατορβαστατίνης στην θανατηφόρο και μη θανατηφόρο στεφανιαία νόσο αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, την ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). Οι ασθενείς ήταν υπέρταστοι, ηλικίας 40-79 ετών, χωρίς προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θεραπεία της στηθάγχης και με επίπεδα ολικής χοληστερόλης (TC) $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν τουλάχιστον 3 από τους προκαθορισμένους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου: ανδρικό φύλο, ηλικία ≥ 55 ετών, κάπνισμα, διαβήτης, ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε συγγενή πρώτου βαθμού, ολική χοληστερόλη: HDL χοληστερόλη (TC:HDL-C) > 6 , περιφερική αγγειακή νόσο, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, προηγούμενο εγκεφαλοαγγειακό επεισόδιο, συγκεκριμένη ανωμαλία ΗΚΓ, πρωτεϊνουρία/λευκωματουρία. Δεν διέτρεχαν όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν υψηλό κίνδυνο αρχικού καρδιαγγειακού συμβάματος. Οι ασθενείς έλαβαν αντιϋπερτασική θεραπευτική αγωγή (αμλοδιπίνη ή δοσολογικό σχήμα με βάση την ατενολόλη) και είτε 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως (n=5168) είτε εικονικό φάρμακο (n=5137).

Η δράση της ατορβαστατίνης στη μείωση του απόλυτου και του σχετικού κινδύνου ήταν η εξής:

Σύμβαμα	Μείωση του σχετικού κινδύνου (%)	Αριθ. συμβαμάτων (Sortis έναντι εικονικού φαρμάκου)	Μείωση του απόλυτου κινδύνου¹ (%)	τιμή p
Θανατηφόρα CHD συν μη θανατηφόρο MI	36 %	100 έναντι 154	1,1 %	0,0005
Ολικά καρδιαγγειακά συμβάματα και διαδικασίες επαναγγείωσης	20 %	389 έναντι 483	1,9 %	0,0008
Ολικά στεφανιαία συμβάματα	29 %	178 έναντι 247	1,4 %	0,0006

¹Βάσει της διαφοράς στα ανεπεξέργαστα ποσοστά των συμβαμάτων που λαμβάνουν χώρα εντός περιόδου μέσης παρακολούθησης 3,3 ετών.

CHD = στεφανιαία νόσος· MI = έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η συνολική θνησιμότητα και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα δεν μειώθηκαν σημαντικά (185 έναντι 212 συμβαμάτων, $p=0,17$ και 74 έναντι 82 συμβαμάτων, $p=0,51$). Στις αναλύσεις των υποομάδων ανά φύλο (81% άνδρες, 19% γυναίκες), παρατηρήθηκε ευεργετική δράση της ατορβαστατίνης στους άνδρες αλλά αντίστοιχη δράση δε μπόρεσε να επαληθευτεί στις γυναίκες πιθανόν λόγω του χαμηλού ποσοστού συμβαμάτων στην υποομάδα των γυναικών. Η συνολική και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν αριθμητικά υψηλότερη στις γυναίκες ασθενείς (38 έναντι 30 και 17 έναντι 12), αλλά αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Υπήρξε σημαντική θεραπευτική αλληλεπίδραση από την αντιυπερτασική θεραπεία αναφοράς. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θανατηφόρα στεφανιαία νόσος συν μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου) μειώθηκε σημαντικά από την ατορβαστατίνη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπευτική αγωγή με αμιλοδιπίνη (Αναλογία κινδύνου [HR] 0,47 (0,32-0,69) $p=0,00008$), αλλά όχι σε εκείνους που έλαβαν θεραπευτική αγωγή με ατενολόλη (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Η επίδραση της ατορβαστατίνης στην θανατηφόρο και μη θανατηφόρο καρδιαγγειακή νόσο αξιολογήθηκε επίσης σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, την CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, ηλικίας 40-75 ετών, χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και με LDL χοληστερόλη $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) και ολική χοληστερόλη (TC) $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν τουλάχιστον 1 από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: υπέρταση, κάπνισμα, αμφιβληστροειδοπάθεια, μικρολευκωματινουρία ή μακρολευκωματινουρία. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπευτική αγωγή είτε με 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως ($n=1428$) είτε με εικονικό φάρμακο ($n=1410$) για μια περίοδο μέσης παρακολούθησης 3,9 ετών.

Η δράση της ατορβαστατίνης στη μείωση του απόλυτου και του σχετικού κινδύνου ήταν η εξής:

Σύμβαμα	Μείωση του σχετικού κινδύνου (%)	Αριθ. συμβαμάτων (Sortis έναντι εικονικού φαρμάκου)	Μείωση του απόλυτου κινδύνου ¹ (%)	τιμή p
Οξέα καρδιαγγειακά συμβάματα (θανατηφόρο και μη θανατηφόρο AMI, βουβό MI, αιφνίδιος θάνατος από CHD, ασταθής στηθάγχη, CABG, PTCA, επαναγγείωση, εγκεφαλικό επεισόδιο)	37 %	83 έναντι 127	3,2 %	0,0010
MI (θανατηφόρο και μη θανατηφόρο AMI, βουβό MI)	42 %	38 έναντι 64	1,9 %	0,0070
Εγκεφαλικά επεισόδια (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα)	48 %	21 έναντι 39	1,3 %	0,0163

¹Βάσει της διαφοράς στα ανεπεξέργαστα ποσοστά των συμβαμάτων που λαμβάνουν χώρα εντός περιόδου μέσης παρακολούθησης 3,9 ετών.

AMI = οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου· CABG = επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα· CHD = στεφανιαία νόσος·

MI = έμφραγμα του μυοκαρδίου· PTCA = διαδερμική αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων.

Δεν αποδείχθηκε διαφορά στο αποτέλεσμα της θεραπευτικής αγωγής ανάλογα με το φύλο, την ηλικία ή το επίπεδο αναφοράς της LDL χοληστερόλης του ασθενούς. Ευνοϊκή τάση παρατηρήθηκε αναφορικά με το ποσοστό θνησιμότητας (82 θάνατοι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έναντι 61 θανάτων στην ομάδα της ατορβαστατίνης, $p=0,0592$).

Μείωση του σχετικού κινδύνου θανάτου της τάξης του 27% (82 θάνατοι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με 61 θανάτους στην ομάδα της ατορβαστατίνης) παρατηρήθηκε με οριακή στατιστική σημασία ($p=0,0592$).

- δεν εντοπίστηκαν αρνητικά ευρήματα αναφορικά με την ασφάλεια σε σχέση με την επέκταση της ένδειξης.
- η CHMP, συνεπώς, έκρινε ότι η σχέση ωφέλειας/κινδύνου για την προαναφερθείσα επέκταση της ένδειξης είναι θετική,

Η CHMP εισηγήθηκε την έγκριση της τροποποίησης των αδειών κυκλοφορίας για τις οποίες η περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών του προϊόντος παρατίθενται στο παράρτημα III για την ατορβαστατίνη (Sortis και συναφείς ονομασίες – βλέπε παράρτημα I).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ Τ.Ν ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚ.Ν ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ
Ο.ΗΓΙ.Ν ΧΡΗΣΗΣ**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

<[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]> *[For referral procedures]*
{ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Έκδοχα:

Κάθε {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 32,80 mg lactose monohydrate.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Λευκά ελλειψοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο τον αριθμό “10” στη μία πλευρά και τον κωδικό “PD 155” στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπερχοληστερολαιμία

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ενδείκνυται ως συμπλήρωμα της διαίτας για τη μείωση των αυξημένων επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης Β και των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, συμπεριλαμβανομένης της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας και της συνδυασμένης (μεικτής) υπερλιπιδαιμίας (τύπος ΙΙα και ΙΙβ κατά Fredrickson), όταν η διαίτα και τα άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα δεν επαρκούν.

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ενδείκνυται επίσης για τη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL – χοληστερόλης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είναι διαθέσιμες.

Πρόληψη Καρδιαγγειακής Νόσου

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ο ασθενής πριν από τη λήψη του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} θα πρέπει να ακολουθήσει μια σταθερή υπολιπιδαιμική διαίτα, την οποία και θα συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας του με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}.

Η δοσολογία πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τα αρχικά επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, τους στόχους της θεραπείας και την ανταπόκριση του ασθενούς. Η συνήθης αρχική δόση είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Τροποποίηση της δοσολογίας πρέπει να γίνεται ανά μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων ή μεγαλύτερα. Η μέγιστη δόση είναι 80 mg μία φορά την ημέρα.

Κάθε ημερήσια δόση ατορβαστατίνης πρέπει να χορηγείται εφάπαξ και μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, μετά ή άνευ γεύματος.

Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο ή άλλους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων, ο στόχος της θεραπείας είναι η επίτευξη επιπέδων LDL – χοληστερόλης <3 mmol/l (ή <115 mg/dl) και ολικής χοληστερόλης <5 mmol/l (ή <190mg/dl).

Προσαρμογή από το άρθρο: "Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" του περιοδικού Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία και συνδυασμένη (μεικτή) υπερλιπιδαιμία

Η πλειονότητα των ασθενών ελέγχεται με χορήγηση 10 mg {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} άπαξ ημερησίως. Τα αποτελέσματα της θεραπείας φαίνονται σε 2 εβδομάδες, ενώ η μέγιστη θεραπευτική ανταπόκριση συνήθως επιτυγχάνεται σε 4 εβδομάδες, διαρκεί δε όσο ο ασθενής παίρνει το φάρμακο.

Ετερόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Η θεραπεία αρχίζει με 10 mg {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ημερησίως. Οι δόσεις να εξατομικεύονται και να τροποποιούνται κάθε 4 εβδομάδες έως 40 mg ημερησίως. Στη συνέχεια, ή η δοσολογία αυξάνεται στη μέγιστη τιμή των 80 mg ημερησίως ή χορηγούνται 40 mg ατορβαστατίνης μία φορά την ημέρα, σε συνδυασμό με κάποια ρητίνη ανταλλαγής ιόντων.

Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Σε μία μελέτη παρηγορητικής χορήγησης (Compassionate use study) σε 64 ασθενείς υπήρξαν διαθέσιμες πληροφορίες για 46 ασθενείς για τους οποίους είχε επιβεβαιωθεί η ύπαρξη LDL υποδοχέων. Σ' αυτούς τους 46 ασθενείς, η μέση μείωση της LDL – χοληστερόλης ήταν περίπου 21%. Η ατορβαστατίνη χορηγήθηκε σε δόσεις μέχρι και 80 mg ημερησίως.

Η δοσολογία της ατορβαστατίνης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι 10 έως 80 mg ημερησίως. Η ατορβαστατίνη πρέπει να χορηγείται σ' αυτούς ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είναι διαθέσιμες.

Πρόληψη Καρδιαγγειακής Νόσου

Στις μελέτες πρωτογενούς πρόληψης η δόση ήταν 10mg/ημέρα. Υψηλότερες δόσεις μπορεί να είναι απαραίτητες ώστε να επιτευχθούν τα επίπεδα LDL-χοληστερόλης που προβλέπονται από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η νεφρική ανεπάρκεια δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα ή την επίδρασή του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} στα λιπίδια, επομένως δεν χρειάζεται τροποποίηση της δοσολογίας.

Χορήγηση σε ηλικιωμένους

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

Χορήγηση σε παιδιά

Η παιδιατρική χρήση πρέπει να συνιστάται μόνο από τους ειδικούς. Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη σε ένα μικρό αριθμό ασθενών (ηλικίας 4 – 17 ετών) με σοβαρές δυσλιπιδαιμίες, όπως η ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία. Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα είναι 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι 80 mg ημερησίως, σύμφωνα με την ανταπόκριση και την ανεκτικότητα του ασθενούς. Τα δεδομένα ασφαλείας ως προς την ανάπτυξη σ' αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν έχουν αξιολογηθεί.

4.3 Αντενδείξεις

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} αντενδείκνυται σε ασθενείς:

- με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα αυτού του φαρμάκου
- με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητη, επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών του ορού μεγαλύτερη από το 3-πλάσιο των ανώτατων φυσιολογικών ορίων
- με μυοπάθεια
- κατά τη διάρκεια της κύησης
- κατά τη διάρκεια του θηλασμού
- σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επίδραση στο ήπαρ

Οι ηπατικές δοκιμασίες πρέπει να εκτελούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν οποιοδήποτε κλινικό σημείο ή σύμπτωμα ενδεικτικό ηπατικής βλάβης θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας. Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρις ότου οι διαταραχές αποκατασταθούν. Αν μία αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών, μεγαλύτερη του 3πλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών επιμένει, συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} (βλέπε παράγραφο 4.8).

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες οινοπνεύματος ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

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 φωσφοκινάσης της κρεατίνης – (CPK) (> 10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια), μυοσφαιριναιμία και μυοσφαιρινουρία, που μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια.

Πριν την έναρξη της θεραπείας

Η ατορβαστατίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εμφάνιση ραβδομυόλυσης. Στις καταστάσεις που ακολουθούν πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της φωσφοκινάσης της κρεατίνης (CPK) πριν την έναρξη της θεραπείας με στατίνες:

- Νεφρική ανεπάρκεια
- Υποθυρεοειδισμός

- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικής μυϊκής διαταραχής
- Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με στατίνη ή φιμπράτη
- Προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου και/ή όταν καταναλώνονται μεγάλες ποσότητες οινόπνευματος
- Σε ηλικιωμένους (ηλικίας > 70 ετών) η χρησιμότητα μιας τέτοιας μέτρησης πρέπει να εξετάζεται με βάση την ύπαρξη άλλων παραγόντων που προδιαθέτουν για ραβδομυόλυση.

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

Εάν τα επίπεδα της CPK είναι σημαντικώς αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πριν από την έναρξη της θεραπείας δεν πρέπει να γίνει έναρξη αυτής.

Προσδιορισμός της φωσφοκινάσης της κρεατίνης

Η φωσφοκινάση της κρεατίνης (CPK) δεν πρέπει να προσδιορίζεται μετά από εντατική άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε άλλης εύλογης αιτίας αύξησης της CPK, γιατί αυτό δυσκολεύει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Εάν τα επίπεδα της CPK, πριν την έναρξη της θεραπείας, είναι σημαντικώς αυξημένα (> 5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πρέπει να προσδιορίζονται εκ νέου 5 έως 7 ημέρες αργότερα για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

- Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως μυϊκούς πόνους, κράμπες ή αδυναμία, ιδιαίτερα εάν συνοδεύονται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό.
- Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, ενώ ένας ασθενής βρίσκεται υπό θεραπεία με atorβαστατίνη, πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της CPK. Εάν διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα είναι σημαντικώς αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει.
- Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινές διαταραχές, ακόμα και αν τα επίπεδα CPK είναι αυξημένα σε ≤ 5 x ανώτατα φυσιολογικά όρια, πρέπει να εκτιμάται η ανάγκη διακοπής της θεραπείας.
- Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CPK επανέλθουν στο φυσιολογικό,
- τότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της atorβαστατίνης ή η χορήγηση μιας άλλης στατίνης στη χαμηλότερη δόση και υπό στενό έλεγχο.
- Η atorβαστατίνη πρέπει να διακοπεί εάν σημειωθούν κλινικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της CPK (>10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρχει υπόνοια ραβδομυόλυσης.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ραβδομυόλυσης αυξάνεται όταν η atorβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με κάποια φαρμακευτικά προϊόντα όπως: κυκλοσπορίνη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νεφαζοδόνη, νιασίνη, γεμφιβροζίλη, άλλες φιβράτες ή αναστολείς της HIV πρωτεάσης (Βλέπε παράγραφο 4.5 και παράγραφο 4.8).

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο κίνδυνος της μυοπάθειας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, αυξάνεται όταν χορηγούνται ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη, φιβράτες, μακρολίδες, συμπεριλαμβανομένης της ερυθρομυκίνης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, νιασίνη και σε σπάνιες περιπτώσεις, οδήγησε σε ραβδομυόλυση με δευτεροπαθή νεφρική ανεπάρκεια, λόγω της μυοσφαιρινουρίας. Επομένως, πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά τα οφέλη σε σχέση με τους κινδύνους της ταυτόχρονης χορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4. Αλληλεπίδραση μπορεί να συμβεί όταν το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} χορηγείται μαζί με αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, μακρολίδες, συμπεριλαμβανόμενης της ερυθρομυκίνης και κλαριθρομυκίνης, νεφαζοδόνης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, συμπεριλαμβανόμενης της ιτρακοναζόλης και αναστολείς της HIV πρωτεάσης). Η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα.

Επομένως, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν η ατορβαστατίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τέτοιους φαρμακευτικούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης P

Η ατορβαστατίνη και οι μεταβολίτες της ατορβαστατίνης είναι υποστρώματα της γλυκοπρωτεΐνης P. Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης P (π.χ. η κυκλοσπορίνη) μπορεί να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της ατορβαστατίνης.

Ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη

Η συγχορήγηση ατορβαστατίνης 10 mg άπαξ ημερησίως με ερυθρομυκίνη (500 mg τέσσερις φορές ημερησίως) ή ατορβαστατίνης 10 mg άπαξ ημερησίως με κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές ημερησίως), που αποτελούν γνωστούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4, συσχετίστηκε με υψηλότερες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Η κλαριθρομυκίνη προκάλεσε αύξηση στη C_{max} και AUC της ατορβαστατίνης κατά 56% και 80% αντίστοιχα.

Ιτρακοναζόλη

Η ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης 40 mg και ιτρακοναζόλης 200 mg ημερησίως είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 3 φορές.

Αναστολείς πρωτεάσης

Ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης και αναστολέων πρωτεάσης, που αποτελούν γνωστούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4, συσχετίστηκε με αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα.

Χυμός grapefruit

Περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά που αναστέλλουν το CYP3A4 και μπορεί να προκαλέσουν αύξηση στα επίπεδα φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A4, στο πλάσμα. Η λήψη ενός ποτηριού χυμού grapefruit 240 ml, είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 37% και μείωση της AUC του ενεργού όρθο-υδρόξυ-μεταβολίτη κατά 20,4 %. Ωστόσο, μεγάλες ποσότητες χυμού grapefruit (περισσότερο από 1,2 l ημερησίως για 5 ημέρες) προκάλεσαν αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 2,5 φορές και της AUC των δραστικών (ατορβαστατίνη και μεταβολίτες) αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής κατά 1,3 φορές. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων χυμού grapefruit και ατορβαστατίνης.

Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4

Η επίδραση στο {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} των επαγωγικών ουσιών του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. ριφαμπικίνης ή φαινοϊνής) είναι άγνωστη. Πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα υποστρώματα αυτού του ισοενζύμου δεν έχουν γίνει γνωστές, αλλά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό εύρος, όπως για παράδειγμα με αντιαρρυθμικούς παράγοντες Τάξης III, συμπεριλαμβανομένης της αμιωδαρόνης.

Άλλες ταυτόχρονες θεραπείες

Γεμφιβροζίλη/ φιβράτες

Ο κίνδυνος εμφάνισης μυοπάθειας, λόγω της ατορβαστατίνης, μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση φιβρατών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από μελέτες in vitro η γεμφιβροζίλη αναστέλλει το μεταβολισμό της ατορβαστατίνης μέσω γλυκουρονιδίωσης. Αυτό πιθανότατα οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ατορβαστατίνης στο πλάσμα. (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διγοξίνη

Όταν συγχωρηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις διγοξίνης με 10 mg ατορβαστατίνης οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο πλάσμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση παρέμειναν αμετάβλητες. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης αυξήθηκαν περίπου κατά 20% μετά από χορήγηση διγοξίνης με 80 mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να αποδοθεί στην αναστολή της μεταφορικής πρωτεΐνης που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη, της γλυκοπρωτεΐνης P. Ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Η συγχωρηγήση {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} με ένα από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό προκαλεί αύξηση των συγκεντρώσεων της νοραιθυνδρόνης και της αιθυνυλοιστραδιόλης στο πλάσμα. Οι αυξήσεις αυτές των συγκεντρώσεων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την επιλογή του δοσολογικού σχήματος των από του στόματος αντισυλληπτικών.

Κολεστιπόλη

Όταν μαζί με {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} χορηγήθηκε και κολεστιπόλη, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (περίπου κατά 25%). Ωστόσο, όταν το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} και η κολεστιπόλη συγχωρηγούνταν, η επίδρασή τους στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι όταν κάθε φαρμακευτικό προϊόν δινόταν ξεχωριστά.

Αντιόξινα

Η συγχωρηγήση ενός αντιόξινου εναιωρήματος, που περιέχει υδροξείδιο του μαγνησίου και του αργιλίου με {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} μείωσε τα επίπεδα της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα περίπου κατά 35%. Ωστόσο, η ελάττωση της LDL-C δεν επηρεάστηκε.

Βαρφαρίνη

Κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών συγχωρηγησης βαρφαρίνης και {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} παρατηρήθηκε μικρή μείωση του χρόνου προθρομβίνης, ο οποίος όμως επανήλθε στο φυσιολογικό εντός 15 ημερών θεραπείας με {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}. Πάντως, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται βαρφαρίνη, όταν προστεθεί {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, χρειάζονται στενή παρακολούθηση.

Φεναζόνη

Η συγχωρηγήση πολλαπλών δόσεων {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} και φεναζόνης, επέδρασε ελάχιστα ή καθόλου στην κάθαρση της φεναζόνης.

Σιμετιδίνη

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} και σιμετιδίνης δεν διαπιστώθηκαν αλληλεπιδράσεις.

Αμλοδιπίνη

Η συγχωρηγήση 80 mg ατορβαστατίνης με 10 mg αμλοδιπίνης δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Άλλες

Σε κλινικές μελέτες, στις οποίες συγχωρηγήθηκε {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} με αντιυπερτασικά ή αντιδιαβητικά φάρμακα δε διαπιστώθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} αντενδείκνυται στην κύηση και το θηλασμό. Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή μέτρα αντισύλληψης. Η ασφάλεια της ατορβαστατίνης κατά την κύηση και τον θηλασμό δεν έχει αποδειχτεί.

Από μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται ότι η χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του εμβρύου. Σε αρουραίους παρατηρήθηκε καθυστέρηση της ανάπτυξης των νεογνών, ενώ μετά από έκθεση των μητέρων των ζώων σε ατορβαστατίνη, σε δόσεις μεγαλύτερες των 20/mg/kg/ημερησίως, η επιβίωση μετά τον τοκετό ελαττώθηκε.

Στους αρουραίους, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι ίδιες με αυτές στο γάλα. Κατά πόσον αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα είναι άγνωστο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερα αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται κυρίως από το γαστρεντερικό και περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα, μετεωρισμό, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, και συνήθως υποχωρούν με τη συνέχιση της θεραπείας.

Ποσοστό μικρότερο του 2% των ασθενών διέκοψε τη συμμετοχή του στις κλινικές μελέτες εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδόθηκαν στο {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}.

Με βάση δεδομένα από κλινικές μελέτες και τη σημαντική εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}.

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

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

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

Όχι συχνές: ανορεξία, έμετος.

Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: θρομβοκυτοπενία.

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές: αλλεργικές αντιδράσεις.

Πολύ σπάνιες: αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Όχι συχνές: αλωπεκία, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία, παγκρεατίτιδα.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: αϋπνία.

Όχι συχνές: αμνησία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησίες, υπαισθησία.

Όχι συχνές: περιφερική νευροπάθεια.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες: ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος.

Δέρμα/Εξαρτήματα δέρματος

Συχνές: δερματικό εξάνθημα, κνησμός.

Όχι συχνές: κνίδωση.

Πολύ σπάνιες: αγγειοοίδημα, φυσαλιδώδη εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένων του πολύμορφου ερυθήματος, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης).

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές: εμβοές.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος

Συχνές: μυαλγία, αρθραλγία.

Όχι συχνές: μυοπάθεια.

Σπάνιες: μυοσίτιδα, ραβδομυόλυση.

Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος

Όχι συχνές: ανικανότητα.

Γενικές διαταραχές

Συχνές: εξασθένηση, θωρακικό άλγος, οσφυαλγία, περιφερικό οίδημα.

Όχι συχνές: κακουχία, αύξηση σωματικού βάρους.

Παρακλινικές εξετάσεις

Σε ασθενείς που έπαιρναν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών, γεγονός που συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Η αύξηση αυτή ήταν συνήθως μικρή, παροδική και δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας. Σε ασθενείς που έπαιρναν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, κλινικά σημαντική αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (τρεις φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) παρατηρήθηκε σε ποσοστό 0.8%. Η αύξηση αυτή, ήταν δοσοεξαρτώμενη, σε όλους δε τους ασθενείς ήταν αναστρέψιμη.

Επίπεδα CPK μεγαλύτερα του 3πλάσιου των ανώτατων φυσιολογικών ορίων παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 2,5% των ασθενών που ελάμβαναν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, ποσοστό που είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Επίπεδα 10 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0.4% των ασθενών υπό θεραπεία με {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}. (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Για τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας από το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} δεν υπάρχει ειδική θεραπεία. Αν αυτό συμβεί, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά και να εφαρμοστούν τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται κατά περίπτωση. Θα πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία και τα επίπεδα της CPK στο πλάσμα. Λόγω της εκτεταμένης δέσμευσης του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοκάθαρση δεν αναμένεται να βελτιώσει σημαντικά την κάθαρση της ατορβαστατίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

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

Η ατορβαστατίνη μειώνει τη χοληστερόλη και τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγή και ακολούθως τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ και αυξάνει τον αριθμό των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων, τα οποία προσλαμβάνουν και καταβολίζουν περισσότερο την LDL.

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

Η ατορβαστατίνη σε μία μελέτη δόσης-αποτελέσματος, αποδείχθηκε ότι ελαττώνει τη συγκέντρωση της ολικής-C (30% - 46%), της LDL-C (41% - 61%), της απολιποπρωτεΐνης Β (34% - 50%) και των τριγλυκεριδίων (14% - 33%), ενώ παράλληλα προκαλεί ποικίλες αυξήσεις των HDL-C και της απολιποπρωτεΐνης Α1. Τα αποτελέσματα αυτά είναι το ίδιο σταθερά σε ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε μη οικογενείς μορφές υπερχοληστερολαιμίας και σε μεικτή υπερλιπιδαιμία, συμπεριλαμβανόμενων και των ασθενών με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Έχει διαπιστωθεί ότι η ελάττωση των τιμών της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C και της απολιποπρωτεΐνης Β μειώνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών επεισοδίων και τη θνησιμότητα εξ αυτών. Μελέτες με την ατορβαστατίνη για τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα δεν έχουν ακόμη ολοκληρωθεί.

Αθηροσκλήρυνση

Στη μελέτη «Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering» (REVERSAL), αξιολογήθηκε με ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS), κατά την διάρκεια στεφανιογραφίας, η επίδραση επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με ατορβαστατίνη 80 mg και συνήθους υπολιπιδαιμικής αγωγής με πραβαστατίνη 40 mg στην στεφανιαία αθηροσκλήρυνση, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Σε αυτή την τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη κλινική μελέτη, το IVUS

πραγματοποιήθηκε στην αρχική επίσκεψη και στους 18 μήνες, σε 502 ασθενείς. Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη (n=253), δεν εξελίχθηκε η αθηροσκληρόνωση.

Η μέση επί τοις εκατό μεταβολή, από την αρχική επίσκεψη, στο συνολικό αθηρωματικό όγκο (το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης) ήταν -0,4% (p=0,98) για την ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη και +2,7% (p=0,001) για την ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη (n=249). Συγκρινόμενη με την πραβαστατίνη, τα αποτελέσματα της ατορβαστατίνης ήταν στατιστικά σημαντικά (p=0,02). Το αποτέλεσμα της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής σε καρδιαγγειακά τελικά σημεία (π.χ. ανάγκη για επαναγγείωση, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, θάνατος στεφανιαίας αιτιολογίας) δεν εξετάστηκε σε αυτή την μελέτη.

Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, η LDL-C ελαττώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) από την αρχική τιμή των 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28) και στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη η LDL-C ελαττώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26) από την αρχική τιμή των 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p<0,0001). Η 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-C κατά 2,9% (πραβαστατίνη: +5,6%, p=μη σημαντικό). Υπήρξε μια μέση μείωση της C-Αντιδρώσας Πρωτεΐνης (CRP), κατά 36,4% στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, σε σύγκριση με τη μείωση κατά 5,2% στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη (p<0,0001).

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

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

Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Στη μελέτη MIRACL, η ατορβαστατίνη 80 mg έχει αξιολογηθεί σε 3.086 ασθενείς (ατορβαστατίνη n=1.538, εικονικό φάρμακο n=1.548), με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q ή ασταθής στηθάγχη). Η θεραπεία άρχισε κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης μετά από την εισαγωγή σε νοσοκομείο και διάρκεσε για μια περίοδο 16 εβδομάδων. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα αύξησε τον χρόνο εμφάνισης του συνδυασμένου πρωτεύοντος τελικού σημείου, που ορίστηκε ως ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή με ανάνηψη ή στηθάγχη με αντικειμενικά στοιχεία ισχαιμίας του μυοκαρδίου που απαιτεί την εισαγωγή σε νοσοκομείο, υποδεικνύοντας μία μείωση κινδύνου κατά 16% (p =0,048). Αυτό οφειλόταν κυρίως στη μείωση κατά 26% της επανα-εισαγωγής στο νοσοκομείο για στηθάγχη με αντικειμενικά στοιχεία ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Τα άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία δεν ήταν στατιστικά σημαντικά από μόνα τους, (συνολικά: εικονικό φάρμακο: 22,2%, ατορβαστατίνη: 22,4%).

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

Πρόληψη Καρδιαγγειακής Νόσου

Η επίδραση της ατορβαστατίνης στη θανατηφόρο και μη στεφανιαία νόσο (ΣΝ), αξιολογήθηκε στην τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid lowering arm (ASCOT-LLA). Οι ασθενείς ήταν 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 (251mg/dl). Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον τρεις από τους εξής προκαθορισμένους καρδιαγγειακούς παράγοντες κίνδυνου: ανδρικό φύλο, ηλικία $\geq$ 55 ετών, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε συγγενή πρώτου βαθμού, TC:HDL $\geq$ 6, περιφερική αγγειακή νόσος, υπέρτροφια της αριστερής κοιλίας, προηγούμενο ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ειδική ηλεκτροκαρδιογραφική ανωμαλία,

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

Οι ασθενείς έλαβαν αντιυπερτασική αγωγή (θεραπευτικό σχήμα βασιζόμενο είτε στην αμλοδιπίνη είτε στην ατενολόλη) και είτε ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως (n=5.168) ή εικονικό φάρμακο (n=5.137). Η επίδραση της ατορβαστατίνης ως προς τη σχετική και απόλυτη μείωση του κινδύνου ήταν η ακόλουθη:

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

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

ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος, ΕΜ: Έμφραγμα Μυοκαρδίου

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

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

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

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

Σύμβαμα	Σχετική Μείωση κινδύνου (%)	Αριθμός Συμβαμάτων (Ατορβαστατίνη έναντι εικονικού φαρμάκου)	Απόλυτη Μείωση κινδύνου ¹ (%)	Τιμή p
Κύρια καρδιαγγειακά συμβάματα (θανατηφόρο και μη-θανατηφόρο OEM, σιωπηλό EM, αιφνίδιος θάνατος από ΣΝ, ασταθής στηθάγχη, CABG, PTCA, επαναγγείωση, εγκεφαλικό επεισόδιο)	37%	83 έναντι 127	3,2%	0,0010
EM (θανατηφόρο και μη-θανατηφόρο OEM, σιωπηλό EM)	42%	38 έναντι 64	1,9%	0,0070
Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (θανατηφόρα και μη-θανατηφόρα)	48%	21 έναντι 39	1,3%	0,0163

¹Βασίζεται στη διαφορά των πρωτογενών συχνοτήτων εμφάνισης των συμβαμάτων που παρουσιάζονται σε μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 3,9 ετών.
OEM: Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, CABG= coronary artery bypass graft -Παρακαμπτήριο μόσχευμα στεφανιαίου αγγείου, ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος.
EM: Έμφραγμα Μυοκαρδίου, PTCA= percutaneous transluminal coronary angioplasty - Διαδερμική 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 τη θνησιμότητα (82 θάνατοι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου συγκριτικά με 61 θανάτους στην ομάδα της ατορβαστατίνης, p=0,0592).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ατορβαστατίνη απορροφάται ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνονται εντός 1-2 ωρών. Ο βαθμός απορρόφησης αυξάνεται ανάλογα με τη δόση της ατορβαστατίνης. Μετά την από του στόματος χορήγηση, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία της ατορβαστατίνης έχουν βιοδιαθεσιμότητα ίση με το 95% έως 99% των πόσιμων διαλυμάτων της. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ατορβαστατίνης είναι περίπου 12%, ενώ στη συστηματική κυκλοφορία η διαθεσιμότητα της ανασταλτικής δράσης της στην HMG-CoA αναγωγή είναι περίπου 30%. Η χαμηλή διαθεσιμότητά της στην κυκλοφορία αποδίδεται στην κάθαρσή της στο γαστρεντερικό βλεννογόνο πριν εισέλθει σ' αυτήν ή/και στον ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διόδου.

Κατανομή

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

Μεταβολισμός

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 σε όρθο- και παραϋδροξυλιωμένα παράγωγα και διάφορα προϊόντα β-οξειδωσης. Εκτός των άλλων μεταβολικών οδών τα προϊόντα αυτά μεταβολίζονται επιπλέον μέσω γλυκουρονιδίωσης. In vitro, η αναστολή της HMG-CoA 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 ατορβαστατίνης.

Απέκκριση

Η ατορβαστατίνη, μετά τον ηπατικό ή/και τον εξωηπατικό μεταβολισμό της, απομακρύνεται κυρίως στη χολή. Ωστόσο, το φαρμακευτικό προϊόν δεν υπόκειται σε σημαντική εντεροηπατική επανακυκλοφορία. Ο μέσος χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης της ατορβαστατίνης από το πλάσμα σε ανθρώπους είναι περίπου 14 ώρες. Λόγω των δραστικών μεταβολιτών της, ο χρόνος ημιζωής της ανασταλτικής της δράσης στην HMG-CoA αναγωγάση είναι περίπου 20 έως 30 ώρες.

Ειδικές Πληθυσμιακές Ομάδες

- Ηλικιωμένοι: Η συγκέντρωση της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι υψηλότερη σε υγιή ηλικιωμένα άτομα απ' ό,τι σε άτομα μικρότερης ηλικίας, ενώ οι επιδράσεις της στα λιπίδια είναι συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρούνται σε πληθυσμούς νεαρότερων ασθενών.
- Παιδιά: Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά στοιχεία σε παιδιά.
- Φύλο: Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της σε γυναίκες διαφέρουν (περίπου 20% υψηλότερη η C_{max} και περίπου 10% χαμηλότερη η AUC) από εκείνες των ανδρών. Οι διαφορές αυτές δεν είχαν κλινική σημασία, και, κατά συνέπεια, μεταξύ ανδρών και γυναικών δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην επίδραση του φαρμάκου στα λιπίδια.
- Νεφρική Ανεπάρκεια: Η παρουσία νεφρικής νόσου δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος ή την αντιλιπιδαιμική δράση της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της.
- Ηπατική Ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με χρόνια αλκοολική ηπατική νόσο (Childs-Pugh B) οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά (περίπου 16 φορές η C_{max} και περίπου 11 φορές η AUC).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε καρκινογόνο δράση σε αρουραίους. Η μέγιστη δόση που χρησιμοποιήθηκε ήταν 63 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους (80 mg/ημέρα), με βάση τα χορηγούμενα mg/kg σωματικού βάρους και 8 έως 16 φορές μεγαλύτερη, με βάση τις τιμές AUC (0 - 24), όπως αυτές υπολογίζονται από τη συνολική ανασταλτική δράση του φαρμάκου. Σε μία μελέτη διάρκειας 2 ετών σε ποντίκια, η συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικού αδενώματος στα άρρενα και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στα θήλεα ζώα ήταν αυξημένη στις μέγιστες δόσεις του φαρμάκου που χρησιμοποιήθηκαν, ενώ, η μέγιστη δόση ήταν 250 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους, με βάση τα χορηγούμενα mg ανά kg σωματικού βάρους. Με βάση την AUC (0-24), η έκθεση στο φάρμακο ήταν 6 έως 11 φορές μεγαλύτερη. Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε μεταλλαξογόνο ή μιτωτικό δυναμικό σε 4 in vitro δοκιμασίες με και χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση και σε 1 in vivo μελέτη. Σε πειραματόζωα η χορήγηση μέχρι 175 mg/kg/ημέρα στα άρρενα και μέχρι 225 mg/kg/ημέρα στα θήλεα, δεν επηρέασε τη γονιμότητά τους, ενώ δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Calcium carbonate
Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium
Polysorbate 80
Hypromellose
Magnesium stearate

Επικάλυψη

Hypromellose
Polyethylene glycol
Titanium dioxide (E 171)
Talc
Simethicone
Stearate emulsifiers
Sorbic acid
Candelilla wax

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί κάποιες ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία Blisters που περιέχει: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Νοσοκομειακή συσκευασία των 200 (10 x 20) ή 500 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Τα blisters αποτελούνται από φιλμ διαμόρφωσης από πολυαμίδη /αλουμινόχαρτο /πολυβινυλοχλωρίδιο και βάση από χαρτί/ πολυεστέρα/ αλουμινόχαρτο/ βινύλιο, θερμοκολλημένη ή αλουμινόχαρτο/βινύλιο, θερμοκολλημένη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

<[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]> *[For referral procedures]*

{Όνομα και διεύθυνση}

<{Τηλέφωνο}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

21 Νοεμβρίου, 1996/ 31 Οκτωβρίου 2001

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

<[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]> *[For referral procedures]*
{ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Έκδοχα:

Κάθε {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 65,61 mg lactose monohydrate.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκά ελλειψοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο τον αριθμό “20” στη μία πλευρά και τον κωδικό “PD 156” στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπερχοληστερολαιμία

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

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ενδείκνυται επίσης για τη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL – χοληστερόλης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είναι διαθέσιμες.

Πρόληψη Καρδιαγγειακής Νόσου

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ο ασθενής πριν από τη λήψη του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} θα πρέπει να ακολουθήσει μια σταθερή υπολιπιδαιμική δίαιτα, την οποία και θα συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας του με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}.

Η δοσολογία πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τα αρχικά επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, τους στόχους της θεραπείας και την ανταπόκριση του ασθενούς. Η συνήθης αρχική δόση είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Τροποποίηση της δοσολογίας πρέπει να γίνεται ανά μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων ή μεγαλύτερα. Η μέγιστη δόση είναι 80 mg μία φορά την ημέρα.

Κάθε ημερήσια δόση ατορβαστατίνης πρέπει να χορηγείται εφάπαξ και μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, μετά ή άνευ γεύματος.

Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο ή άλλους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων, ο στόχος της θεραπείας είναι η επίτευξη επιπέδων LDL – χοληστερόλης <3 mmol/l (ή <115 mg/dl) και ολικής χοληστερόλης <5 mmol/l (ή <190mg/dl).

Προσαρμογή από το άρθρο: "Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" του περιοδικού Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία και συνδυασμένη (μεικτή) υπερλιπιδαιμία

Η πλειονότητα των ασθενών ελέγχεται με χορήγηση 10 mg {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} άπαξ ημερησίως. Τα αποτελέσματα της θεραπείας φαίνονται σε 2 εβδομάδες, ενώ η μέγιστη θεραπευτική ανταπόκριση συνήθως επιτυγχάνεται σε 4 εβδομάδες, διαρκεί δε όσο ο ασθενής παίρνει το φάρμακο.

Ετερόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Η θεραπεία αρχίζει με 10 mg {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ημερησίως. Οι δόσεις να εξατομικεύονται και να τροποποιούνται κάθε 4 εβδομάδες έως 40 mg ημερησίως. Στη συνέχεια, ή η δοσολογία αυξάνεται στη μέγιστη τιμή των 80 mg ημερησίως ή χορηγούνται 40 mg ατορβαστατίνης μία φορά την ημέρα, σε συνδυασμό με κάποια ρητίνη ανταλλαγής ιόντων.

Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Σε μία μελέτη παρηγορητικής χορήγησης (Compassionate use study) σε 64 ασθενείς υπήρξαν διαθέσιμες πληροφορίες για 46 ασθενείς για τους οποίους είχε επιβεβαιωθεί η ύπαρξη LDL υποδοχέων. Σ' αυτούς τους 46 ασθενείς, η μέση μείωση της LDL – χοληστερόλης ήταν περίπου 21%. Η ατορβαστατίνη χορηγήθηκε σε δόσεις μέχρι και 80 mg ημερησίως.

Η δοσολογία της ατορβαστατίνης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι 10 έως 80 mg ημερησίως. Η ατορβαστατίνη πρέπει να χορηγείται σ' αυτούς ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είναι διαθέσιμες.

Πρόληψη Καρδιαγγειακής Νόσου

Στις μελέτες πρωτογενούς πρόληψης η δόση ήταν 10mg/ημέρα. Υψηλότερες δόσεις μπορεί να είναι απαραίτητες ώστε να επιτευχθούν τα επίπεδα LDL-χοληστερόλης που προβλέπονται από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η νεφρική ανεπάρκεια δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα ή την επίδρασή της στα λιπίδια, επομένως δεν χρειάζεται τροποποίηση της δοσολογίας.

Χορήγηση σε ηλικιωμένους

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

Χορήγηση σε παιδιά

Η παιδιατρική χρήση πρέπει να συνιστάται μόνο από τους ειδικούς. Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη σε ένα μικρό αριθμό ασθενών (ηλικίας 4 – 17 ετών) με σοβαρές δυσλιπιδαιμίες, όπως η ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία. Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα είναι 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι 80 mg ημερησίως, σύμφωνα με την ανταπόκριση και την ανεκτικότητα του ασθενούς. Τα δεδομένα ασφαλείας ως προς την ανάπτυξη σ' αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν έχουν αξιολογηθεί.

4.3 Αντενδείξεις

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} αντενδείκνυται σε ασθενείς:

- με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα αυτού του φαρμάκου
- με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητη, επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών του ορού μεγαλύτερη από το 3-πλάσιο των ανώτατων φυσιολογικών ορίων
- με μυοπάθεια
- κατά τη διάρκεια της κύησης
- κατά τη διάρκεια του θηλασμού
- σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επίδραση στο ήπαρ

Οι ηπατικές δοκιμασίες πρέπει να εκτελούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν οποιοδήποτε κλινικό σημείο ή σύμπτωμα ενδεικτικό ηπατικής βλάβης θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας. Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρις ότου οι διαταραχές αποκατασταθούν. Αν μία αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών, μεγαλύτερη του 3πλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών επιμένει, συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} (βλέπε παράγραφο 4.8).

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες οινοπνεύματος ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

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 φωσφοκινάσης της κρεατίνης – (CPK) (> 10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια), μυοσφαιριναιμία και μυοσφαιρινουρία, που μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια.

Πριν την έναρξη της θεραπείας

Η ατορβαστατίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εμφάνιση ραβδομυόλυσης. Στις καταστάσεις που ακολουθούν πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της φωσφοκινάσης της κρεατίνης (CPK) πριν την έναρξη της θεραπείας με στατίνες:

- Νεφρική ανεπάρκεια
- Υποθυρεοειδισμός

- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικής μυϊκής διαταραχής
- Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με στατίνη ή φιμπράτη
- Προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου και/ή όταν καταναλώνονται μεγάλες ποσότητες οινοπνεύματος
- Σε ηλικιωμένους (ηλικίας > 70 ετών) η χρησιμότητα μιας τέτοιας μέτρησης πρέπει να ξετάζεται με βάση την ύπαρξη άλλων παραγόντων που προδιαθέτουν για ραβδομυόλυση.

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

Εάν τα επίπεδα της CPK είναι σημαντικώς αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πριν από την έναρξη της θεραπείας δεν πρέπει να γίνει έναρξη αυτής.

Προσδιορισμός της φωσφοκινάσης της κρεατίνης

Η φωσφοκινάση της κρεατίνης (CPK) δεν πρέπει να προσδιορίζεται μετά από εντατική άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε άλλης εύλογης αιτίας αύξησης της CPK, γιατί αυτό δυσκολεύει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Εάν τα επίπεδα της CPK, πριν την έναρξη της θεραπείας, είναι σημαντικώς αυξημένα (> 5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πρέπει να προσδιορίζονται εκ νέου 5 έως 7 ημέρες αργότερα για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

- Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως μυϊκούς πόνους, κράμπες ή αδυναμία, ιδιαίτερα εάν συνοδεύονται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό.
- Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, ενώ ένας ασθενής βρίσκεται υπό θεραπεία με atorvastatin, πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της CPK. Εάν διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα είναι σημαντικώς αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει.
- Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινές διαταραχές, ακόμα και αν τα επίπεδα CPK είναι αυξημένα σε ≤ 5 x ανώτατα φυσιολογικά όρια, πρέπει να εκτιμάται η ανάγκη διακοπής της θεραπείας.
- Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CPK επανέλθουν στο φυσιολογικό, τότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της atorvastatin ή η χορήγηση μιας άλλης στατίνης στη χαμηλότερη δόση και υπό στενό έλεγχο.
- Η atorvastatin πρέπει να διακοπεί εάν σημειωθούν κλινικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της CPK (>10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρξει υπόνοια ραβδομυόλυσης.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ραβδομυόλυσης αυξάνεται όταν η atorvastatin χορηγείται ταυτόχρονα με κάποια φαρμακευτικά προϊόντα όπως: κυκλοσπορίνη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νεφαζοδόνη, νιασίνη, γεμιφιβροζίλη, άλλες φιβράτες ή αναστολείς της HIV πρωτεάσης (Βλέπε παράγραφο 4.5 και παράγραφο 4.8).

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο κίνδυνος της μυοπάθειας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, αυξάνεται όταν χορηγούνται ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη, φιβράτες, μακρολίδες, συμπεριλαμβανομένης της ερυθρομυκίνης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, νιασίνη και σε σπάνιες περιπτώσεις, οδήγησε σε ραβδομυόλυση με δευτεροπαθή νεφρική ανεπάρκεια, λόγω της μυοσφαιρινουρίας. Επομένως, πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά τα οφέλη σε σχέση με τους κινδύνους της ταυτόχρονης χορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4. Αλληλεπίδραση μπορεί να συμβεί όταν το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} χορηγείται μαζί με αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, μακρολίδες, συμπεριλαμβανόμενης της ερυθρομυκίνης και κλαριθρομυκίνης, νεφαζοδόνης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, συμπεριλαμβανόμενης της ιτρακοναζόλης και αναστολείς της HIV πρωτεάσης). Η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Επομένως, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν η ατορβαστατίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τέτοιους φαρμακευτικούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης P

Η ατορβαστατίνη και οι μεταβολίτες της ατορβαστατίνης είναι υποστρώματα της γλυκοπρωτεΐνης P. Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης P (π.χ. η κυκλοσπορίνη) μπορεί να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της ατορβαστατίνης.

Ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη

Η συγχορήγηση ατορβαστατίνης 10 mg άπαξ ημερησίως με ερυθρομυκίνη (500 mg τέσσερις φορές ημερησίως) ή ατορβαστατίνης 10 mg άπαξ ημερησίως με κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές ημερησίως), που αποτελούν γνωστούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4, συσχετίστηκε με υψηλότερες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Η κλαριθρομυκίνη προκάλεσε αύξηση στη C_{max} και AUC της ατορβαστατίνης κατά 56% και 80% αντίστοιχα.

Ιτρακοναζόλη

Η ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης 40 mg και ιτρακοναζόλης 200 mg ημερησίως είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 3 φορές.

Αναστολείς πρωτεάσης

Ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης και αναστολέων πρωτεάσης, που αποτελούν γνωστούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4, συσχετίστηκε με αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα.

Χυμός grapefruit

Περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά που αναστέλλουν το CYP3A4 και μπορεί να προκαλέσουν αύξηση στα επίπεδα φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A4, στο πλάσμα. Η λήψη ενός ποτηριού χυμού grapefruit 240 ml, είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 37% και μείωση της AUC του ενεργού όρθο-υδρόξυ-μεταβολίτη κατά 20,4 %. Ωστόσο, μεγάλες ποσότητες χυμού grapefruit (περισσότερο από 1,2 l ημερησίως για 5 ημέρες) προκάλεσαν αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 2,5 φορές και της AUC των δραστικών (ατορβαστατίνη και μεταβολίτες) αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής κατά 1,3 φορές. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων χυμού grapefruit και ατορβαστατίνης.

Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4

Η επίδραση στο {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} των επαγωγικών ουσιών του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. ριφαμπικίνης ή φαινοϋτίνης) είναι άγνωστη. Πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα υποστρώματα αυτού του ισοενζύμου δεν έχουν γίνει γνωστές, αλλά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό εύρος, όπως για παράδειγμα με αντιαρρυθμικούς παράγοντες Τάξης III, συμπεριλαμβανομένης της αμιωδαρόνης.

Άλλες ταυτόχρονες θεραπείες

Γεμφιβροζίλη/ φιβράτες

Ο κίνδυνος εμφάνισης μυοπάθειας, λόγω της ατορβαστατίνης, μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση φιβρατών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από μελέτες in vitro η γεμφιβροζίλη αναστέλλει το μεταβολισμό της ατορβαστατίνης μέσω γλυκουρονιδίωσης. Αυτό πιθανότατα οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ατορβαστατίνης στο πλάσμα. (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διγοξίνη

Όταν συγχωρηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις διγοξίνης με 10 mg ατορβαστατίνης οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο πλάσμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση παρέμειναν αμετάβλητες. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης αυξήθηκαν περίπου κατά 20% μετά από χορήγηση διγοξίνης με 80 mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να αποδοθεί στην αναστολή της μεταφορικής πρωτεΐνης που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη, της γλυκοπρωτεΐνης P. Ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Η συγχωρηγήση {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} με ένα από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό προκαλεί αύξηση των συγκεντρώσεων της νοριαθινδρόνης και της αιθυνυλ-οιστραδιόλης στο πλάσμα. Οι αυξήσεις αυτές των συγκεντρώσεων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την επιλογή του δοσολογικού σχήματος των από του στόματος αντισυλληπτικών.

Κολεστιπόλη

Όταν μαζί με {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} χορηγήθηκε και κολεστιπόλη, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (περίπου κατά 25%). Ωστόσο, όταν το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} και η κολεστιπόλη συγχωρηγούνταν, η επίδρασή τους στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι όταν κάθε φαρμακευτικό προϊόν δινόταν ξεχωριστά.

Αντιόξινα

Η συγχωρηγήση ενός αντιόξινου εναιωρήματος, που περιέχει υδροξείδιο του μαγνησίου και του αργιλίου με {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} μείωσε τα επίπεδα της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα περίπου κατά 35%. Ωστόσο, η ελάττωση της LDL-C δεν επηρεάστηκε.

Βαρφαρίνη

Κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών συγχωρηγήσης βαρφαρίνης και {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} παρατηρήθηκε μικρή μείωση του χρόνου προθρομβίνης, ο οποίος όμως επανήλθε στο φυσιολογικό εντός 15 ημερών θεραπείας με {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}. Πάντως, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται βαρφαρίνη, όταν προστεθεί {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, χρειάζονται στενή παρακολούθηση.

Φεναζόνη

Η συγχωρηγήση πολλαπλών δόσεων {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} και φεναζόνης, επέδρασε ελάχιστα ή καθόλου στην κάθαρση της φεναζόνης.

Σιμετιδίνη

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} και σιμετιδίνης δεν διαπιστώθηκαν αλληλεπιδράσεις.

Αμλοδιπίνη

Η συγχωρηγήση 80 mg ατορβαστατίνης με 10 mg αμλοδιπίνης δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Άλλες

Σε κλινικές μελέτες, στις οποίες συγχωρηγήθηκε {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} με αντιυπερτασικά ή αντιδιαβητικά φάρμακα δε διαπιστώθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} αντενδείκνυται στην κύηση και το θηλασμό. Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή μέτρα αντισύλληψης. Η ασφάλεια της ατορβαστατίνης κατά την κύηση και τον θηλασμό δεν έχει αποδειχτεί.

Από μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται ότι η χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του εμβρύου. Σε αρουραίους παρατηρήθηκε καθυστέρηση της ανάπτυξης των νεογνών, ενώ μετά από έκθεση των μητέρων των ζώων σε ατορβαστατίνη, σε δόσεις μεγαλύτερες των 20/mg/kg/ημερησίως, η επιβίωση μετά τον τοκετό ελαττώθηκε.

Στους αρουραίους, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι ίδιες με αυτές στο γάλα. Κατά πόσον αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα είναι άγνωστο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερα αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται κυρίως από το γαστρεντερικό και περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα, μετεωρισμό, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, και συνήθως υποχωρούν με τη συνέχιση της θεραπείας.

Ποσοστό μικρότερο του 2% των ασθενών διέκοψε τη συμμετοχή του στις κλινικές μελέτες εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδόθηκαν στο {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}.

Με βάση δεδομένα από κλινικές μελέτες και τη σημαντική εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}.

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

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

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

Όχι συχνές: ανορεξία, έμετος.

Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: θρομβοκυτοπενία.

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές: αλλεργικές αντιδράσεις.

Πολύ σπάνιες: αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Όχι συχνές: αλωπεκία, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία, παγκρεατίτιδα.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: αϋπνία.

Όχι συχνές: αμνησία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησίες, υπαισθησία.

Όχι συχνές: περιφερική νευροπάθεια.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες: ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος.

Δέρμα/Εξαρτήματα δέρματος

Συχνές: δερματικό εξάνθημα, κνησμός.

Όχι συχνές: κνίδωση.

Πολύ σπάνιες: αγγειοοίδημα, φυσαλιδώδη εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένων του πολύμορφου ερυθήματος, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης).

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές: εμβοές.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος

Συχνές: μυαλγία, αρθραλγία.

Όχι συχνές: μυοπάθεια.

Σπάνιες: μυοσίτιδα, ραβδομυόλυση.

Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος

Όχι συχνές: ανικανότητα.

Γενικές διαταραχές

Συχνές: εξασθένηση, θωρακικό άλγος, οσφυαλγία, περιφερικό οίδημα.

Όχι συχνές: κακουχία, αύξηση σωματικού βάρους.

Παρακλινικές εξετάσεις

Σε ασθενείς που έπαιρναν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών, γεγονός που συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Η αύξηση αυτή ήταν συνήθως μικρή, παροδική και δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας. Σε ασθενείς που έπαιρναν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, κλινικά σημαντική αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (τρεις φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) παρατηρήθηκε σε ποσοστό 0.8%. Η αύξηση αυτή, ήταν δοσοεξαρτώμενη, σε όλους δε τους ασθενείς ήταν αναστρέψιμη.

Επίπεδα CPK μεγαλύτερα του 3πλάσιου των ανώτατων φυσιολογικών ορίων παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 2,5% των ασθενών που ελάμβαναν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, ποσοστό που είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Επίπεδα 10 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0.4% των ασθενών υπό θεραπεία με {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}. (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Για τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας από το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} δεν υπάρχει ειδική θεραπεία. Αν αυτό συμβεί, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά και να εφαρμοστούν τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται κατά περίπτωση. Θα πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία και τα επίπεδα της CPK στο πλάσμα. Λόγω της εκτεταμένης δέσμευσης του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοκάθαρση δεν αναμένεται να βελτιώσει σημαντικά την κάθαρση της ατορβαστατίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

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

Η ατορβαστατίνη μειώνει τη χοληστερόλη και τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγή και ακολούθως τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ και αυξάνει τον αριθμό των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων, τα οποία προσλαμβάνουν και καταβολίζουν περισσότερο την LDL.

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

Η ατορβαστατίνη σε μία μελέτη δόσης-αποτελέσματος, αποδείχθηκε ότι ελαττώνει τη συγκέντρωση της ολικής-C (30% - 46%), της LDL-C (41% - 61%), της απολιποπρωτεΐνης Β (34% - 50%) και των τριγλυκεριδίων (14% - 33%), ενώ παράλληλα προκαλεί ποικίλες αυξήσεις των HDL-C και της απολιποπρωτεΐνης Α1. Τα αποτελέσματα αυτά είναι το ίδιο σταθερά σε ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε μη οικογενείς μορφές υπερχοληστερολαιμίας και σε μεικτή υπερλιπιδαιμία, συμπεριλαμβανόμενων και των ασθενών με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Έχει διαπιστωθεί ότι η ελάττωση των τιμών της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C και της απολιποπρωτεΐνης Β μειώνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών επεισοδίων και τη θνησιμότητα εξ αυτών. Μελέτες με την ατορβαστατίνη για τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα δεν έχουν ακόμη ολοκληρωθεί.

Αθηροσκλήρυνση

Στη μελέτη «Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering» (REVERSAL), αξιολογήθηκε με ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS), κατά την διάρκεια στεφανιογραφίας, η επίδραση επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με ατορβαστατίνη 80 mg και συνήθους υπολιπιδαιμικής αγωγής με πραβαστατίνη 40 mg στην στεφανιαία αθηροσκλήρυνση, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Σε αυτή την τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη κλινική μελέτη, το IVUS

πραγματοποιήθηκε στην αρχική επίσκεψη και στους 18 μήνες, σε 502 ασθενείς. Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη (n=253), δεν εξελίχθηκε η αθηροσκλήρυνση.

Η μέση επί τοις εκατό μεταβολή, από την αρχική επίσκεψη, στο συνολικό αθηρωματικό όγκο (το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης) ήταν -0,4% (p=0,98) για την ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη και +2,7% (p=0,001) για την ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη (n=249). Συγκρινόμενη με την πραβαστατίνη, τα αποτελέσματα της ατορβαστατίνης ήταν στατιστικά σημαντικά (p=0,02). Το αποτέλεσμα της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής σε καρδιαγγειακά τελικά σημεία (π.χ. ανάγκη για επαναγγείωση, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, θάνατος στεφανιαίας αιτιολογίας) δεν εξετάστηκε σε αυτή την μελέτη.

Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, η LDL-C ελαττώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) από την αρχική τιμή των 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28) και στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη η LDL-C ελαττώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26) από την αρχική τιμή των 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p<0,0001). Η 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-C κατά 2,9% (πραβαστατίνη: +5,6%, p=μη σημαντικό). Υπήρξε μια μέση μείωση της C-Αντιδρώσας Πρωτεΐνης (CRP), κατά 36,4% στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, σε σύγκριση με τη μείωση κατά 5,2% στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη (p<0,0001).

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

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

Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Στη μελέτη MIRACL, η ατορβαστατίνη 80 mg έχει αξιολογηθεί σε 3.086 ασθενείς (ατορβαστατίνη n=1.538, εικονικό φάρμακο n=1.548), με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q ή ασταθής στηθάγχη). Η θεραπεία άρχισε κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης μετά από την εισαγωγή σε νοσοκομείο και διάρκεσε για μια περίοδο 16 εβδομάδων. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα αύξησε τον χρόνο εμφάνισης του συνδυασμένου πρωτεύοντος τελικού σημείου, που ορίστηκε ως ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή με ανάνηψη ή στηθάγχη με αντικειμενικά στοιχεία ισχαιμίας του μυοκαρδίου που απαιτεί την εισαγωγή σε νοσοκομείο, υποδεικνύοντας μία μείωση κινδύνου κατά 16% (p =0,048). Αυτό οφειλόταν κυρίως στη μείωση κατά 26% της επανα-εισαγωγής στο νοσοκομείο για στηθάγχη με αντικειμενικά στοιχεία ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Τα άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία δεν ήταν στατιστικά σημαντικά από μόνα τους, (συνολικά: εικονικό φάρμακο: 22,2%, ατορβαστατίνη: 22,4%).

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

Πρόληψη Καρδιαγγειακής Νόσου

Η επίδραση της ατορβαστατίνης στη θανατηφόρο και μη στεφανιαία νόσο (ΣΝ), αξιολογήθηκε στην τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid lowering arm (ASCOT-LLA). Οι ασθενείς ήταν υπερτασικοί ηλικίας 40 - 79 ετών, χωρίς προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θεραπεία για στηθάγχη και με επίπεδα ολικής χοληστερόλης (TC) $\leq$ 6.5 mmol/l (251mg/dl). Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον τρεις από τους εξής προκαθορισμένους καρδιαγγειακούς παράγοντες κίνδυνου: ανδρικό φύλο, ηλικία $\geq$ 55 ετών, κάπνισμα, σακχαρώδη διαβήτης, ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε συγγενή πρώτου βαθμού, TC:HDL $\geq$ 6, περιφερική αγγειακή νόσος, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, προηγούμενο ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ειδική ηλεκτροκαρδιογραφική ανωμαλία,

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

Οι ασθενείς έλαβαν αντιυπερτασική αγωγή (θεραπευτικό σχήμα βασιζόμενο είτε στην αμλοδιπίνη είτε στην ατενολόλη) και είτε ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως (n=5.168) ή εικονικό φάρμακο (n=5.137). Η επίδραση της ατορβαστατίνης ως προς τη σχετική και απόλυτη μείωση του κινδύνου ήταν η ακόλουθη:

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

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

ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος, ΕΜ: Έμφραγμα Μυοκαρδίου

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

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

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

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

Σύμβαμα	Σχετική Μείωση κινδύνου (%)	Αριθμός Συμβαμάτων (Ατορβαστατίνη έναντι εικονικού φαρμάκου)	Απόλυτη Μείωση κινδύνου ¹ (%)	Τιμή p
Κύρια καρδιαγγειακά συμβάματα (θανατηφόρο και μη-θανατηφόρο OEM, σιωπηλό EM, αιφνίδιος θάνατος από ΣΝ, ασταθής στηθάγχη, CABG, PTCA, επαναγγείωση, εγκεφαλικό επεισόδιο)	37%	83 έναντι 127	3,2%	0,0010
EM (θανατηφόρο και μη-θανατηφόρο OEM, σιωπηλό EM)	42%	38 έναντι 64	1,9%	0,0070
Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (θανατηφόρα και μη-θανατηφόρα)	48%	21 έναντι 39	1,3%	0,0163

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

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

EM: Έμφραγμα Μυοκαρδίου, PTCA= percutaneous transluminal coronary angioplasty - Διαδερμική 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 τη θνησιμότητα (82 θάνατοι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου συγκριτικά με 61 θανάτους στην ομάδα της ατορβαστατίνης, p=0,0592).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ατορβαστατίνη απορροφάται ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνονται εντός 1-2 ωρών. Ο βαθμός απορρόφησης αυξάνεται ανάλογα με τη δόση της ατορβαστατίνης. Μετά την από του στόματος χορήγηση, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία της ατορβαστατίνης έχουν βιοδιαθεσιμότητα ίση με το 95% έως 99% των πόσιμων διαλυμάτων της. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ατορβαστατίνης είναι περίπου 12%, ενώ στη συστηματική κυκλοφορία η διαθεσιμότητα της ανασταλτικής δράσης της στην HMG-CoA αναγωγή είναι περίπου 30%. Η χαμηλή διαθεσιμότητά της στην κυκλοφορία αποδίδεται στην κάθαρσή της στο γαστρεντερικό βλεννογόνο πριν εισέλθει σ' αυτήν ή/και στον ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διόδου.

Κατανομή

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

Μεταβολισμός

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

Απέκκριση

Η ατορβαστατίνη, μετά τον ηπατικό ή/και τον εξωηπατικό μεταβολισμό της, απομακρύνεται κυρίως στη χολή. Ωστόσο, το φαρμακευτικό προϊόν δεν υπόκειται σε σημαντική εντεροηπατική επανακυκλοφορία. Ο μέσος χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης της ατορβαστατίνης από το πλάσμα σε ανθρώπους είναι περίπου 14 ώρες. Λόγω των δραστικών μεταβολιτών της, ο χρόνος ημιζωής της ανασταλτικής της δράσης στην HMG-CoA αναγωγή είναι περίπου 20 έως 30 ώρες.

Ειδικές Πληθυσμιακές Ομάδες

- Ηλικιωμένοι: Η συγκέντρωση της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι υψηλότερη σε υγιή ηλικιωμένα άτομα απ' ότι σε άτομα μικρότερης ηλικίας, ενώ οι επιδράσεις της στα λιπίδια είναι συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρούνται σε πληθυσμούς νεαρότερων ασθενών.
- Παιδιά: Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά στοιχεία σε παιδιά.
- Φύλο: Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της σε γυναίκες διαφέρουν (περίπου 20% υψηλότερη η C_{max} και περίπου 10% χαμηλότερη η AUC) από εκείνες των ανδρών. Οι διαφορές αυτές δεν είχαν κλινική σημασία, και, κατά συνέπεια, μεταξύ ανδρών και γυναικών δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην επίδραση του φαρμάκου στα λιπίδια.
- Νεφρική Ανεπάρκεια: Η παρουσία νεφρικής νόσου δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος ή την αντιλιπιδαιμική δράση της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της.
- Ηπατική Ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με χρόνια αλκοολική ηπατική νόσο (Childs-Pugh B) οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά (περίπου 16 φορές η C_{max} και περίπου 11 φορές η AUC).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε καρκινογόνο δράση σε αρουραίους. Η μέγιστη δόση που χρησιμοποιήθηκε ήταν 63 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους (80 mg/ημέρα), με βάση τα χορηγούμενα mg/kg σωματικού βάρους και 8 έως 16 φορές μεγαλύτερη, με βάση τις τιμές AUC (0 - 24), όπως αυτές υπολογίζονται από τη συνολική ανασταλτική δράση του φαρμάκου. Σε μία μελέτη διάρκειας 2 ετών σε ποντίκια, η συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικού αδενώματος στα άρρενα και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στα θήλεα ζώα ήταν αυξημένη στις μέγιστες δόσεις του φαρμάκου που χρησιμοποιήθηκαν, ενώ, η μέγιστη δόση ήταν 250 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους, με βάση τα χορηγούμενα mg ανά kg σωματικού βάρους. Με βάση την AUC (0 - 24), η έκθεση στο φάρμακο ήταν 6 έως 11 φορές μεγαλύτερη. Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε μεταλλαξογόνο ή μιτωτικό δυναμικό σε 4 in vitro δοκιμασίες με και χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση και σε 1 in vivo μελέτη. Σε πειραματόζωα η χορήγηση μέχρι 175 mg/kg/ημέρα στα άρρενα και μέχρι 225 mg/kg/ημέρα στα θήλεα, δεν επηρέασε τη γονιμότητά τους, ενώ δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Calcium carbonate
Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium
Polysorbate 80
Hypromellose
Magnesium stearate

Επικάλυψη

Hypromellose
Polyethylene glycol
Titanium dioxide (E 171)
Talc
Simethicone
Stearate emulsifiers
Sorbic acid
Candelilla wax

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί κάποιες ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία Blisters που περιέχει: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Νοσοκομειακή συσκευασία των 200 (10 x 20) ή 500 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Τα blisters αποτελούνται από φιλμ διαμόρφωσης από πολυαμίδη /αλουμινόχαρτο /πολυβινυλοχλωρίδιο και βάση από χαρτί/ πολυεστέρα/ αλουμινόχαρτο/ βινύλιο, θερμοκολλημένη ή αλουμινόχαρτο/βινύλιο, θερμοκολλημένη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

<[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]> *[For referral procedures]*

{Όνομα και διεύθυνση}

<{Τηλέφωνο}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

21 Νοεμβρίου, 1996/ 31 Οκτωβρίου 2001

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

<[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]> *[For referral procedures]*
{ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Έκδοχα:

Κάθε {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 131,22 mg lactose monohydrate.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκά ελλειψοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο τον αριθμό “40” στη μία πλευρά και τον κωδικό “PD 157” στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπερχοληστερολαιμία

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

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ενδείκνυται επίσης για τη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL – χοληστερόλης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είναι διαθέσιμες.

Πρόληψη Καρδιαγγειακής Νόσου

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ο ασθενής πριν από τη λήψη του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} θα πρέπει να ακολουθήσει μια σταθερή υπολιπιδαιμική δίαιτα, την οποία και θα συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας του με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}.

Η δοσολογία πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τα αρχικά επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, τους στόχους της θεραπείας και την ανταπόκριση του ασθενούς. Η συνήθης αρχική δόση είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Τροποποίηση της δοσολογίας πρέπει να γίνεται ανά μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων ή μεγαλύτερα. Η μέγιστη δόση είναι 80 mg μία φορά την ημέρα.

Κάθε ημερήσια δόση ατορβαστατίνης πρέπει να χορηγείται εφάπαξ και μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, μετά ή άνευ γεύματος.

Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο ή άλλους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων, ο στόχος της θεραπείας είναι η επίτευξη επιπέδων LDL – χοληστερόλης <3 mmol/l (ή <115 mg/dl) και ολικής χοληστερόλης <5 mmol/l (ή <190 mg/dl).

Προσαρμογή από το άρθρο: "Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" του περιοδικού Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία και συνδυασμένη (μεικτή) υπερλιπιδαιμία

Η πλειονότητα των ασθενών ελέγχεται με χορήγηση 10 mg {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} άπαξ ημερησίως. Τα αποτελέσματα της θεραπείας φαίνονται σε 2 εβδομάδες, ενώ η μέγιστη θεραπευτική ανταπόκριση συνήθως επιτυγχάνεται σε 4 εβδομάδες, διαρκεί δε όσο ο ασθενής παίρνει το φάρμακο.

Ετερόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Η θεραπεία αρχίζει με 10 mg {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ημερησίως. Οι δόσεις να εξατομικεύονται και να τροποποιούνται κάθε 4 εβδομάδες έως 40 mg ημερησίως. Στη συνέχεια, ή η δοσολογία αυξάνεται στη μέγιστη τιμή των 80 mg ημερησίως ή χορηγούνται 40 mg ατορβαστατίνης μία φορά την ημέρα, σε συνδυασμό με κάποια ρητίνη ανταλλαγής ιόντων.

Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Σε μία μελέτη παρηγορητικής χορήγησης (Compassionate use study) σε 64 ασθενείς υπήρξαν διαθέσιμες πληροφορίες για 46 ασθενείς για τους οποίους είχε επιβεβαιωθεί η ύπαρξη LDL υποδοχέων. Σ' αυτούς τους 46 ασθενείς, η μέση μείωση της LDL – χοληστερόλης ήταν περίπου 21%. Η ατορβαστατίνη χορηγήθηκε σε δόσεις μέχρι και 80 mg ημερησίως.

Η δοσολογία της ατορβαστατίνης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι 10 έως 80 mg ημερησίως. Η ατορβαστατίνη πρέπει να χορηγείται σ' αυτούς ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είναι διαθέσιμες.

Πρόληψη Καρδιαγγειακής Νόσου

Στις μελέτες πρωτογενούς πρόληψης η δόση ήταν 10mg/ημέρα. Υψηλότερες δόσεις μπορεί να είναι απαραίτητες ώστε να επιτευχθούν τα επίπεδα LDL-χοληστερόλης που προβλέπονται από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η νεφρική ανεπάρκεια δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα ή την επίδρασή της στα λιπίδια, επομένως δεν χρειάζεται τροποποίηση της δοσολογίας.

Χορήγηση σε ηλικιωμένους

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

Χορήγηση σε παιδιά

Η παιδιατρική χρήση πρέπει να συνιστάται μόνο από τους ειδικούς. Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη σε ένα μικρό αριθμό ασθενών (ηλικίας 4 – 17 ετών) με σοβαρές δυσλιπιδαιμίες, όπως η ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία. Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα είναι 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι 80 mg ημερησίως, σύμφωνα με την ανταπόκριση και την ανεκτικότητα του ασθενούς. Τα δεδομένα ασφαλείας ως προς την ανάπτυξη σ' αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν έχουν αξιολογηθεί.

4.3 Αντενδείξεις

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} αντενδείκνυται σε ασθενείς:

- με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα αυτού του φαρμάκου
- με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητη, επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών του ορού μεγαλύτερη από το 3-πλάσιο των ανώτατων φυσιολογικών ορίων
- με μυοπάθεια
- κατά τη διάρκεια της κύησης
- κατά τη διάρκεια του θηλασμού
- σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επίδραση στο ήπαρ

Οι ηπατικές δοκιμασίες πρέπει να εκτελούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν οποιοδήποτε κλινικό σημείο ή σύμπτωμα ενδεικτικό ηπατικής βλάβης θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας. Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρις ότου οι διαταραχές αποκατασταθούν. Αν μία αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών, μεγαλύτερη του 3πλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών επιμένει, συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} (βλέπε παράγραφο 4.8).

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες οινοπνεύματος ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

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 φωσφοκινάσης της κρεατίνης – (CPK) (> 10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια), μυοσφαιριναιμία και μυοσφαιρινουρία, που μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια.

Πριν την έναρξη της θεραπείας

Η ατορβαστατίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εμφάνιση ραβδομυόλυσης. Στις καταστάσεις που ακολουθούν πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της φωσφοκινάσης της κρεατίνης (CPK) πριν την έναρξη της θεραπείας με στατίνες:

- Νεφρική ανεπάρκεια

- Υποθυρεοειδισμός
- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικής μυϊκής διαταραχής
- Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με στατίνη ή φιμπράτη
- Προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου και/ή όταν καταναλώνονται μεγάλες ποσότητες οινοπνεύματος
- Σε ηλικιωμένους (ηλικίας > 70 ετών) η χρησιμότητα μιας τέτοιας μέτρησης πρέπει να εξετάζεται με βάση την ύπαρξη άλλων παραγόντων που προδιαθέτουν για ραβδομυόλυση.

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

Εάν τα επίπεδα της CPK είναι σημαντικώς αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πριν από την έναρξη της θεραπείας δεν πρέπει να γίνει έναρξη αυτής.

Προσδιορισμός της φωσφοκινάσης της κρεατίνης

Η φωσφοκινάση της κρεατίνης (CPK) δεν πρέπει να προσδιορίζεται μετά από εντατική άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε άλλης εύλογης αιτίας αύξησης της CPK, γιατί αυτό δυσκολεύει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Εάν τα επίπεδα της CPK, πριν την έναρξη της θεραπείας, είναι σημαντικώς αυξημένα (> 5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πρέπει να προσδιορίζονται εκ νέου 5 έως 7 ημέρες αργότερα για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

- Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως μυϊκούς πόνους, κράμπες ή αδυναμία, ιδιαίτερα εάν συνοδεύονται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό.
- Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, ενώ ένας ασθενής βρίσκεται υπό θεραπεία με ατορβαστατίνη, πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της CPK. Εάν διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα είναι σημαντικώς αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει.
- Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινές διαταραχές, ακόμα και αν τα επίπεδα CPK είναι αυξημένα σε ≤ 5 x ανώτατα φυσιολογικά όρια, πρέπει να εκτιμάται η ανάγκη διακοπής της θεραπείας.
- Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CPK επανέλθουν στο φυσιολογικό, τότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της ατορβαστατίνης ή η χορήγηση μιας άλλης στατίνης στη χαμηλότερη δόση και υπό στενό έλεγχο.
- Η ατορβαστατίνη πρέπει να διακοπεί εάν σημειωθούν κλινικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της CPK (>10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρχει υπόνοια ραβδομυόλυσης.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ραβδομυόλυσης αυξάνεται όταν η ατορβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με κάποια φαρμακευτικά προϊόντα όπως: κυκλοσπορίνη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νεφαζοδόνη, νιασίνη, γεμφιβροζίλη, άλλες φιβράτες ή αναστολείς της HIV πρωτεάσης (Βλέπε παράγραφο 4.5 και παράγραφο 4.8).

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο κίνδυνος της μυοπάθειας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, αυξάνεται όταν χορηγούνται ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη, φιβράτες, μακρολίδες, συμπεριλαμβανομένης της ερυθρομυκίνης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, νιασίνη και σε σπάνιες περιπτώσεις, οδήγησε σε ραβδομυόλυση με δευτεροπαθή νεφρική ανεπάρκεια, λόγω της μυοσφαιρινουρίας. Επομένως, πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά τα οφέλη σε σχέση με τους κινδύνους της ταυτόχρονης χορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4. Αλληλεπίδραση μπορεί να συμβεί όταν το χορηγείται μαζί με αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, μακρολίδες, συμπεριλαμβανόμενης της ερυθρομυκίνης και κλαριθρομυκίνης, νεφαζοδόνης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, συμπεριλαμβανόμενης της ιτρακοναζόλης και αναστολείς της HIV πρωτεάσης). Η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Επομένως, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν η ατορβαστατίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τέτοιους φαρμακευτικούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης P

Η ατορβαστατίνη και οι μεταβολίτες της ατορβαστατίνης είναι υποστρώματα της γλυκοπρωτεΐνης P. Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης P (π.χ. η κυκλοσπορίνη) μπορεί να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της ατορβαστατίνης.

Ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη

Η συγχορήγηση ατορβαστατίνης 10 mg άπαξ ημερησίως με ερυθρομυκίνη (500 mg τέσσερις φορές ημερησίως) ή ατορβαστατίνης 10 mg άπαξ ημερησίως με κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές ημερησίως), που αποτελούν γνωστούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4, συσχετίστηκε με υψηλότερες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Η κλαριθρομυκίνη προκάλεσε αύξηση στη C_{max} και AUC της ατορβαστατίνης κατά 56% και 80% αντίστοιχα.

Ιτρακοναζόλη

Η ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης 40 mg και ιτρακοναζόλης 200 mg ημερησίως είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 3 φορές.

Αναστολείς πρωτεάσης

Ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης και αναστολέων πρωτεάσης, που αποτελούν γνωστούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4, συσχετίστηκε με αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα.

Χυμός grapefruit

Περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά που αναστέλλουν το CYP3A4 και μπορεί να προκαλέσουν αύξηση στα επίπεδα φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A4, στο πλάσμα. Η λήψη ενός ποτηριού χυμού grapefruit 240 ml, είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 37% και μείωση της AUC του ενεργού όρθο-υδρόξυ-μεταβολίτη κατά 20,4 %. Ωστόσο, μεγάλες ποσότητες χυμού grapefruit (περισσότερο από 1,2 l ημερησίως για 5 ημέρες) προκάλεσαν αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 2,5 φορές και της AUC των δραστικών (ατορβαστατίνη και μεταβολίτες) αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής κατά 1,3 φορές. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων χυμού grapefruit και ατορβαστατίνης.

Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4

Η επίδραση στο {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} των επαγωγικών ουσιών του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. ριφαμπικίνης ή φαινοϋτίνης) είναι άγνωστη. Πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα υποστρώματα αυτού του ισοενζύμου δεν έχουν γίνει γνωστές, αλλά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό εύρος, όπως για παράδειγμα με αντιαρρυθμικούς παράγοντες Τάξης III, συμπεριλαμβανομένης της αμιωδαρόνης.

Άλλες ταυτόχρονες θεραπείες

Γεμφιβροζίλη/ φιβράτες

Ο κίνδυνος εμφάνισης μυοπάθειας, λόγω της ατορβαστατίνης, μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση φιβρατών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από μελέτες in vitro η γεμφιβροζίλη αναστέλλει το μεταβολισμό της ατορβαστατίνης μέσω γλυκουρονιδίωσης. Αυτό πιθανότατα οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ατορβαστατίνης στο πλάσμα. (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διγοξίνη

Όταν συγχωρηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις διγοξίνης με 10 mg ατορβαστατίνης οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο πλάσμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση παρέμειναν αμετάβλητες. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης αυξήθηκαν περίπου κατά 20% μετά από χορήγηση διγοξίνης με 80 mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να αποδοθεί στην αναστολή της μεταφορικής πρωτεΐνης που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη, της γλυκοπρωτεΐνης P. Ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Η συγχωρηγήση {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} με ένα από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό προκαλεί αύξηση των συγκεντρώσεων της νοραιθυνδρόνης και της αιθυνυλ-οιστραδιόλης στο πλάσμα. Οι αυξήσεις αυτές των συγκεντρώσεων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την επιλογή του δοσολογικού σχήματος των από του στόματος αντισυλληπτικών.

Κολεστιπόλη

Όταν μαζί με {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} χορηγήθηκε και κολεστιπόλη, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (περίπου κατά 25%). Ωστόσο, όταν το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} και η κολεστιπόλη συγχωρηγούνταν, η επίδρασή τους στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι όταν κάθε φαρμακευτικό προϊόν δινόταν ξεχωριστά.

Αντιόξινα

Η συγχωρηγήση ενός αντιόξινου εναιωρήματος, που περιέχει υδροξείδιο του μαγνησίου και του αργιλίου με {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} μείωσε τα επίπεδα της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα περίπου κατά 35%. Ωστόσο, η ελάττωση της LDL-C δεν επηρεάστηκε.

Βαρφαρίνη

Κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών συγχωρηγήσης βαρφαρίνης και {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} παρατηρήθηκε μικρή μείωση του χρόνου προθρομβίνης, ο οποίος όμως επανήλθε στο φυσιολογικό εντός 15 ημερών θεραπείας με {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}. Πάντως, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται βαρφαρίνη, όταν προστεθεί {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, χρειάζονται στενή παρακολούθηση.

Φεναζόνη

Η συγχωρηγήση πολλαπλών δόσεων {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} και φεναζόνης, επέδρασε ελάχιστα ή καθόλου στην κάθαρση της φεναζόνης.

Σιμετιδίνη

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} και σιμετιδίνης δεν διαπιστώθηκαν αλληλεπιδράσεις.

Αμλοδιπίνη

Η συγχωρηγήση 80 mg ατορβαστατίνης με 10 mg αμλοδιπίνης δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Άλλες

Σε κλινικές μελέτες, στις οποίες συγχωρηγήθηκε {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} με αντιυπερτασικά ή αντιδιαβητικά φάρμακα δε διαπιστώθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} αντενδείκνυται στην κύηση και το θηλασμό. Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή μέτρα αντισύλληψης. Η ασφάλεια της ατορβαστατίνης κατά την κύηση και τον θηλασμό δεν έχει αποδειχτεί.

Από μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται ότι η χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του εμβρύου. Σε αρουραίους παρατηρήθηκε καθυστέρηση της ανάπτυξης των νεογνών, ενώ μετά από έκθεση των μητέρων των ζώων σε ατορβαστατίνη, σε δόσεις μεγαλύτερες των 20/mg/kg/ημερησίως, η επιβίωση μετά τον τοκετό ελαττώθηκε.

Στους αρουραίους, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι ίδιες με αυτές στο γάλα. Κατά πόσον αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα είναι άγνωστο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερα αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται κυρίως από το γαστρεντερικό και περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα, μετεωρισμό, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, και συνήθως υποχωρούν με τη συνέχιση της θεραπείας.

Ποσοστό μικρότερο του 2% των ασθενών διέκοψε τη συμμετοχή του στις κλινικές μελέτες εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδόθηκαν στο {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}.

Με βάση δεδομένα από κλινικές μελέτες και τη σημαντική εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}.

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

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

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

Όχι συχνές: ανορεξία, έμετος.

Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: θρομβοκυτοπενία.

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές: αλλεργικές αντιδράσεις.

Πολύ σπάνιες: αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Όχι συχνές: αλωπεκία, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία, παγκρεατίτιδα.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: αϋπνία.

Όχι συχνές: αμνησία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησίες, υπαισθησία.

Όχι συχνές: περιφερική νευροπάθεια.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες: ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος.

Δέρμα/Εξαρτήματα δέρματος

Συχνές: δερματικό εξάνθημα, κνησμός.

Όχι συχνές: κνίδωση.

Πολύ σπάνιες: αγγειοοίδημα, φυσαλιδώδη εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένων του πολύμορφου ερυθήματος, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης).

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές: εμβοές.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος

Συχνές: μυαλγία, αρθραλγία.

Όχι συχνές: μυοπάθεια.

Σπάνιες: μυοσίτιδα, ραβδομυόλυση.

Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος

Όχι συχνές: ανικανότητα.

Γενικές διαταραχές

Συχνές: εξασθένηση, θωρακικό άλγος, οσφυαλγία, περιφερικό οίδημα.

Όχι συχνές: κακουχία, αύξηση σωματικού βάρους.

Παρακλινικές εξετάσεις

Σε ασθενείς που έπαιρναν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών, γεγονός που συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Η αύξηση αυτή ήταν συνήθως μικρή, παροδική και δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας. Σε ασθενείς που έπαιρναν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, κλινικά σημαντική αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (τρεις φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) παρατηρήθηκε σε ποσοστό 0.8%. Η αύξηση αυτή, ήταν δοσοεξαρτώμενη, σε όλους δε τους ασθενείς ήταν αναστρέψιμη.

Επίπεδα CPK μεγαλύτερα του 3πλάσιου των ανώτατων φυσιολογικών ορίων παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 2,5% των ασθενών που ελάμβαναν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, ποσοστό που είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Επίπεδα 10 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0.4% των ασθενών υπό θεραπεία με {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}. (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Για τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας από το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} δεν υπάρχει ειδική θεραπεία. Αν αυτό συμβεί, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά και να εφαρμοστούν τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται κατά περίπτωση. Θα πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία και τα επίπεδα της CPK στο πλάσμα. Λόγω της εκτεταμένης δέσμευσης του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοκάθαρση δεν αναμένεται να βελτιώσει σημαντικά την κάθαρση της ατορβαστατίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

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

Η ατορβαστατίνη μειώνει τη χοληστερόλη και τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγή και ακολούθως τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ και αυξάνει τον αριθμό των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων, τα οποία προσλαμβάνουν και καταβολίζουν περισσότερο την LDL.

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

Η ατορβαστατίνη σε μία μελέτη δόσης-αποτελέσματος, αποδείχθηκε ότι ελαττώνει τη συγκέντρωση της ολικής-C (30% - 46%), της LDL-C (41% - 61%), της απολιποπρωτεΐνης Β (34% - 50%) και των τριγλυκεριδίων (14% - 33%), ενώ παράλληλα προκαλεί ποικίλες αυξήσεις των HDL-C και της απολιποπρωτεΐνης Α1. Τα αποτελέσματα αυτά είναι το ίδιο σταθερά σε ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε μη οικογενείς μορφές υπερχοληστερολαιμίας και σε μεικτή υπερλιπιδαιμία, συμπεριλαμβανόμενων και των ασθενών με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Έχει διαπιστωθεί ότι η ελάττωση των τιμών της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C και της απολιποπρωτεΐνης Β μειώνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών επεισοδίων και τη θνησιμότητα εξ αυτών. Μελέτες με την ατορβαστατίνη για τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα δεν έχουν ακόμη ολοκληρωθεί.

Αθηροσκλήρυνση

Στη μελέτη «Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering» (REVERSAL), αξιολογήθηκε με ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS), κατά την διάρκεια στεφανιογραφίας, η επίδραση επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με ατορβαστατίνη 80 mg και συνήθους υπολιπιδαιμικής αγωγής με πραβαστατίνη 40 mg στην στεφανιαία αθηροσκλήρυνση, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Σε αυτή την τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη κλινική μελέτη, το IVUS

πραγματοποιήθηκε στην αρχική επίσκεψη και στους 18 μήνες, σε 502 ασθενείς. Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη (n=253), δεν εξελίχθηκε η αθηροσκλήρυνση.

Η μέση επί τοις εκατό μεταβολή, από την αρχική επίσκεψη, στο συνολικό αθηρωματικό όγκο (το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης) ήταν -0,4% (p=0,98) για την ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη και +2,7% (p=0,001) για την ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη (n=249). Συγκρινόμενη με την πραβαστατίνη, τα αποτελέσματα της ατορβαστατίνης ήταν στατιστικά σημαντικά (p=0,02). Το αποτέλεσμα της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής σε καρδιαγγειακά τελικά σημεία (π.χ. ανάγκη για επαναγγείωση, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, θάνατος στεφανιαίας αιτιολογίας) δεν εξετάστηκε σε αυτή την μελέτη.

Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, η LDL-C ελαττώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) από την αρχική τιμή των 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28) και στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη η LDL-C ελαττώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26) από την αρχική τιμή των 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p<0,0001). Η 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-C κατά 2,9% (πραβαστατίνη: +5,6%, p=μη σημαντικό). Υπήρξε μια μέση μείωση της C-Αντιδρώσας Πρωτεΐνης (CRP), κατά 36,4% στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, σε σύγκριση με τη μείωση κατά 5,2% στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη (p<0,0001).

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

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

Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Στη μελέτη MIRACL, η ατορβαστατίνη 80 mg έχει αξιολογηθεί σε 3.086 ασθενείς (ατορβαστατίνη n=1.538, εικονικό φάρμακο n=1.548), με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q ή ασταθής στηθάγχη). Η θεραπεία άρχισε κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης μετά από την εισαγωγή σε νοσοκομείο και διάρκεσε για μια περίοδο 16 εβδομάδων. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα αύξησε τον χρόνο εμφάνισης του συνδυασμένου πρωτεύοντος τελικού σημείου, που ορίστηκε ως ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή με ανάνηψη ή στηθάγχη με αντικειμενικά στοιχεία ισχαιμίας του μυοκαρδίου που απαιτεί την εισαγωγή σε νοσοκομείο, υποδεικνύοντας μία μείωση κινδύνου κατά 16% (p =0,048). Αυτό οφειλόταν κυρίως στη μείωση κατά 26% της επανα-εισαγωγής στο νοσοκομείο για στηθάγχη με αντικειμενικά στοιχεία ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Τα άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία δεν ήταν στατιστικά σημαντικά από μόνα τους, (συνολικά: εικονικό φάρμακο: 22,2%, ατορβαστατίνη: 22,4%).

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

Πρόληψη Καρδιαγγειακής Νόσου

Η επίδραση της ατορβαστατίνης στη θανατηφόρο και μη στεφανιαία νόσο (ΣΝ), αξιολογήθηκε στην τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid lowering arm (ASCOT-LLA). Οι ασθενείς ήταν υπέρτασικοί 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 (251mg/dl). Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον τρεις από τους εξής προκαθορισμένους καρδιαγγειακούς παράγοντες κίνδυνου: ανδρικό φύλο, ηλικία $\geq$ 55 ετών, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε συγγενή πρώτου βαθμού, TC:HDL $\geq$ 6, περιφερική αγγειακή νόσος, υπέρτροφια της αριστερής κοιλίας, προηγούμενο ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ειδική ηλεκτροκαρδιογραφική ανωμαλία,

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

Οι ασθενείς έλαβαν αντιυπερτασική αγωγή (θεραπευτικό σχήμα βασιζόμενο είτε στην αμλοδιπίνη είτε στην ατενολόλη) και είτε ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως (n=5.168) ή εικονικό φάρμακο (n=5.137). Η επίδραση της ατορβαστατίνης ως προς τη σχετική και απόλυτη μείωση του κινδύνου ήταν η ακόλουθη:

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

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

ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος, ΕΜ: Έμφραγμα Μυοκαρδίου

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

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

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

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

Σύμβαμα	Σχετική Μείωση κινδύνου (%)	Αριθμός Συμβαμάτων (Ατορβαστατίνη έναντι εικονικού φαρμάκου)	Απόλυτη Μείωση κινδύνου ¹ (%)	Τιμή p
Κύρια καρδιαγγειακά συμβάματα (θανατηφόρο και μη-θανατηφόρο OEM, σιωπηλό EM, αιφνίδιος θάνατος από ΣΝ, ασταθής στηθάγχη, CABG, PTCA, επαναγγείωση, εγκεφαλικό επεισόδιο)	37%	83 έναντι 127	3,2%	0,0010
EM (θανατηφόρο και μη-θανατηφόρο OEM, σιωπηλό EM)	42%	38 έναντι 64	1,9%	0,0070
Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (θανατηφόρα και μη-θανατηφόρα)	48%	21 έναντι 39	1,3%	0,0163

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

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

EM: Έμφραγμα Μυοκαρδίου, PTCA= percutaneous transluminal coronary angioplasty - Διαδερμική 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 τη θνησιμότητα (82 θάνατοι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου συγκριτικά με 61 θανάτους στην ομάδα της ατορβαστατίνης, $p=0,0592$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ατορβαστατίνη απορροφάται ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνονται εντός 1-2 ωρών. Ο βαθμός απορρόφησης αυξάνεται ανάλογα με τη δόση της ατορβαστατίνης. Μετά την από του στόματος χορήγηση, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία της ατορβαστατίνης έχουν βιοδιαθεσιμότητα ίση με το 95% έως 99% των πόσιμων διαλυμάτων της. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ατορβαστατίνης είναι περίπου 12%, ενώ στη συστηματική κυκλοφορία η διαθεσιμότητα της ανασταλτικής δράσης της στην HMG-CoA αναγωγή είναι περίπου 30%. Η χαμηλή διαθεσιμότητά της στην κυκλοφορία αποδίδεται στην κάθαρσή της στο γαστρεντερικό βλεννογόνο πριν εισέλθει σ' αυτήν ή/και στον ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διόδου.

Κατανομή

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

Μεταβολισμός

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 σε όρθο- και παραϋδροξυλιωμένα παράγωγα και διάφορα προϊόντα β-οξειδωσης. Εκτός των άλλων μεταβολικών οδών τα προϊόντα αυτά μεταβολίζονται επιπλέον μέσω γλυκουρονιδίωσης. In vitro, η αναστολή της HMG-CoA 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 ατορβαστατίνης.

Απέκκριση

Η ατορβαστατίνη, μετά τον ηπατικό ή/και τον εξωηπατικό μεταβολισμό της, απομακρύνεται κυρίως στη χολή. Ωστόσο, το φαρμακευτικό προϊόν δεν υπόκειται σε σημαντική εντεροηπατική επανακυκλοφορία. Ο μέσος χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης της ατορβαστατίνης από το πλάσμα σε ανθρώπους είναι περίπου 14 ώρες. Λόγω των δραστικών μεταβολιτών της, ο χρόνος ημιζωής της ανασταλτικής της δράσης στην HMG-CoA αναγωγάση είναι περίπου 20 έως 30 ώρες.

Ειδικές Πληθυσμιακές Ομάδες

- Ηλικιωμένοι: Η συγκέντρωση της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι υψηλότερη σε υγιή ηλικιωμένα άτομα απ' ότι σε άτομα μικρότερης ηλικίας, ενώ οι επιδράσεις της στα λιπίδια είναι συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρούνται σε πληθυσμούς νεαρότερων ασθενών.
- Παιδιά: Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά στοιχεία σε παιδιά.
- Φύλο: Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της σε γυναίκες διαφέρουν (περίπου 20% υψηλότερη η C_{max} και περίπου 10% χαμηλότερη η AUC) από εκείνες των ανδρών. Οι διαφορές αυτές δεν είχαν κλινική σημασία, και, κατά συνέπεια, μεταξύ ανδρών και γυναικών δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην επίδραση του φαρμάκου στα λιπίδια.
- Νεφρική Ανεπάρκεια: Η παρουσία νεφρικής νόσου δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος ή την αντιλιπιδαιμική δράση της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της.
- Ηπατική Ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με χρόνια αλκοολική ηπατική νόσο (Childs-Pugh B) οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά (περίπου 16 φορές η C_{max} και περίπου 11 φορές η AUC).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε καρκινογόνο δράση σε αρουραίους. Η μέγιστη δόση που χρησιμοποιήθηκε ήταν 63 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους (80 mg/ημέρα), με βάση τα χορηγούμενα mg/kg σωματικού βάρους και 8 έως 16 φορές μεγαλύτερη, με βάση τις τιμές AUC (0 - 24), όπως αυτές υπολογίζονται από τη συνολική ανασταλτική δράση του φαρμάκου. Σε μία μελέτη διάρκειας 2 ετών σε ποντίκια, η συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικού αδενώματος στα άρρενα και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στα θήλεα ζώα ήταν αυξημένη στις μέγιστες δόσεις του φαρμάκου που χρησιμοποιήθηκαν, ενώ, η μέγιστη δόση ήταν 250 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους, με βάση τα χορηγούμενα mg ανά kg σωματικού βάρους. Με βάση την AUC (0 - 24), η έκθεση στο φάρμακο ήταν 6 έως 11 φορές μεγαλύτερη. Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε μεταλλαξογόνο ή μιτωτικό δυναμικό σε 4 in vitro δοκιμασίες με και χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση και σε 1 in vivo μελέτη. Σε πειραματόζωα η χορήγηση μέχρι 175 mg/kg/ημέρα στα άρρενα και μέχρι 225 mg/kg/ημέρα στα θήλεα, δεν επηρέασε τη γονιμότητά τους, ενώ δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Calcium carbonate
Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium
Polysorbate 80
Hypromellose
Magnesium stearate

Επικάλυψη

Hypromellose
Polyethylene glycol
Titanium dioxide (E 171)
Talc
Simethicone
Stearate emulsifiers
Sorbic acid
Candelilla wax

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί κάποιες ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία Blisters που περιέχει: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Νοσοκομειακή συσκευασία των 200 (10 x 20) ή 500 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Τα blisters αποτελούνται από φιλμ διαμόρφωσης από πολυαμίδη /αλουμινόχαρτο /πολυβινυλοχλωρίδιο και βάση από χαρτί/ πολυεστέρα/ αλουμινόχαρτο/ βινύλιο, θερμοκολλημένη ή αλουμινόχαρτο/βινύλιο, θερμοκολλημένη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

<[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]> *[For referral procedures]*

{Όνομα και διεύθυνση}

<{Τηλέφωνο}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

21 Νοεμβρίου, 1996/ 31 Οκτωβρίου 2001

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

<[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]> *[For referral procedures]*
{ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Έκδοχα:

Κάθε {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 262,44 mg lactose monohydrate.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκά ελλειψοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο τον αριθμό “80” στη μία πλευρά και τον κωδικό “PD 158” στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπερχοληστερολαιμία

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

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ενδείκνυται επίσης για τη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL – χοληστερόλης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είναι διαθέσιμες.

Πρόληψη Καρδιαγγειακής Νόσου

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ο ασθενής πριν από τη λήψη του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} θα πρέπει να ακολουθήσει μια σταθερή υπολιπιδαιμική δίαιτα, την οποία και θα συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας του με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}.

Η δοσολογία πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τα αρχικά επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, τους στόχους της θεραπείας και την ανταπόκριση του ασθενούς. Η συνήθης αρχική δόση είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Τροποποίηση της δοσολογίας πρέπει να γίνεται ανά μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων ή μεγαλύτερα. Η μέγιστη δόση είναι 80 mg μία φορά την ημέρα.

Κάθε ημερήσια δόση ατορβαστατίνης πρέπει να χορηγείται εφάπαξ και μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, μετά ή άνευ γεύματος.

Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο ή άλλους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων, ο στόχος της θεραπείας είναι η επίτευξη επιπέδων LDL – χοληστερόλης <3 mmol/l (ή <115 mg/dl) και ολικής χοληστερόλης <5 mmol/l (ή <190mg/dl).

Προσαρμογή από το άρθρο: "Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" του περιοδικού Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία και συνδυασμένη (μεικτή) υπερλιπιδαιμία

Η πλειονότητα των ασθενών ελέγχεται με χορήγηση 10 mg {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} άπαξ ημερησίως. Τα αποτελέσματα της θεραπείας φαίνονται σε 2 εβδομάδες, ενώ η μέγιστη θεραπευτική ανταπόκριση συνήθως επιτυγχάνεται σε 4 εβδομάδες, διαρκεί δε όσο ο ασθενής παίρνει το φάρμακο.

Ετερόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Η θεραπεία αρχίζει με 10 mg {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ημερησίως. Οι δόσεις να εξατομικεύονται και να τροποποιούνται κάθε 4 εβδομάδες έως 40 mg ημερησίως. Στη συνέχεια, ή η δοσολογία αυξάνεται στη μέγιστη τιμή των 80 mg ημερησίως ή χορηγούνται 40 mg ατορβαστατίνης μία φορά την ημέρα, σε συνδυασμό με κάποια ρητίνη ανταλλαγής ιόντων.

Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Σε μία μελέτη παρηγορητικής χορήγησης (Compassionate use study) σε 64 ασθενείς υπήρξαν διαθέσιμες πληροφορίες για 46 ασθενείς για τους οποίους είχε επιβεβαιωθεί η ύπαρξη LDL υποδοχέων. Σ' αυτούς τους 46 ασθενείς, η μέση μείωση της LDL – χοληστερόλης ήταν περίπου 21%. Η ατορβαστατίνη χορηγήθηκε σε δόσεις μέχρι και 80 mg ημερησίως.

Η δοσολογία της ατορβαστατίνης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι 10 έως 80 mg ημερησίως. Η ατορβαστατίνη πρέπει να χορηγείται σ' αυτούς ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είναι διαθέσιμες.

Πρόληψη Καρδιαγγειακής Νόσου

Στις μελέτες πρωτογενούς πρόληψης η δόση ήταν 10mg/ημέρα. Υψηλότερες δόσεις μπορεί να είναι απαραίτητες ώστε να επιτευχθούν τα επίπεδα LDL-χοληστερόλης που προβλέπονται από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η νεφρική ανεπάρκεια δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα ή την επίδρασή της στα λιπίδια, επομένως δεν χρειάζεται τροποποίηση της δοσολογίας.

Χορήγηση σε ηλικιωμένους

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

Χορήγηση σε παιδιά

Η παιδιατρική χρήση πρέπει να συνιστάται μόνο από τους ειδικούς. Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη σε ένα μικρό αριθμό ασθενών (ηλικίας 4 – 17 ετών) με σοβαρές δυσλιπιδαιμίες, όπως η ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία. Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα είναι 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι 80 mg ημερησίως, σύμφωνα με την ανταπόκριση και την ανεκτικότητα του ασθενούς. Τα δεδομένα ασφαλείας ως προς την ανάπτυξη σ' αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν έχουν αξιολογηθεί.

4.3 Αντενδείξεις

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} αντενδείκνυται σε ασθενείς:

- με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα αυτού του φαρμάκου
- με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητη, επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών του ορού μεγαλύτερη από το 3-πλάσιο των ανώτατων φυσιολογικών ορίων
- με μυοπάθεια
- κατά τη διάρκεια της κύησης
- κατά τη διάρκεια του θηλασμού
- σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επίδραση στο ήπαρ

Οι ηπατικές δοκιμασίες πρέπει να εκτελούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν οποιοδήποτε κλινικό σημείο ή σύμπτωμα ενδεικτικό ηπατικής βλάβης θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας. Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρις ότου οι διαταραχές αποκατασταθούν. Αν μία αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών, μεγαλύτερη του 3πλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών επιμένει, συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} (βλέπε παράγραφο 4.8).

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες οινοπνεύματος ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

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 φωσφοκινάσης της κρεατίνης – (CPK) (> 10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια), μυοσφαιριναιμία και μυοσφαιρινουρία, που μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια.

Πριν την έναρξη της θεραπείας

Η ατορβαστατίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εμφάνιση ραβδομυόλυσης. Στις καταστάσεις που ακολουθούν πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της φωσφοκινάσης της κρεατίνης (CPK) πριν την έναρξη της θεραπείας με στατίνες:

- Νεφρική ανεπάρκεια
- Υποθυρεοειδισμός

- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικής μυϊκής διαταραχής
- Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με στατίνη ή φιμπράτη
- Προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου και/ή όταν καταναλώνονται μεγάλες ποσότητες οινοπνεύματος
- Σε ηλικιωμένους (ηλικίας > 70 ετών) η χρησιμότητα μιας τέτοιας μέτρησης πρέπει να εξετάζεται με βάση την ύπαρξη άλλων παραγόντων που προδιαθέτουν για ραβδομυόλυση.

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

Εάν τα επίπεδα της CPK είναι σημαντικώς αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πριν από την έναρξη της θεραπείας δεν πρέπει να γίνει έναρξη αυτής.

Προσδιορισμός της φωσφοκινάσης της κρεατίνης

Η φωσφοκινάση της κρεατίνης (CPK) δεν πρέπει να προσδιορίζεται μετά από εντατική άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε άλλης εύλογης αιτίας αύξησης της CPK, γιατί αυτό δυσκολεύει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Εάν τα επίπεδα της CPK, πριν την έναρξη της θεραπείας, είναι σημαντικώς αυξημένα (> 5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πρέπει να προσδιορίζονται εκ νέου 5 έως 7 ημέρες αργότερα για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

- Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως μυϊκούς πόνους, κράμπες ή αδυναμία, ιδιαίτερα εάν συνοδεύονται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό.
- Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, ενώ ένας ασθενής βρίσκεται υπό θεραπεία με ατορβαστατίνη, πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της CPK. Εάν διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα είναι σημαντικώς αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει.
- Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινές διαταραχές, ακόμα και αν τα επίπεδα CPK είναι αυξημένα σε ≤ 5 x ανώτατα φυσιολογικά όρια, πρέπει να εκτιμάται η ανάγκη διακοπής της θεραπείας.
- Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CPK επανέλθουν στο φυσιολογικό, τότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της ατορβαστατίνης ή η χορήγηση μιας άλλης στατίνης στη χαμηλότερη δόση και υπό στενό έλεγχο.
- Η ατορβαστατίνη πρέπει να διακοπεί εάν σημειωθούν κλινικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της CPK (>10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρξει υπόνοια ραβδομυόλυσης.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ραβδομυόλυσης αυξάνεται όταν η ατορβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με κάποια φαρμακευτικά προϊόντα όπως: κυκλοσπορίνη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νεφαζοδόνη, νιασίνη, γεμφιβροζίλη, άλλες φιβράτες ή αναστολείς της HIV πρωτεάσης (Βλέπε παράγραφο 4.5 και παράγραφο 4.8).

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο κίνδυνος της μυοπάθειας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, αυξάνεται όταν χορηγούνται ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη, φιβράτες, μακρολίδες, συμπεριλαμβανομένης της ερυθρομυκίνης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, νιασίνη και σε σπάνιες περιπτώσεις, οδήγησε σε ραβδομυόλυση με δευτεροπαθή νεφρική ανεπάρκεια, λόγω της μυοσφαιρινουρίας. Επομένως, πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά τα οφέλη σε σχέση με τους κινδύνους της ταυτόχρονης χορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4. Αλληλεπίδραση μπορεί να συμβεί όταν το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} χορηγείται μαζί με αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, μακρολίδες, συμπεριλαμβανόμενης της ερυθρομυκίνης και κλαριθρομυκίνης, νεφαζοδόνης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, συμπεριλαμβανόμενης της ιτρακοναζόλης και αναστολείς της HIV πρωτεάσης). Η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα.

Επομένως, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν η ατορβαστατίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τέτοιους φαρμακευτικούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης P

Η ατορβαστατίνη και οι μεταβολίτες της ατορβαστατίνης είναι υποστρώματα της γλυκοπρωτεΐνης P. Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης P (π.χ. η κυκλοσπορίνη) μπορεί να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της ατορβαστατίνης.

Ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη

Η συγχορήγηση ατορβαστατίνης 10 mg άπαξ ημερησίως με ερυθρομυκίνη (500 mg τέσσερις φορές ημερησίως) ή ατορβαστατίνης 10 mg άπαξ ημερησίως με κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές ημερησίως), που αποτελούν γνωστούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4, συσχετίστηκε με υψηλότερες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Η κλαριθρομυκίνη προκάλεσε αύξηση στη C_{max} και AUC της ατορβαστατίνης κατά 56% και 80% αντίστοιχα.

Ιτρακοναζόλη

Η ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης 40 mg και ιτρακοναζόλης 200 mg ημερησίως είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 3 φορές.

Αναστολείς πρωτεάσης

Ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης και αναστολέων πρωτεάσης, που αποτελούν γνωστούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4, συσχετίστηκε με αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα.

Χυμός grapefruit

Περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά που αναστέλλουν το CYP3A4 και μπορεί να προκαλέσουν αύξηση στα επίπεδα φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A4, στο πλάσμα. Η λήψη ενός ποτηριού χυμού grapefruit 240 ml, είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 37% και μείωση της AUC του ενεργού όρθο-υδρόξυ-μεταβολίτη κατά 20,4 %. Ωστόσο, μεγάλες ποσότητες χυμού grapefruit (περισσότερο από 1,2 l ημερησίως για 5 ημέρες) προκάλεσαν αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 2,5 φορές και της AUC των δραστικών (ατορβαστατίνη και μεταβολίτες) αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής κατά 1,3 φορές. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων χυμού grapefruit και ατορβαστατίνης.

Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4

Η επίδραση στο {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} των επαγωγικών ουσιών του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. ριφαμπικίνης ή φαινυτοΐνης) είναι άγνωστη. Πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα υποστρώματα αυτού του ισοενζύμου δεν έχουν γίνει γνωστές, αλλά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό εύρος, όπως για παράδειγμα με αντιαρρυθμικούς παράγοντες Τάξης III, συμπεριλαμβανομένης της αμιωδαρόνης.

Άλλες ταυτόχρονες θεραπείες

Γεμφιβροζίλη/ φιβράτες

Ο κίνδυνος εμφάνισης μυοπάθειας, λόγω της ατορβαστατίνης, μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση φιβρατών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από μελέτες in vitro η γεμφιβροζίλη αναστέλλει το μεταβολισμό της ατορβαστατίνης μέσω γλυκουρονιδίωσης. Αυτό πιθανότατα οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ατορβαστατίνης στο πλάσμα. (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διγοξίνη

Όταν συγχωρηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις διγοξίνης με 10 mg ατορβαστατίνης οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο πλάσμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση παρέμειναν αμετάβλητες. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης αυξήθηκαν περίπου κατά 20% μετά από χορήγηση διγοξίνης με 80 mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να αποδοθεί στην αναστολή της μεταφορικής πρωτεΐνης που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη, της γλυκοπρωτεΐνης P. Ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Η συγχωρηγήση {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} με ένα από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό προκαλεί αύξηση των συγκεντρώσεων της νοραιθυνδρόνης και της αιθυνυλ-οιστραδιόλης στο πλάσμα. Οι αυξήσεις αυτές των συγκεντρώσεων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την επιλογή του δοσολογικού σχήματος των από του στόματος αντισυλληπτικών.

Κολεστιπόλη

Όταν μαζί με {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} χορηγήθηκε και κολεστιπόλη, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (περίπου κατά 25%). Ωστόσο, όταν το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} και η κολεστιπόλη συγχωρηγούνταν, η επίδρασή τους στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι όταν κάθε φαρμακευτικό προϊόν δινόταν ξεχωριστά.

Αντιόξινα

Η συγχωρηγήση ενός αντιόξινου εναιωρήματος, που περιέχει υδροξείδιο του μαγνησίου και του αργιλίου με {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} μείωσε τα επίπεδα της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα περίπου κατά 35%. Ωστόσο, η ελάττωση της LDL-C δεν επηρεάστηκε.

Βαρφαρίνη

Κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών συγχωρηγήσης βαρφαρίνης και {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} παρατηρήθηκε μικρή μείωση του χρόνου προθρομβίνης, ο οποίος όμως επανήλθε στο φυσιολογικό εντός 15 ημερών θεραπείας με {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}. Πάντως, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται βαρφαρίνη, όταν προστεθεί {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, χρειάζονται στενή παρακολούθηση.

Φεναζόνη

Η συγχωρηγήση πολλαπλών δόσεων {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} και φεναζόνης, επέδρασε ελάχιστα ή καθόλου στην κάθαρση της φεναζόνης.

Σιμετιδίνη

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} και σιμετιδίνης δεν διαπιστώθηκαν αλληλεπιδράσεις.

Αμλοδιπίνη

Η συγχωρηγήση 80 mg ατορβαστατίνης με 10 mg αμλοδιπίνης δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Άλλες

Σε κλινικές μελέτες, στις οποίες συγχωρηγήθηκε {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} με αντιυπερτασικά ή αντιδιαβητικά φάρμακα δε διαπιστώθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} αντενδείκνυται στην κύηση και το θηλασμό. Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή μέτρα αντισύλληψης. Η ασφάλεια της ατορβαστατίνης κατά την κύηση και τον θηλασμό δεν έχει αποδειχτεί.

Από μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται ότι η χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του εμβρύου. Σε αρουραίους παρατηρήθηκε καθυστέρηση της ανάπτυξης των νεογνών, ενώ μετά από έκθεση των μητέρων των ζώων σε ατορβαστατίνη, σε δόσεις μεγαλύτερες των 20/mg/kg/ημερησίως, η επιβίωση μετά τον τοκετό ελαττώθηκε.

Στους αρουραίους, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι ίδιες με αυτές στο γάλα. Κατά πόσον αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα είναι άγνωστο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερα αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται κυρίως από το γαστρεντερικό και περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα, μετεωρισμό, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, και συνήθως υποχωρούν με τη συνέχιση της θεραπείας.

Ποσοστό μικρότερο του 2% των ασθενών διέκοψε τη συμμετοχή του στις κλινικές μελέτες εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδόθηκαν στο {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}.

Με βάση δεδομένα από κλινικές μελέτες και τη σημαντική εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}.

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

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

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

Όχι συχνές: ανορεξία, έμετος.

Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: θρομβοκυτοπενία.

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές: αλλεργικές αντιδράσεις.

Πολύ σπάνιες: αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Όχι συχνές: αλωπεκία, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία, παγκρεατίτιδα.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: αϋπνία.

Όχι συχνές: αμνησία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησίες, υπαισθησία.

Όχι συχνές: περιφερική νευροπάθεια.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες: ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος.

Δέρμα/Εξαρτήματα δέρματος

Συχνές: δερματικό εξάνθημα, κνησμός.

Όχι συχνές: κνίδωση.

Πολύ σπάνιες: αγγειοοίδημα, φυσαλιδώδη εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένων του πολύμορφου ερυθήματος, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης).

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές: εμβοές.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος

Συχνές: μυαλγία, αρθραλγία.

Όχι συχνές: μυοπάθεια.

Σπάνιες: μυοσίτιδα, ραβδομυόλυση.

Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος

Όχι συχνές: ανικανότητα.

Γενικές διαταραχές

Συχνές: εξασθένηση, θωρακικό άλγος, οσφυαλγία, περιφερικό οίδημα.

Όχι συχνές: κακουχία, αύξηση σωματικού βάρους.

Παρακλινικές εξετάσεις

Σε ασθενείς που έπαιρναν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών, γεγονός που συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Η αύξηση αυτή ήταν συνήθως μικρή, παροδική και δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας. Σε ασθενείς που έπαιρναν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, κλινικά σημαντική αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (τρεις φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) παρατηρήθηκε σε ποσοστό 0.8%. Η αύξηση αυτή, ήταν δοσοεξαρτώμενη, σε όλους δε τους ασθενείς ήταν αναστρέψιμη.

Επίπεδα CPK μεγαλύτερα του 3πλάσιου των ανώτατων φυσιολογικών ορίων παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 2,5% των ασθενών που ελάμβαναν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, ποσοστό που είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Επίπεδα 10 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0.4% των ασθενών υπό θεραπεία με {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}. (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Για τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας από το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} δεν υπάρχει ειδική θεραπεία. Αν αυτό συμβεί, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά και να εφαρμοστούν τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται κατά περίπτωση. Θα πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία και τα επίπεδα της CPK στο πλάσμα. Λόγω της εκτεταμένης δέσμευσης του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοκάθαρση δεν αναμένεται να βελτιώσει σημαντικά την κάθαρση της ατορβαστατίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

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

Η ατορβαστατίνη μειώνει τη χοληστερόλη και τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγή και ακολούθως τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ και αυξάνει τον αριθμό των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων, τα οποία προσλαμβάνουν και καταβολίζουν περισσότερο την LDL.

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

Η ατορβαστατίνη σε μία μελέτη δόσης-αποτελέσματος, αποδείχθηκε ότι ελαττώνει τη συγκέντρωση της ολικής-C (30% - 46%), της LDL-C (41% - 61%), της απολιποπρωτεΐνης Β (34% - 50%) και των τριγλυκεριδίων (14% - 33%), ενώ παράλληλα προκαλεί ποικίλες αυξήσεις των HDL-C και της απολιποπρωτεΐνης Α1. Τα αποτελέσματα αυτά είναι το ίδιο σταθερά σε ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε μη οικογενείς μορφές υπερχοληστερολαιμίας και σε μεικτή υπερλιπιδαιμία, συμπεριλαμβανόμενων και των ασθενών με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Έχει διαπιστωθεί ότι η ελάττωση των τιμών της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C και της απολιποπρωτεΐνης Β μειώνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών επεισοδίων και τη θνησιμότητα εξ αυτών. Μελέτες με την ατορβαστατίνη για τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα δεν έχουν ακόμη ολοκληρωθεί.

Αθηροσκλήρυνση

Στη μελέτη «Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering» (REVERSAL), αξιολογήθηκε με ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS), κατά την διάρκεια στεφανιογραφίας, η επίδραση επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με ατορβαστατίνη 80 mg και συνήθους υπολιπιδαιμικής αγωγής με πραβαστατίνη 40 mg στην στεφανιαία αθηροσκλήρυνση, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Σε αυτή την τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη κλινική μελέτη, το IVUS

πραγματοποιήθηκε στην αρχική επίσκεψη και στους 18 μήνες, σε 502 ασθενείς. Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη (n=253), δεν εξελίχθηκε η αθηροσκλήρυνση.

Η μέση επί τοις εκατό μεταβολή, από την αρχική επίσκεψη, στο συνολικό αθηρωματικό όγκο (το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης) ήταν -0,4% (p=0,98) για την ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη και +2,7% (p=0,001) για την ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη (n=249). Συγκρινόμενη με την πραβαστατίνη, τα αποτελέσματα της ατορβαστατίνης ήταν στατιστικά σημαντικά (p=0,02). Το αποτέλεσμα της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής σε καρδιαγγειακά τελικά σημεία (π.χ. ανάγκη για επαναγγείωση, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, θάνατος στεφανιαίας αιτιολογίας) δεν εξετάστηκε σε αυτή την μελέτη.

Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, η LDL-C ελαττώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) από την αρχική τιμή των 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28) και στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη η LDL-C ελαττώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26) από την αρχική τιμή των 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p<0,0001). Η 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-C κατά 2,9% (πραβαστατίνη: +5,6%, p=μη σημαντικό). Υπήρξε μια μέση μείωση της C-Αντιδρώσας Πρωτεΐνης (CRP), κατά 36,4% στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, σε σύγκριση με τη μείωση κατά 5,2% στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη (p<0,0001).

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

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

Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Στη μελέτη MIRACL, η ατορβαστατίνη 80 mg έχει αξιολογηθεί σε 3.086 ασθενείς (ατορβαστατίνη n=1.538, εικονικό φάρμακο n=1.548), με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q ή ασταθής στηθάγχη). Η θεραπεία άρχισε κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης μετά από την εισαγωγή σε νοσοκομείο και διάρκεσε για μια περίοδο 16 εβδομάδων. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα αύξησε τον χρόνο εμφάνισης του συνδυασμένου πρωτεύοντος τελικού σημείου, που ορίστηκε ως ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή με ανάνηψη ή στηθάγχη με αντικειμενικά στοιχεία ισχαιμίας του μυοκαρδίου που απαιτεί την εισαγωγή σε νοσοκομείο, υποδεικνύοντας μία μείωση κινδύνου κατά 16% (p =0,048). Αυτό οφειλόταν κυρίως στη μείωση κατά 26% της επανα-εισαγωγής στο νοσοκομείο για στηθάγχη με αντικειμενικά στοιχεία ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Τα άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία δεν ήταν στατιστικά σημαντικά από μόνα τους, (συνολικά: εικονικό φάρμακο: 22,2%, ατορβαστατίνη: 22,4%).

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

Πρόληψη Καρδιαγγειακής Νόσου

Η επίδραση της ατορβαστατίνης στη θανατηφόρο και μη στεφανιαία νόσο (ΣΝ), αξιολογήθηκε στην τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid lowering arm (ASCOT-LLA). Οι ασθενείς ήταν 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 (251mg/dl). Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον τρεις από τους εξής προκαθορισμένους καρδιαγγειακούς παράγοντες κίνδυνου: ανδρικό φύλο, ηλικία $\geq$ 55 ετών, κάπνισμα, σακχαρώδη διαβήτης, ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε συγγενή πρώτου βαθμού, TC:HDL $\geq$ 6, περιφερική αγγειακή νόσος, υπέρτροφια της αριστερής κοιλίας, προηγούμενο ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ειδική ηλεκτροκαρδιογραφική ανωμαλία,

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

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

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

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

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

ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος, ΕΜ: Έμφραγμα Μυοκαρδίου

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

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

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

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

Σύμβαμα	Σχετική Μείωση κινδύνου (%)	Αριθμός Συμβαμάτων (Ατορβαστατίνη έναντι εικονικού φαρμάκου)	Απόλυτη Μείωση κινδύνου ¹ (%)	Τιμή p
Κύρια καρδιαγγειακά συμβάματα (θανατηφόρο και μη-θανατηφόρο OEM, σιωπηλό EM, αιφνίδιος θάνατος από ΣΝ, ασταθής στηθάγχη, CABG, PTCA, επαναγγείωση, εγκεφαλικό επεισόδιο)	37%	83 έναντι 127	3,2%	0,0010
EM (θανατηφόρο και μη-θανατηφόρο OEM, σιωπηλό EM)	42%	38 έναντι 64	1,9%	0,0070
Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (θανατηφόρα και μη-θανατηφόρα)	48%	21 έναντι 39	1,3%	0,0163

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

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

EM: Έμφραγμα Μυοκαρδίου, PTCA= percutaneous transluminal coronary angioplasty - Διαδερμική 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 τη θνησιμότητα (82 θάνατοι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου συγκριτικά με 61 θανάτους στην ομάδα της ατορβαστατίνης, $p=0,0592$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ατορβαστατίνη απορροφάται ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνονται εντός 1-2 ωρών. Ο βαθμός απορρόφησης αυξάνεται ανάλογα με τη δόση της ατορβαστατίνης. Μετά την από του στόματος χορήγηση, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία της ατορβαστατίνης έχουν βιοδιαθεσιμότητα ίση με το 95% έως 99% των πόσιμων διαλυμάτων της. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ατορβαστατίνης είναι περίπου 12%, ενώ στη συστηματική κυκλοφορία η διαθεσιμότητα της ανασταλτικής δράσης της στην HMG-CoA αναγωγή είναι περίπου 30%. Η χαμηλή διαθεσιμότητά της στην κυκλοφορία αποδίδεται στην κάθαρσή της στο γαστρεντερικό βλεννογόνο πριν εισέλθει σ' αυτήν ή/και στον ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διόδου.

Κατανομή

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

Μεταβολισμός

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 σε όρθο- και παραϋδροξυλιωμένα παράγωγα και διάφορα προϊόντα β-οξειδωσης. Εκτός των άλλων μεταβολικών οδών τα προϊόντα αυτά μεταβολίζονται επιπλέον μέσω γλυκουρονιδίωσης. In vitro, η αναστολή της HMG-CoA 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 ατορβαστατίνης.

Απέκκριση

Η ατορβαστατίνη, μετά τον ηπατικό ή/και τον εξωηπατικό μεταβολισμό της, απομακρύνεται κυρίως στη χολή. Ωστόσο, το φαρμακευτικό προϊόν δεν υπόκειται σε σημαντική εντεροηπατική επανακυκλοφορία. Ο μέσος χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης της ατορβαστατίνης από το πλάσμα σε ανθρώπους είναι περίπου 14 ώρες. Λόγω των δραστικών μεταβολιτών της, ο χρόνος ημιζωής της ανασταλτικής της δράσης στην HMG-CoA αναγωγάση είναι περίπου 20 έως 30 ώρες.

Ειδικές Πληθυσμιακές Ομάδες

- Ηλικιωμένοι: Η συγκέντρωση της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι υψηλότερη σε υγιή ηλικιωμένα άτομα απ' ότι σε άτομα μικρότερης ηλικίας, ενώ οι επιδράσεις της στα λιπίδια είναι συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρούνται σε πληθυσμούς νεαρότερων ασθενών.
- Παιδιά: Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά στοιχεία σε παιδιά.
- Φύλο: Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της σε γυναίκες διαφέρουν (περίπου 20% υψηλότερη η C_{max} και περίπου 10% χαμηλότερη η AUC) από εκείνες των ανδρών. Οι διαφορές αυτές δεν είχαν κλινική σημασία, και, κατά συνέπεια, μεταξύ ανδρών και γυναικών δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην επίδραση του φαρμάκου στα λιπίδια.
- Νεφρική Ανεπάρκεια: Η παρουσία νεφρικής νόσου δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος ή την αντιλιπιδαιμική δράση της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της.
- Ηπατική Ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με χρόνια αλκοολική ηπατική νόσο (Childs-Pugh B) οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά (περίπου 16 φορές η C_{max} και περίπου 11 φορές η AUC).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε καρκινογόνο δράση σε αρουραίους. Η μέγιστη δόση που χρησιμοποιήθηκε ήταν 63 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους (80 mg/ημέρα), με βάση τα χορηγούμενα mg/kg σωματικού βάρους και 8 έως 16 φορές μεγαλύτερη, με βάση τις τιμές AUC (0 - 24), όπως αυτές υπολογίζονται από τη συνολική ανασταλτική δράση του φαρμάκου. Σε μία μελέτη διάρκειας 2 ετών σε ποντίκια, η συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικού αδενώματος στα άρρενα και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στα θήλεα ζώα ήταν αυξημένη στις μέγιστες δόσεις του φαρμάκου που χρησιμοποιήθηκαν, ενώ, η μέγιστη δόση ήταν 250 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους, με βάση τα χορηγούμενα mg ανά kg σωματικού βάρους. Με βάση την AUC (0 - 24), η έκθεση στο φάρμακο ήταν 6 έως 11 φορές μεγαλύτερη. Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε μεταλλαξογόνο ή μιτωτικό δυναμικό σε 4 in vitro δοκιμασίες με και χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση και σε 1 in vivo μελέτη. Σε πειραματόζωα η χορήγηση μέχρι 175 mg/kg/ημέρα στα άρρενα και μέχρι 225 mg/kg/ημέρα στα θήλεα, δεν επηρέασε τη γονιμότητά τους, ενώ δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Calcium carbonate
Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium
Polysorbate 80
Hypromellose
Magnesium stearate

Επικάλυψη

Hypromellose
Polyethylene glycol
Titanium dioxide (E 171)
Talc
Simethicone
Stearate emulsifiers
Sorbic acid

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί κάποιες ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία Blisters που περιέχει: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Νοσοκομειακή συσκευασία των 200 (10 x 20) ή 500 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Τα blisters αποτελούνται από φιλμ διαμόρφωσης από πολυαμίδη /αλουμινόχαρτο /πολυβινυλοχλωρίδιο και βάση από χαρτί/ πολυεστέρα/ αλουμινόχαρτο/ βινύλιο, θερμοκολλημένη ή αλουμινόχαρτο/βινύλιο, θερμοκολλημένη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

<[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]> *[For referral procedures]*

{Όνομα και διεύθυνση}

<{Τηλέφωνο}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

21 Νοεμβρίου, 1996/ 31 Οκτωβρίου 2001

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ BLISTER (για τα blister των 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 δισκίων)

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (για τα blister των 200 και 500 δισκίων)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

{ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10mg Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία.
Atorvastatin calcium

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10mg ατορβαστατίνης (ως calcium salt trihydrate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Το προϊόν περιέχει επίσης lactose monohydrate. Για περισσότερες πληροφορίες δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία.

4 δισκία
7 δισκία
10 δισκία
14 δισκία
20 δισκία
28 δισκία
30 δισκία
50 δισκία
56 δισκία
84 δισκία
98 δισκία
100 δισκία
200 δισκία
500 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Μόνο από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ

ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσετε σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
Χρησιμοποιείτε το προϊόν σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Σφραγισμένο για την δική σας προστασία.
Μη χρησιμοποιείτε αν η συσκευασία έχει ήδη ανοιχτεί.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

Παρτίδα: / ΛΗΞΗ: βλέπε μεμονωμένη συσκευασία (επισήμανση αυτοκόλλητου για τις νοσοκομειακές συσκευασίες μόνο)

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>
<{Όνομα και διεύθυνση}>
<{Τηλέφωνο}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

Παρτίδα: / ΛΗΞΗ: βλέπε μεμονωμένη συσκευασία (επισήμανση αυτοκόλλητου για τις νοσοκομειακές συσκευασίες μόνο)

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

{ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10mg Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

{ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10mg Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία.
Atorvastatin calcium

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>
{Ονομασία}

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Για συσκευασίες που αποτελούνται από blisters των 7 δισκίων – οι μέρες της εβδομάδας σε συντομογραφία μπορεί να τυπώνονται πάνω στο φύλλο αλουμινίου για το κάθε δισκίο, δηλαδή ΔΕΥ, ΤΡΙ, ΤΕΤ, ΠΕΜ, ΠΑΡ, ΣΑΒ, ΚΥΡ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ BLISTER (για τα blister των 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 δισκίων)

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (για τα blister των 200 και 500 δισκίων)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

{ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20mg Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία.
Atorvastatin calcium

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20mg ατορβαστατίνης (ως calcium salt trihydrate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Το προϊόν περιέχει επίσης lactose monohydrate. Για περισσότερες πληροφορίες δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία.

4 δισκία
7 δισκία
10 δισκία
14 δισκία
20 δισκία
28 δισκία
30 δισκία
50 δισκία
56 δισκία
84 δισκία
98 δισκία
100 δισκία
200 δισκία
500 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Μόνο από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσετε σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
Χρησιμοποιείτε το προϊόν σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Σφραγισμένο για την δική σας προστασία.
Μη χρησιμοποιείτε αν η συσκευασία έχει ήδη ανοιχτεί.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

Παρτίδα: / ΛΗΞΗ: βλέπε μεμονωμένη συσκευασία (επισήμανση αυτοκόλλητου για τις νοσοκομειακές συσκευασίες μόνο)

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>
<{Όνομα και διεύθυνση}>
<{Τηλέφωνο}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

Παρτίδα: / ΛΗΞΗ: βλέπε μεμονωμένη συσκευασία (επισήμανση αυτοκόλλητου για τις νοσοκομειακές συσκευασίες μόνο)

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

{ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20mg Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

{ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20mg Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία.
Atorvastatin calcium

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>
{Ονομασία}

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Για συσκευασίες που αποτελούνται από blisters των 7 δισκίων – οι μέρες της εβδομάδας σε συντομογραφία μπορεί να τυπώνονται πάνω στο φύλλο αλουμινίου για το κάθε δισκίο, δηλαδή ΔΕΥ, ΤΡΙ, ΤΕΤ, ΠΕΜ, ΠΑΡ, ΣΑΒ, ΚΥΡ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ BLISTER (για τα blister των 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 δισκίων)

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (για τα blister των 200 και 500 δισκίων)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

{ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40mg Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία.
Atorvastatin calcium

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40mg ατορβαστατίνης (ως calcium salt trihydrate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Το προϊόν περιέχει επίσης lactose monohydrate. Για περισσότερες πληροφορίες δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία.

4 δισκία
7 δισκία
10 δισκία
14 δισκία
20 δισκία
28 δισκία
30 δισκία
50 δισκία
56 δισκία
84 δισκία
98 δισκία
100 δισκία
200 δισκία
500 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Μόνο από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσετε σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
Χρησιμοποιείτε το προϊόν σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Σφραγισμένο για την δική σας προστασία.
Μη χρησιμοποιείτε αν η συσκευασία έχει ήδη ανοιχτεί.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

Παρτίδα: / ΛΗΞΗ: βλέπε μεμονωμένη συσκευασία (επισήμανση αυτοκόλλητου για τις νοσοκομειακές συσκευασίες μόνο)

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>
<{Όνομα και διεύθυνση}>
<{Τηλέφωνο}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

Παρτίδα: / ΛΗΞΗ: βλέπε μεμονωμένη συσκευασία (επισήμανση αυτοκόλλητου για τις νοσοκομειακές συσκευασίες μόνο)

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

{ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40mg Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

{ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40mg Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία.
Atorvastatin calcium

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>
{Ονομασία}

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Για συσκευασίες που αποτελούνται από blisters των 7 δισκίων – οι μέρες της εβδομάδας σε συντομογραφία μπορεί να τυπώνονται πάνω στο φύλλο αλουμινίου για το κάθε δισκίο, δηλαδή ΔΕΥ, ΤΡΙ, ΤΕΤ, ΠΕΜ, ΠΑΡ, ΣΑΒ, ΚΥΡ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ BLISTER (για τα blister των 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 δισκίων)

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (για τα blister των 200 και 500 δισκίων)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

{ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80mg Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία.
Atorvastatin calcium

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80mg ατορβαστατίνης (ως calcium salt trihydrate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Το προϊόν περιέχει επίσης lactose monohydrate. Για περισσότερες πληροφορίες δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία.

4 δισκία
7 δισκία
10 δισκία
14 δισκία
20 δισκία
28 δισκία
30 δισκία
50 δισκία
56 δισκία
84 δισκία
98 δισκία
100 δισκία
200 δισκία
500 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Μόνο από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσετε σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
Χρησιμοποιείτε το προϊόν σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Σφραγισμένο για την δική σας προστασία.
Μη χρησιμοποιείτε αν η συσκευασία έχει ήδη ανοιχτεί.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

Παρτίδα: / ΛΗΞΗ: βλέπε μεμονωμένη συσκευασία (επισήμανση αυτοκόλλητου για τις νοσοκομειακές συσκευασίες μόνο)

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>
<{Όνομα και διεύθυνση}>
<{Τηλέφωνο}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

Παρτίδα: / ΛΗΞΗ: βλέπε μεμονωμένη συσκευασία (επισήμανση αυτοκόλλητου για τις νοσοκομειακές συσκευασίες μόνο)

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

{ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80mg Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

{ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80mg Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία.
Atorvastatin calcium

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>
{Ονομασία}

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Για συσκευασίες που αποτελούνται από blisters των 7 δισκίων – οι μέρες της εβδομάδας σε συντομογραφία μπορεί να τυπώνονται πάνω στο φύλλο αλουμινίου για το κάθε δισκίο, δηλαδή ΔΕΥ, ΤΡΙ, ΤΕΤ, ΠΕΜ, ΠΑΡ, ΣΑΒ, ΚΥΡ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ : ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

{ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία.

Atorvastatin calcium

<[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]> [For referral procedures]

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περισσότερες απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

- 1 Τι είναι το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να λάβετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg
- 3 Πώς να λάβετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg
- 6 Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων γνωστή ως στατίνες, που είναι ρυθμιστικά φάρμακα των λιπιδίων.

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} χρησιμοποιείται για την μείωση των λιπιδίων στο αίμα, γνωστών ως χοληστερόλη και τριγλυκερίδια, όταν μια διατροφή χαμηλή σε λιπαρά και αλλαγές στον τρόπο ζωής έχουν αποτύχει. Εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο καρδιοπάθειας, το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την μείωση αυτού του κινδύνου ακόμα και αν τα επίπεδα χοληστερόλης σας είναι φυσιολογικά. Μια δίαιτα για τη μείωση της χοληστερόλης θα πρέπει να συνεχιστεί κατά την διάρκεια της θεραπείας.

Η χοληστερόλη είναι μια φυσιολογικά εμφανιζόμενη ουσία στο σώμα απαραίτητη για τη φυσιολογική ανάπτυξη. Ωστόσο, αν υπάρχει πολύ χοληστερόλη στο αίμα σας μπορεί να εναποτίθεται στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων, τα οποία τελικά μπορεί να φράξουν. Αυτή είναι μία από τις πιο συχνές αιτίες καρδιοπάθειας. Είναι αποδεκτό ότι αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιοπάθειας. Άλλοι παράγοντες που θα αυξήσουν τον κίνδυνο καρδιοπάθειας περιλαμβάνουν την υψηλή πίεση αίματος, το διαβήτη, το αυξημένο σωματικό βάρος, την έλλειψη σωματικής άσκησης, το κάπνισμα, ή το οικογενειακό ιστορικό καρδιοπάθειας.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg

Μην χρησιμοποιήσετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg

- σε περίπτωση υπερευαισθησίας (αλλεργίας) στο {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ή σε οποιοδήποτε παρόμοιο φάρμακο που χρησιμοποιούνται για την μείωση των λιπιδίων του

- αίματος ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του φαρμάκου - βλέπε Παράγραφο 5 για λεπτομέρειες.
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε κάποτε μία νόσο που επηρεάζει το ήπαρ
 - σε περίπτωση που είχατε κάποιες ανεξήγητα μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος, για τη λειτουργία του ήπατος
 - σε περίπτωση που είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν χρησιμοποιείτε αξιόπιστη αντισύλληψη
 - σε περίπτωση που είστε έγκυος, προσπαθείτε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε
 - σε περίπτωση πάσχετε από μια μυϊκή διαταραχή που ονομάζεται μυοπάθεια (επανειλημμένα ή ανεξήγητα μυϊκά άλγη ή πόνους)

Προσέξτε ιδιαίτερα με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg

Τα ακόλουθα είναι αιτίες που το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} μπορεί να μην είναι κατάλληλο για εσάς:

- Αν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας
- Αν έχετε υπολειτουργία του θυρεοειδή (υποθυρεοειδισμό)
- Αν είχατε επανειλημμένα ή ανεξήγητα μυϊκά άλγη ή πόνους, προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό μυϊκών προβλημάτων
- Αν είχατε προηγούμενα μυϊκά προβλήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα (για παράδειγμα άλλη '-στατίνη' ή '-φιβράτη')
- Αν καταναλώνετε συστηματικά μεγάλη ποσότητα οινόπνευματος
- Προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου
- Αν είστε μεγαλύτεροι από 70 χρονών
- Αν σας έχει πει ο γιατρός σας πως παρουσιάζετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του πριν αρχίσετε να λαμβάνετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αν κάποια από αυτά σας αφορούν, ο γιατρός σας θα χρειαστεί να σας συστήσει να κάνετε μία εξέταση αίματος πριν και πιθανώς κατά τη διάρκεια τη θεραπεία σας με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} για να προβλέψει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τους μυς.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}:

- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μεταβάλλουν τον τρόπο λειτουργίας του ανοσοποιητικού σας συστήματος, π.χ. κυκλοσπορίνη
- Ορισμένα αντιβιοτικά ή αντιμυκητιασικά φάρμακα, π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριφαμπικίνη
- Άλλα φάρμακα που ρυθμίζουν τα επίπεδα των λιπιδίων, π.χ. γεμφιβροζίλη, άλλες φιβράτες, παράγωγα του νικοτινικού οξέος, κολεστιπόλη
- Κάποιοι αναστολείς διαύλων ασβεστίου που χρησιμοποιούνται για την στηθάγχη ή την υψηλή αρτηριακή πίεση, π.χ. νιφεδιπίνη, φάρμακα που ρυθμίζουν τον καρδιακό σας ρυθμό π.χ. διγοξίνη
- Μερικές βενζοδιαζεπίνες που χρησιμοποιούνται για το άγχος και για άλλες καταστάσεις, π.χ. νεφαζοδόνη
- Αναστολείς πρωτεάσης που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του HIV
- Άλλα φάρμακα γνωστά για την αλληλεπίδραση τους με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} περιλαμβάνουν την βαρφαρίνη (που μειώνει την ικανότητα θρόμβωσης του αίματος), τα από στόματος αντισυλληπτικά, τη φαινοτοϊνη (ένα αντισπασμωδικό για την επιληψία), και τα αντιόξινα (προϊόντα για τη δυσπεψία που περιέχουν αργίλλιο ή μαγνήσιο)

Πρέπει πάντα να ενημερώνετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή, γιατί μπορεί να αλληλεπιδράσουν.

Λήψη του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg με τροφές και ποτά

Χυμός γκρέιπφρουτ

Μη καταναλώνετε περισσότερο από ένα ή δύο μικρά ποτήρια χυμού γκρέιπφρουτ ανά ημέρα γιατί μεγάλες ποσότητες χυμού γκρέιπφρουτ μπορεί να αλλάξουν τις επιδράσεις του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}.

Οινόπνευμα

Αποφύγετε την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Βλέπε παράγραφο 2 'Προσέξτε ιδιαίτερα με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg για λεπτομέρειες.

Κύηση

Μην πάρετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} αν είστε έγκυος ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή προσπαθείτε να μείνετε έγκυος. Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Θηλασμός

Μην πάρετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} αν θηλάζετε.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην οδηγείτε εάν αυτό το φάρμακο επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγείτε. Μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές εάν αυτό το φάρμακο σας επηρεάζει ως προς την ικανότητά χειρισμού τους.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg

Η συνήθης αρχική δόση του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση αυτή αν είναι απαραίτητο μέχρι να λαμβάνετε τη δόση που χρειάζεστε. Ο γιατρός σας θα προσαρμόζει τη δοσολογία ανά διαστήματα 4 εβδομάδων ή και περισσότερο. Η μέγιστη δόση του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} είναι 80 mg ημερησίως.

Τα δισκία του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό, και μπορούν να λαμβάνονται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τη λήψη τροφής. Ωστόσο, προσπαθήστε να παίρνετε το δισκίο σας την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Πάντοτε να παίρνετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πριν την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός σας θα σας βάλει σε μία διατροφή χαμηλή σε χοληστερόλη, την οποία πρέπει επίσης να διατηρήσετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg.

Η διάρκεια της θεραπείας με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg καθορίζεται από τον γιατρό σας.

Παρακαλείσθε να ρωτήσετε τον γιατρό σας αν πιστεύετε ότι η επίδραση του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg είναι είτε πολύ δυνατή ή πολύ αδύναμη.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg από την κανονική

Αν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} (περισσότερα από την συνήθη ημερησία δόση σας), να επικοινωνήσετε και να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο νοσοκομείο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg

Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, απλώς πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη σας δόση στη σωστή ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σημαντικές και θα χρειαστούν άμεση δράση αν τις βιώσετε:

- Αγγειοοίδημα (πρήξιμο του προσώπου, της γλώσσας και των αεραγωγών που μπορεί να προκαλέσει μεγάλη δυσκολία στην αναπνοή). Αυτή είναι μια πολύ σπάνια αντίδραση, που μπορεί να είναι σοβαρή αν συμβεί. Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως μόλις συμβεί.
- Περιστασιακά, κάποιοι ασθενείς έχουν εμφανίσει απώλεια μυϊκής μάζας ή φλεγμονή, και πολύ σπάνια αυτό έχει εξελιχθεί σε σοβαρή, πιθανόν απειλητική για τη ζωή κατάσταση (που ονομάζεται 'ραβδομυόλυση'). Αν έχετε μυϊκή αδυναμία, ευαισθησία ή πόνο και ειδικά, αν συγχρόνως, αισθάνεστε αδιάθετοι ή έχετε υψηλή θερμοκρασία, σταματήστε να παίρνετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Πολύ σπάνιες καταστάσεις επηρεάζουν λιγότερους από 1 σε 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} (αυτό σημαίνει ότι για κάθε 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 9.999 δεν αναμένεται να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

- Εάν παρουσιάσετε προβλήματα με μη αναμενόμενες ή ασυνήθεις αιμορραγίες ή μώλωπες, αυτό μπορεί να υποδηλώνει ηπατικό πρόβλημα. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}:

Όπως με όλα τα φάρμακα, το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} μπορεί μερικές φορές να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες σε κάποιους ανθρώπους. Οι συχνές καταστάσεις, επηρεάζουν τουλάχιστον 100 στους 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} (αυτό σημαίνει ότι για κάθε 10.000 ασθενείς, ως και 9.900 δεν αναμένεται να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες). Αυτές περιλαμβάνουν:

- Ναυτία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, δυσπεψία, κεφαλαλγία, μυϊκό πόνο, αδυναμία, διάρροια, αϋπνία, ζάλη, θωρακικό άλγος, αλλεργικές αντιδράσεις, μούδιασμα, αρθραλγία και οσφυαλγία, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα, κνησμός.

Άλλες λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί σε κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ή άλλα φάρμακα αυτού του είδους. Δεν έχουν απαραίτητα συσχετιστεί όλες αυτές οι επιδράσεις με τη χρήση αυτών των φαρμάκων. Οι ασυνήθεις καταστάσεις επηρεάζουν λιγότερους από 100 στους 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, (αυτό σημαίνει ότι για κάθε 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, τουλάχιστον 9.900 δεν αναμένεται να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

Αυτές περιλαμβάνουν:

- Ανορεξία (έλλειψη όρεξης), μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών, έμετος, , εξάνθημα, μυϊκές κράμπες, μη αναμενόμενες αιμορραγίες ή μώλωπες, εμβοές των ωτών και/ή της κεφαλής, αύξηση του σωματικού βάρους, αμνησία, δερματικές εκδηλώσεις,

αδιαθεσία, ανικανότητα, τριχόπτωση, παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος που οδηγεί σε στομαχικό πόνο).

Σπάνιες περιπτώσεις επηρεάζουν λιγότερους από 10 στους 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, (αυτό σημαίνει ότι για κάθε 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, τουλάχιστον 9.990 δεν αναμένεται να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

Αυτές περιλαμβάνουν:

- Μείωση της αίσθησης του δέρματος στο ελαφρύ άγγιγμα ή στον πόνο, μυϊκή ευαισθησία, φλυκταινώδες εξάνθημα, περιφερικό οίδημα (π.χ. πρήξιμο αστραγάλου), ηπατίτιδα (ηπατική φλεγμονή), ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος και του άσπρου των ματιών), ραβδομυόλυση (σοβαρός μυϊκός πόνος και αδυναμία, που συχνά συνοδεύεται από πυρετό).

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, (αυτό σημαίνει ότι για κάθε 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, τουλάχιστον 9.999 δεν αναμένεται να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

Αυτές περιλαμβάνουν:

- Αγγειοοίδημα (πρήξιμο του προσώπου, της γλώσσας και των αεραγωγών που μπορεί να προκαλέσει μεγάλη δυσκολία στην αναπνοή), σύνδρομο Stevens-Johnson (σοβαρή φλυκταινώδης κατάσταση του δέρματος, στόματος, οφθαλμών και των γενετικών οργάνων), πολύμορφο ερύθημα (εξάνθημα με κόκκινες κηλίδες). Έχουν παρατηρηθεί επίσης αυξήσεις και μειώσεις στα επίπεδα του σακχάρου του αίματος (αν πάσχετε από διαβήτη πρέπει να συνεχίσετε προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα σας).

Εάν βιώσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Αυτός/αυτή θα αποφασίσουν για τα περαιτέρω απαιτούμενα βήματα.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες φύλαξης για το προϊόν αυτό.

Να μην χρησιμοποιείτε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στον περιέκτη και στην εξωτερική συσκευασία. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Μην χρησιμοποιείτε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg εάν παρατηρήσετε ορατά σημεία φθοράς.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg

Η δραστική ουσία του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} είναι η ατορβαστατίνη. Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg ατορβαστατίνης ως atorvastatin calcium trihydrate.

Τα δισκία του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} περιέχουν ακόμα τα συστατικά (μη δραστικά): calcium carbonate, microcrystalline cellulose, lactose, croscarmellose sodium, polysorbate 80, hydroxypropyl cellulose and magnesium stearate.

Η επικάλυψη του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} περιέχει hypromellose, macrogol 8000, titanium dioxide (E 171), talc, simeticone, macrogol stearate, sorbic acid και candelilla wax .

Εμφάνιση του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά ελλειψοειδή. Είναι χαραγμένα με τον αριθμό 10 στη μία πλευρά και τον κωδικό PD 155 στην άλλη.

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 10 mg διατίθεται σε κουτιά συσκευασίας blister που περιέχουν 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και σε νοσοκομειακές συσκευασίες που περιέχουν 200 (10 x 20) ή και 500 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορία και παραγωγός

{Όνομα και διεύθυνση}

<{Τηλέφωνο}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]> [For referral procedures as appropriate]

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι εγκεκριμένο στα κράτη μέλη της ΕΕ με τα ακόλουθα ονόματα:

Αυστρία	Sortis
Βέλγιο	Lipitor
Δανία	Zarator
Φιλανδία	Lipitor
Γερμανία	Sortis
Ελλάδα	Lipitor
Ιταλία	Xarator
Λουξεμβούργο	Lipitor
Πορτογαλία	Zarator
Ολλανδία	Lipitor
Ισπανία	Zarator
Σουηδία	Lipitor

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/XXXX}

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ : ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

{ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία.

Atorvastatin calcium

<[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]> [For referral procedures]

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περισσότερες απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

- 1 Τι είναι το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να λάβετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg
- 3 Πώς να λάβετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg
- 6 Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων γνωστή ως στατίνες, που είναι ρυθμιστικά φάρμακα των λιπιδίων.

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} χρησιμοποιείται για την μείωση των λιπιδίων στο αίμα, γνωστών ως χοληστερόλη και τριγλυκερίδια, όταν μια διατροφή χαμηλή σε λιπαρά και αλλαγές στον τρόπο ζωής έχουν αποτύχει. Εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο καρδιοπάθειας, το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την μείωση αυτού του κινδύνου ακόμα και αν τα επίπεδα χοληστερόλης σας είναι φυσιολογικά. Μια δίαιτα για τη μείωση της χοληστερόλης θα πρέπει να συνεχιστεί κατά την διάρκεια της θεραπείας.

Η χοληστερόλη είναι μια φυσιολογικά εμφανιζόμενη ουσία στο σώμα απαραίτητη για τη φυσιολογική ανάπτυξη. Ωστόσο, αν υπάρχει πολύ χοληστερόλη στο αίμα σας μπορεί να εναποτίθεται στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων, τα οποία τελικά μπορεί να φράξουν. Αυτή είναι μία από τις πιο συχνές αιτίες καρδιοπάθειας. Είναι αποδεκτό ότι αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιοπάθειας. Άλλοι παράγοντες που θα αυξήσουν τον κίνδυνο καρδιοπάθειας περιλαμβάνουν την υψηλή πίεση αίματος, το διαβήτη, το αυξημένο σωματικό βάρος, την έλλειψη σωματικής άσκησης, το κάπνισμα, ή το οικογενειακό ιστορικό καρδιοπάθειας.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg

Μην χρησιμοποιήσετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg

- σε περίπτωση υπερευαισθησίας (αλλεργίας) στο {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ή σε οποιοδήποτε παρόμοιο φάρμακο που χρησιμοποιούνται για την μείωση των λιπιδίων του

- αίματος ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του φαρμάκου - βλέπε Παράγραφο 5 για λεπτομέρειες.
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε κάποτε μία νόσο που επηρεάζει το ήπαρ
 - σε περίπτωση που είχατε κάποιες ανεξήγητα μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος, για τη λειτουργία του ήπατος
 - σε περίπτωση που είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν χρησιμοποιείτε αξιόπιστη αντισύλληψη
 - σε περίπτωση που είστε έγκυος, προσπαθείτε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε
 - σε περίπτωση πάσχετε από μια μυϊκή διαταραχή που ονομάζεται μυοπάθεια (επανελημμένα ή ανεξήγητα μυϊκά άλγη ή πόνους)

Προσέξτε ιδιαίτερα με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg

Τα ακόλουθα είναι αιτίες που το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} μπορεί να μην είναι κατάλληλο για εσάς:

- Αν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας
- Αν έχετε υπολειτουργία του θυρεοειδή (υποθυρεοειδισμό)
- Αν είχατε επανελημμένα ή ανεξήγητα μυϊκά άλγη ή πόνους, προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό μυϊκών προβλημάτων
- Αν είχατε προηγούμενα μυϊκά προβλήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα (για παράδειγμα άλλη '-στατίνη' ή '-φιβράτη')
- Αν καταναλώνετε συστηματικά μεγάλη ποσότητα οινοπνεύματος
- Προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου
- Αν είστε μεγαλύτεροι από 70 χρονών
- Αν σας έχει πει ο γιατρός σας πως παρουσιάζετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του πριν αρχίσετε να λαμβάνετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αν κάποια από αυτά σας αφορούν, ο γιατρός σας θα χρειαστεί να σας συστήσει να κάνετε μία εξέταση αίματος πριν και πιθανώς κατά τη διάρκεια τη θεραπεία σας με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} για να προβλέψει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τους μυς.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}:

- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μεταβάλλουν τον τρόπο λειτουργίας του ανοσοποιητικού σας συστήματος, π.χ. κυκλοσπορίνη
- Ορισμένα αντιβιοτικά ή αντιμυκητιασικά φάρμακα, π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριφαμπικίνη
- Άλλα φάρμακα που ρυθμίζουν τα επίπεδα των λιπιδίων, π.χ. γεμφιβροζίλη, άλλες φιβράτες, παράγωγα του νικοτινικού οξέος, κολεστιπόλη
- Κάποιοι αναστολείς διαύλων ασβεστίου που χρησιμοποιούνται για την στηθάγχη ή την υψηλή αρτηριακή πίεση, π.χ. νιφεδιπίνη, φάρμακα που ρυθμίζουν τον καρδιακό σας ρυθμό π.χ. διγοξίνη
- Μερικές βενζοδιαζεπίνες που χρησιμοποιούνται για το άγχος και για άλλες καταστάσεις, π.χ. νεφαζοδόνη
- Αναστολείς πρωτεάσης που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του HIV
- Άλλα φάρμακα γνωστά για την αλληλεπίδραση τους με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} περιλαμβάνουν την βαρφαρίνη (που μειώνει την ικανότητα θρόμβωσης του αίματος), τα από στόματος αντισυλληπτικά, τη φαινοτοϊνη (ένα αντισπασμωδικό για την επιληψία), και τα αντιόξινα (προϊόντα για τη δυσπεψία που περιέχουν αργίλλιο ή μαγνήσιο)

Πρέπει πάντα να ενημερώνετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή, γιατί μπορεί να αλληλεπιδράσουν.

Λήψη του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg με τροφές και ποτά

Χυμός γκρέιπφρουτ

Μη καταναλώνετε περισσότερο από ένα ή δύο μικρά ποτήρια χυμού γκρέιπφρουτ ανά ημέρα γιατί μεγάλες ποσότητες χυμού γκρέιπφρουτ μπορεί να αλλάξουν τις επιδράσεις του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}.

Οινόπνευμα

Αποφύγετε την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Βλέπε παράγραφο 2 'Προσέξτε ιδιαίτερα με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg για λεπτομέρειες.

Κύηση

Μην πάρετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} αν είστε έγκυος ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή προσπαθείτε να μείνετε έγκυος. Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Θηλασμός

Μην πάρετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} αν θηλάζετε.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην οδηγείτε εάν αυτό το φάρμακο επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγείτε. Μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές εάν αυτό το φάρμακο σας επηρεάζει ως προς την ικανότητά χειρισμού τους.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg

Η συνήθης αρχική δόση του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση αυτή αν είναι απαραίτητο μέχρι να λαμβάνετε τη δόση που χρειάζεστε. Ο γιατρός σας θα προσαρμόζει τη δοσολογία ανά διαστήματα 4 εβδομάδων ή και περισσότερο. Η μέγιστη δόση του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} είναι 80 mg ημερησίως.

Τα δισκία του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό, και μπορούν να λαμβάνονται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τη λήψη τροφής. Ωστόσο, προσπαθήστε να παίρνετε το δισκίο σας την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Πάντοτε να παίρνετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πριν την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός σας θα σας βάλει σε μία διατροφή χαμηλή σε χοληστερόλη, την οποία πρέπει επίσης να διατηρήσετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg.

Η διάρκεια της θεραπείας με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg καθορίζεται από τον γιατρό σας.

Παρακαλείσθε να ρωτήσετε τον γιατρό σας αν πιστεύετε ότι η επίδραση του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg είναι είτε πολύ δυνατή ή πολύ αδύναμη.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg από την κανονική

Αν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} (περισσότερα από την συνήθη ημερησία δόση σας), να επικοινωνήσετε και να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο νοσοκομείο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg

Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, απλώς πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη σας δόση στη σωστή ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σημαντικές και θα χρειαστούν άμεση δράση αν τις βιώσετε:

- Αγγειοοίδημα (πρήξιμο του προσώπου, της γλώσσας και των αεραγωγών που μπορεί να προκαλέσει μεγάλη δυσκολία στην αναπνοή). Αυτή είναι μια πολύ σπάνια αντίδραση, που μπορεί να είναι σοβαρή αν συμβεί. Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως μόλις συμβεί.
- Περιστασιακά, κάποιοι ασθενείς έχουν εμφανίσει απώλεια μυϊκής μάζας ή φλεγμονή, και πολύ σπάνια αυτό έχει εξελιχθεί σε σοβαρή, πιθανόν απειλητική για τη ζωή κατάσταση (που ονομάζεται 'ραβδομυόλυση'). Αν έχετε μυϊκή αδυναμία, ευαισθησία ή πόνο και ειδικά, αν συγχρόνως, αισθάνεστε αδιάθετοι ή έχετε υψηλή θερμοκρασία, σταματήστε να παίρνετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Πολύ σπάνιες καταστάσεις επηρεάζουν λιγότερους από 1 σε 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} (αυτό σημαίνει ότι για κάθε 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 9.999 δεν αναμένεται να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

- Εάν παρουσιάσετε προβλήματα με μη αναμενόμενες ή ασυνήθεις αιμορραγίες ή μώλωπες, αυτό μπορεί να υποδηλώνει ηπατικό πρόβλημα. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}:

Όπως με όλα τα φάρμακα, το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} μπορεί μερικές φορές να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες σε κάποιους ανθρώπους. Οι συχνές καταστάσεις, επηρεάζουν τουλάχιστον 100 στους 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} (αυτό σημαίνει ότι για κάθε 10.000 ασθενείς, ως και 9.900 δεν αναμένεται να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

Αυτές περιλαμβάνουν:

- Ναυτία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, δυσπεψία, κεφαλαλγία, μυϊκό πόνο, αδυναμία, διάρροια, αϋπνία, ζάλη, θωρακικό άλγος, αλλεργικές αντιδράσεις, μούδιασμα, αρθραλγία και οσφυαλγία, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα, κνησμός.

Άλλες λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί σε κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ή άλλα φάρμακα αυτού του είδους. Δεν έχουν απαραίτητα συσχετιστεί όλες αυτές οι επιδράσεις με τη χρήση αυτών των φαρμάκων. Οι ασυνήθεις καταστάσεις επηρεάζουν λιγότερους από 100 στους 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, (αυτό σημαίνει ότι για κάθε 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, τουλάχιστον 9.900 δεν αναμένεται να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

Αυτές περιλαμβάνουν:

- Ανορεξία (έλλειψη όρεξης), μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών, έμετος, , εξάνθημα, μυϊκές κράμπες, μη αναμενόμενες αιμορραγίες ή μώλωπες, εμβοές των ωτών και/ή της κεφαλής, αύξηση του σωματικού βάρους, αμνησία, δερματικές εκδηλώσεις, αδιαθεσία, ανικανότητα, τριχόπτωση, παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος που οδηγεί σε στομαχικό πόνο).

Σπάνιες περιπτώσεις επηρεάζουν λιγότερους από 10 στους 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, (αυτό σημαίνει ότι για κάθε 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, τουλάχιστον 9.990 δεν αναμένεται να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

Αυτές περιλαμβάνουν:

- Μείωση της αίσθησης του δέρματος στο ελαφρύ άγγιγμα ή στον πόνο, μυϊκή ευαισθησία, φλυκταινώδες εξάνθημα, περιφερικό οίδημα (π.χ. πρήξιμο αστραγάλου), ηπατίτιδα (ηπατική φλεγμονή), ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος και του άσπρου των ματιών), ραβδομυόλυση (σοβαρός μυϊκός πόνος και αδυναμία, που συχνά συνοδεύεται από πυρετό).

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, (αυτό σημαίνει ότι για κάθε 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, τουλάχιστον 9.999 δεν αναμένεται να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

Αυτές περιλαμβάνουν:

- Αγγειοοίδημα (πρήξιμο του προσώπου, της γλώσσας και των αεραγωγών που μπορεί να προκαλέσει μεγάλη δυσκολία στην αναπνοή), σύνδρομο Stevens-Johnson (σοβαρή φλυκταινώδης κατάσταση του δέρματος, στόματος, οφθαλμών και των γενετικών οργάνων), πολύμορφο ερύθημα (εξάνθημα με κόκκινες κηλίδες). Έχουν παρατηρηθεί επίσης αυξήσεις και μειώσεις στα επίπεδα του σακχάρου του αίματος (αν πάσχετε από διαβήτη πρέπει να συνεχίσετε προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα σας).

Εάν βιώσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Αυτός/αυτή θα αποφασίσουν για τα περαιτέρω απαιτούμενα βήματα.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες φύλαξης για το προϊόν αυτό.

Να μην χρησιμοποιείτε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στον περιέκτη και στην εξωτερική συσκευασία. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Μην χρησιμοποιείτε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg εάν παρατηρήσετε ορατά σημεία φθοράς.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg

Η δραστική ουσία του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} είναι η ατορβαστατίνη.

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg ατορβαστατίνης ως atorvastatin calcium trihydrate.

Τα δισκία του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} περιέχουν ακόμα τα συστατικά (μη δραστικά): calcium carbonate, microcrystalline cellulose, lactose, croscarmellose sodium, polysorbate 80, hydroxypropyl cellulose and magnesium stearate.

Η επικάλυψη του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} περιέχει hypromellose, macrogol 8000, titanium dioxide (E 171), talc, simeticone, macrogol stearate, sorbic acid και candelilla wax .

Εμφάνιση του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά ελλειψοειδή. Είναι χαραγμένα με τον αριθμό 20 στη μία πλευρά και τον κωδικό PD 156 στην άλλη.

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 20 mg διατίθεται σε κουτιά συσκευασίας blister που περιέχουν 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και σε νοσοκομειακές συσκευασίες που περιέχουν 200 (10 x 20) ή και 500 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορία και παραγωγός

{Όνομα και διεύθυνση}

<{Τηλέφωνο}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]> *[For referral procedures as appropriate]*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι εγκεκριμένο στα κράτη μέλη της ΕΕ με τα ακόλουθα ονόματα:

Αυστρία	Sortis
Βέλγιο	Lipitor
Δανία	Zarator
Φιλανδία	Lipitor
Γερμανία	Sortis
Ελλάδα	Lipitor
Ιταλία	Xarator
Λουξεμβούργο	Lipitor
Πορτογαλία	Zarator
Ολλανδία	Lipitor
Ισπανία	Zarator
Σουηδία	Lipitor

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/XXXX}

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ : ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

{ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία.

Atorvastatin calcium

<[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]> [For referral procedures]

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περισσότερες απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

- 1 Τι είναι το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να λάβετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg
- 3 Πώς να λάβετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg
- 6 Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων γνωστή ως στατίνες, που είναι ρυθμιστικά φάρμακα των λιπιδίων.

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} χρησιμοποιείται για την μείωση των λιπιδίων στο αίμα, γνωστών ως χοληστερόλη και τριγλυκερίδια, όταν μια διατροφή χαμηλή σε λιπαρά και αλλαγές στον τρόπο ζωής έχουν αποτύχει. Εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο καρδιοπάθειας, το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την μείωση αυτού του κινδύνου ακόμα και αν τα επίπεδα χοληστερόλης σας είναι φυσιολογικά. Μια δίαιτα για τη μείωση της χοληστερόλης θα πρέπει να συνεχιστεί κατά την διάρκεια της θεραπείας.

Η χοληστερόλη είναι μια φυσιολογικά εμφανιζόμενη ουσία στο σώμα απαραίτητη για τη φυσιολογική ανάπτυξη. Ωστόσο, αν υπάρχει πολύ χοληστερόλη στο αίμα σας μπορεί να εναποτίθεται στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων, τα οποία τελικά μπορεί να φράξουν. Αυτή είναι μία από τις πιο συχνές αιτίες καρδιοπάθειας. Είναι αποδεκτό ότι αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιοπάθειας. Άλλοι παράγοντες που θα αυξήσουν τον κίνδυνο καρδιοπάθειας περιλαμβάνουν την υψηλή πίεση αίματος, το διαβήτη, το αυξημένο σωματικό βάρος, την έλλειψη σωματικής άσκησης, το κάπνισμα, ή το οικογενειακό ιστορικό καρδιοπάθειας.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg

Μην χρησιμοποιήσετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg

- σε περίπτωση υπερευαισθησίας (αλλεργίας) στο {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ή σε οποιοδήποτε παρόμοιο φάρμακο που χρησιμοποιούνται για την μείωση των λιπιδίων του

- αίματος ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του φαρμάκου - βλέπε Παράγραφο 5 για λεπτομέρειες.
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε κάποτε μία νόσο που επηρεάζει το ήπαρ
 - σε περίπτωση που είχατε κάποιες ανεξήγητα μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος, για τη λειτουργία του ήπατος
 - σε περίπτωση που είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν χρησιμοποιείτε αξιόπιστη αντισύλληψη
 - σε περίπτωση που είστε έγκυος, προσπαθείτε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε
 - σε περίπτωση πάσχετε από μια μυϊκή διαταραχή που ονομάζεται μυοπάθεια (επανελημμένα ή ανεξήγητα μυϊκά άλγη ή πόνους)

Προσέξτε ιδιαίτερα με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg

Τα ακόλουθα είναι αιτίες που το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} μπορεί να μην είναι κατάλληλο για εσάς:

- Αν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας
- Αν έχετε υπολειτουργία του θυρεοειδή (υποθυρεοειδισμό)
- Αν είχατε επανελημμένα ή ανεξήγητα μυϊκά άλγη ή πόνους, προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό μυϊκών προβλημάτων
- Αν είχατε προηγούμενα μυϊκά προβλήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα (για παράδειγμα άλλη '-στατίνη' ή '-φιβράτη')
- Αν καταναλώνετε συστηματικά μεγάλη ποσότητα οινοπνεύματος
- Προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου
- Αν είστε μεγαλύτεροι από 70 χρονών
- Αν σας έχει πει ο γιατρός σας πως παρουσιάζετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του πριν αρχίσετε να λαμβάνετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αν κάποια από αυτά σας αφορούν, ο γιατρός σας θα χρειαστεί να σας συστήσει να κάνετε μία εξέταση αίματος πριν και πιθανώς κατά τη διάρκεια τη θεραπεία σας με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} για να προβλέψει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τους μυς.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}:

- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μεταβάλλουν τον τρόπο λειτουργίας του ανοσοποιητικού σας συστήματος, π.χ. κυκλοσπορίνη
- Ορισμένα αντιβιοτικά ή αντιμυκητιασικά φάρμακα, π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριφαμπικίνη
- Άλλα φάρμακα που ρυθμίζουν τα επίπεδα των λιπιδίων, π.χ. γεμφιβροζίλη, άλλες φιβράτες, παράγωγα του νικοτινικού οξέος, κολεστιπόλη
- Κάποιοι αναστολείς διαύλων ασβεστίου που χρησιμοποιούνται για την στηθάγχη ή την υψηλή αρτηριακή πίεση, π.χ. νιφεδιπίνη, φάρμακα που ρυθμίζουν τον καρδιακό σας ρυθμό π.χ. διγοξίνη
- Μερικές βενζοδιαζεπίνες που χρησιμοποιούνται για το άγχος και για άλλες καταστάσεις, π.χ. νεφαζοδόνη
- Αναστολείς πρωτεάσης που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του HIV
- Άλλα φάρμακα γνωστά για την αλληλεπίδραση τους με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} περιλαμβάνουν την βαρφαρίνη (που μειώνει την ικανότητα θρόμβωσης του αίματος), τα από στόματος αντισυλληπτικά, τη φαινοτοϊνη (ένα αντισπασμωδικό για την επιληψία), και τα αντιόξινα (προϊόντα για τη δυσπεψία που περιέχουν αργίλιο ή μαγνήσιο)

Πρέπει πάντα να ενημερώνετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή, γιατί μπορεί να αλληλεπιδράσουν.

Λήψη του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg με τροφές και ποτά

Χυμός γκρέιπφρουτ

Μη καταναλώνετε περισσότερο από ένα ή δύο μικρά ποτήρια χυμού γκρέιπφρουτ ανά ημέρα γιατί μεγάλες ποσότητες χυμού γκρέιπφρουτ μπορεί να αλλάξουν τις επιδράσεις του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}.

Οινόπνευμα

Αποφύγετε την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Βλέπε παράγραφο 2 'Προσέξτε ιδιαίτερα με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg για λεπτομέρειες.

Κύηση

Μην πάρετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} αν είστε έγκυος ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή προσπαθείτε να μείνετε έγκυος. Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Θηλασμός

Μην πάρετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} αν θηλάζετε.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην οδηγείτε εάν αυτό το φάρμακο επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγείτε. Μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές εάν αυτό το φάρμακο σας επηρεάζει ως προς την ικανότητά χειρισμού τους.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg

Η συνήθης αρχική δόση του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση αυτή αν είναι απαραίτητο μέχρι να λαμβάνετε τη δόση που χρειάζεστε. Ο γιατρός σας θα προσαρμόζει τη δοσολογία ανά διαστήματα 4 εβδομάδων ή και περισσότερο. Η μέγιστη δόση του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} είναι 80 mg ημερησίως.

Τα δισκία του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό, και μπορούν να λαμβάνονται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τη λήψη τροφής. Ωστόσο, προσπαθήστε να παίρνετε το δισκίο σας την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Πάντοτε να παίρνετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πριν την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός σας θα σας βάλει σε μία διατροφή χαμηλή σε χοληστερόλη, την οποία πρέπει επίσης να διατηρήσετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg.

Η διάρκεια της θεραπείας με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg καθορίζεται από τον γιατρό σας.

Παρακαλείσθε να ρωτήσετε τον γιατρό σας αν πιστεύετε ότι η επίδραση του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg είναι είτε πολύ δυνατή ή πολύ αδύναμη.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg από την κανονική

Αν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} (περισσότερα από την συνήθη ημερησία δόση σας), να επικοινωνήσετε και να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο νοσοκομείο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg

Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, απλώς πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη σας δόση στη σωστή ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σημαντικές και θα χρειαστούν άμεση δράση αν τις βιώσετε:

- Αγγειοοίδημα (πρήξιμο του προσώπου, της γλώσσας και των αεραγωγών που μπορεί να προκαλέσει μεγάλη δυσκολία στην αναπνοή). Αυτή είναι μια πολύ σπάνια αντίδραση, που μπορεί να είναι σοβαρή αν συμβεί. Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως μόλις συμβεί.
- Περιστασιακά, κάποιοι ασθενείς έχουν εμφανίσει απώλεια μυϊκής μάζας ή φλεγμονή, και πολύ σπάνια αυτό έχει εξελιχθεί σε σοβαρή, πιθανόν απειλητική για τη ζωή κατάσταση (που ονομάζεται 'ραβδομυόλυση'). Αν έχετε μυϊκή αδυναμία, ευαισθησία ή πόνο και ειδικά, αν συγχρόνως, αισθάνεστε αδιάθετοι ή έχετε υψηλή θερμοκρασία, σταματήστε να παίρνετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Πολύ σπάνιες καταστάσεις επηρεάζουν λιγότερους από 1 σε 10000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} (αυτό σημαίνει ότι για κάθε 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 9.999 δεν αναμένεται να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

- Εάν παρουσιάσετε προβλήματα με μη αναμενόμενες ή ασυνήθεις αιμορραγίες ή μώλωπες, αυτό μπορεί να υποδηλώνει ηπατικό πρόβλημα. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}:

Όπως με όλα τα φάρμακα, το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} μπορεί μερικές φορές να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες σε κάποιους ανθρώπους. Οι συχνές καταστάσεις, επηρεάζουν τουλάχιστον 100 στους 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} (αυτό σημαίνει ότι για κάθε 10.000 ασθενείς, ως και 9.900 δεν αναμένεται να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

Αυτές περιλαμβάνουν:

- Ναυτία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμό, δυσπεψία, κεφαλαλγία, μυϊκό πόνο, αδυναμία, διάρροια, αϋπνία, ζάλη, θωρακικό άλγος, αλλεργικές αντιδράσεις, μούδιασμα, αρθραλγία και οσφυαλγία, εξασθένηση, περιφερικό οίδημα, κνησμός.

Άλλες λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί σε κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ή άλλα φάρμακα αυτού του είδους. Δεν έχουν απαραίτητα συσχετιστεί όλες αυτές οι επιδράσεις με τη χρήση αυτών των φαρμάκων. Οι ασυνήθεις καταστάσεις επηρεάζουν λιγότερους από 100 στους 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, (αυτό σημαίνει ότι για κάθε 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, τουλάχιστον 9.900 δεν αναμένεται να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

Αυτές περιλαμβάνουν:

- Ανορεξία (έλλειψη όρεξης), μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών, έμετος, , εξάνθημα, μυϊκές κράμπες, μη αναμενόμενες αιμορραγίες ή μώλωπες, εμβοές των ωτών και/ή της κεφαλής, αύξηση του σωματικού βάρους, αμνησία, δερματικές εκδηλώσεις, αδιαθεσία, ανικανότητα, τριχόπτωση, παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος που οδηγεί σε στομαχικό πόνο).

Σπάνιες περιπτώσεις επηρεάζουν λιγότερους από 10 στους 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, (αυτό σημαίνει ότι για κάθε 1.0000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, τουλάχιστον 9.990 δεν αναμένεται να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

Αυτές περιλαμβάνουν:

- Μείωση της αίσθησης του δέρματος στο ελαφρύ άγγιγμα ή στον πόνο, μυϊκή ευαισθησία, φλυκταινώδες εξάνθημα, περιφερικό οίδημα (π.χ. πρήξιμο αστραγάλου), ηπατίτιδα (ηπατική φλεγμονή), ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος και του άσπρου των ματιών), ραβδομυόλυση (σοβαρός μυϊκός πόνος και αδυναμία, που συχνά συνοδεύεται από πυρετό).

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, (αυτό σημαίνει ότι για κάθε 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, τουλάχιστον 9.999 δεν αναμένεται να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

Αυτές περιλαμβάνουν:

- Αγγειοοίδημα (πρήξιμο του προσώπου, της γλώσσας και των αεραγωγών που μπορεί να προκαλέσει μεγάλη δυσκολία στην αναπνοή), σύνδρομο Stevens-Johnson (σοβαρή φλυκταινώδης κατάσταση του δέρματος, στόματος, οφθαλμών και των γενετικών οργάνων), πολύμορφο ερύθημα (εξάνθημα με κόκκινες κηλίδες). Έχουν παρατηρηθεί επίσης αυξήσεις και μειώσεις στα επίπεδα του σακχάρου του αίματος (αν πάσχετε από διαβήτη πρέπει να συνεχίσετε προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα σας).

Εάν βιώσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Αυτός/αυτή θα αποφασίσουν για τα περαιτέρω απαιτούμενα βήματα.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες φύλαξης για το προϊόν αυτό.

Να μην χρησιμοποιείτε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στον περιέκτη και στην εξωτερική συσκευασία. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Μην χρησιμοποιείτε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg εάν παρατηρήσετε ορατά σημεία φθοράς.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg

Η δραστική ουσία του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} είναι η ατορβαστατίνη.

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg ατορβαστατίνης ως atorvastatin calcium trihydrate.

Τα δισκία του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} περιέχουν ακόμα τα συστατικά (μη δραστικά): calcium carbonate, microcrystalline cellulose, lactose, croscarmellose sodium, polysorbate 80, hydroxypropyl

cellulose and magnesium stearate.

Η επικάλυψη του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} περιέχει hypromellose, macrogol 8000, titanium dioxide (E 171), talc, simeticone, macrogol stearate, sorbic acid και candelilla wax .

Εμφάνιση του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά ελλειψοειδή.

Είναι χαραγμένα με τον αριθμό 40 στη μία πλευρά και τον κωδικό PD 157 στην άλλη.

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 40 mg διατίθεται σε κουτιά συσκευασίας blister που περιέχουν 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και σε νοσοκομειακές συσκευασίες που περιέχουν 200 (10 x 20) ή και 500 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορία και παραγωγός

{Όνομα και διεύθυνση}

<{Τηλέφωνο}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]> [For referral procedures as appropriate]

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι εγκεκριμένο στα κράτη μέλη της ΕΕ με τα ακόλουθα ονόματα:

Αυστρία	Sortis
Βέλγιο	Lipitor
Δανία	Zarator
Φιλανδία	Lipitor
Γερμανία	Sortis
Ελλάδα	Lipitor
Ιταλία	Xarator
Λουξεμβούργο	Lipitor
Πορτογαλία	Zarator
Ολλανδία	Lipitor
Ισπανία	Zarator
Σουηδία	Lipitor

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/XXXX}

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ : ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

{ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία.

Atorvastatin calcium

<[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]> [For referral procedures]

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περισσότερες απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

- 1 Τι είναι το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να λάβετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg
- 3 Πώς να λάβετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg
- 6 Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων γνωστή ως στατίνες, που είναι ρυθμιστικά φάρμακα των λιπιδίων.

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} χρησιμοποιείται για την μείωση των λιπιδίων στο αίμα, γνωστών ως χοληστερόλη και τριγλυκερίδια, όταν μια διατροφή χαμηλή σε λιπαρά και αλλαγές στον τρόπο ζωής έχουν αποτύχει. Εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο καρδιοπάθειας, το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την μείωση αυτού του κινδύνου ακόμα και αν τα επίπεδα χοληστερόλης σας είναι φυσιολογικά. Μια δίαιτα για τη μείωση της χοληστερόλης θα πρέπει να συνεχιστεί κατά την διάρκεια της θεραπείας.

Η χοληστερόλη είναι μια φυσιολογικά εμφανιζόμενη ουσία στο σώμα απαραίτητη για τη φυσιολογική ανάπτυξη. Ωστόσο, αν υπάρχει πολύ χοληστερόλη στο αίμα σας μπορεί να εναποτίθεται στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων, τα οποία τελικά μπορεί να φράξουν. Αυτή είναι μία από τις πιο συχνές αιτίες καρδιοπάθειας. Είναι αποδεκτό ότι αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιοπάθειας. Άλλοι παράγοντες που θα αυξήσουν τον κίνδυνο καρδιοπάθειας περιλαμβάνουν την υψηλή πίεση αίματος, το διαβήτη, το αυξημένο σωματικό βάρος, την έλλειψη σωματικής άσκησης, το κάπνισμα, ή το οικογενειακό ιστορικό καρδιοπάθειας.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg

Μην χρησιμοποιήσετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg

- σε περίπτωση υπερευαισθησίας (αλλεργίας) στο {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ή σε οποιοδήποτε παρόμοιο φάρμακο που χρησιμοποιούνται για την μείωση των λιπιδίων του

- αίματος ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του φαρμάκου - βλέπε Παράγραφο 5 για λεπτομέρειες.
- σε περίπτωση που έχετε ή είχατε κάποτε μία νόσο που επηρεάζει το ήπαρ
 - σε περίπτωση που είχατε κάποιες ανεξήγητα μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος, για τη λειτουργία του ήπατος
 - σε περίπτωση που είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν χρησιμοποιείτε αξιόπιστη αντισύλληψη
 - σε περίπτωση που είστε έγκυος, προσπαθείτε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε
 - σε περίπτωση πάσχετε από μια μυϊκή διαταραχή που ονομάζεται μυοπάθεια (επανελημμένα ή ανεξήγητα μυϊκά άλγη ή πόνους)

Προσέξτε ιδιαίτερα με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg

Τα ακόλουθα είναι αιτίες που το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} μπορεί να μην είναι κατάλληλο για εσάς:

- Αν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας
- Αν έχετε υπολειτουργία του θυρεοειδή (υποθυρεοειδισμό)
- Αν είχατε επανελημμένα ή ανεξήγητα μυϊκά άλγη ή πόνους, προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό μυϊκών προβλημάτων
- Αν είχατε προηγούμενα μυϊκά προβλήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα (για παράδειγμα άλλη ‘-στατίνη’ ή ‘-φιβράτη’)
- Αν καταναλώνετε συστηματικά μεγάλη ποσότητα οινοπνεύματος
- Προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου
- Αν είστε μεγαλύτεροι από 70 χρονών
- Αν σας έχει πει ο γιατρός σας πως παρουσιάζετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του πριν αρχίσετε να λαμβάνετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αν κάποια από αυτά σας αφορούν, ο γιατρός σας θα χρειαστεί να σας συστήσει να κάνετε μία εξέταση αίματος πριν και πιθανώς κατά τη διάρκεια τη θεραπεία σας με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} για να προβλέψει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τους μυς.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}:

- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μεταβάλλουν τον τρόπο λειτουργίας του ανοσοποιητικού σας συστήματος, π.χ. κυκλοσπορίνη
- Ορισμένα αντιβιοτικά ή αντιμυκητιασικά φάρμακα, π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριφαμπικίνη
- Άλλα φάρμακα που ρυθμίζουν τα επίπεδα των λιπιδίων, π.χ. γεμφιβροζίλη, άλλες φιβράτες, παράγωγα του νικοτινικού οξέος, κολεστιπόλη
- Κάποιοι αναστολείς διαύλων ασβεστίου που χρησιμοποιούνται για την στηθάγχη ή την υψηλή αρτηριακή πίεση, π.χ. νιφεδιπίνη, φάρμακα που ρυθμίζουν τον καρδιακό σας ρυθμό π.χ. διγοξίνη
- Μερικές βενζοδιαζεπίνες που χρησιμοποιούνται για το άγχος και για άλλες καταστάσεις, π.χ. νεφαζοδόνη
- Αναστολείς πρωτεάσης που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του HIV
- Άλλα φάρμακα γνωστά για την αλληλεπίδραση τους με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} περιλαμβάνουν την βαρφαρίνη (που μειώνει την ικανότητα θρόμβωσης του αίματος), τα από στόματος αντισυλληπτικά, τη φαινοτοΐνη (ένα αντισπασμωδικό για την επιληψία), και τα αντιόξινα (προϊόντα για τη δυσπεψία που περιέχουν αργίλλιο ή μαγνήσιο)

Πρέπει πάντα να ενημερώνετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή, γιατί μπορεί να αλληλεπιδράσουν.

Λήψη του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg με τροφές και ποτά

Χυμός γκρέιπφρουτ

Μη καταναλώνετε περισσότερο από ένα ή δύο μικρά ποτήρια χυμού γκρέιπφρουτ ανά ημέρα γιατί μεγάλες ποσότητες χυμού γκρέιπφρουτ μπορεί να αλλάξουν τις επιδράσεις του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}.

Οινόπνευμα

Αποφύγετε την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Βλέπε παράγραφο 2 'Προσέξτε ιδιαίτερα με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg για λεπτομέρειες.

Κύηση

Μην πάρετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} αν είστε έγκυος ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή προσπαθείτε να μείνετε έγκυος. Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Θηλασμός

Μην πάρετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} αν θηλάζετε.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην οδηγείτε εάν αυτό το φάρμακο επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγείτε. Μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές εάν αυτό το φάρμακο σας επηρεάζει ως προς την ικανότητά χειρισμού τους.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg

Η συνήθης αρχική δόση του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση αυτή αν είναι απαραίτητο μέχρι να λαμβάνετε τη δόση που χρειάζεστε. Ο γιατρός σας θα προσαρμόζει τη δοσολογία ανά διαστήματα 4 εβδομάδων ή και περισσότερο. Η μέγιστη δόση του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} είναι 80 mg ημερησίως.

Τα δισκία του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό, και μπορούν να λαμβάνονται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς τη λήψη τροφής. Ωστόσο, προσπαθήστε να παίρνετε το δισκίο σας την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Πάντοτε να παίρνετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πριν την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός σας θα σας βάλει σε μία διατροφή χαμηλή σε χοληστερόλη, την οποία πρέπει επίσης να διατηρήσετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg.

Η διάρκεια της θεραπείας με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg καθορίζεται από τον γιατρό σας.

Παρακαλείσθε να ρωτήσετε τον γιατρό σας αν πιστεύετε ότι η επίδραση του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg είναι είτε πολύ δυνατή ή πολύ αδύναμη.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg από την κανονική

Αν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} (περισσότερα από την συνήθη ημερησία δόση σας), να επικοινωνήσετε και να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο νοσοκομείο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg

Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, απλώς πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη σας δόση στη σωστή ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σημαντικές και θα χρειαστούν άμεση δράση αν τις βιώσετε:

- Αγγειοοίδημα (πρήξιμο του προσώπου, της γλώσσας και των αεραγωγών που μπορεί να προκαλέσει μεγάλη δυσκολία στην αναπνοή). Αυτή είναι μια πολύ σπάνια αντίδραση, που μπορεί να είναι σοβαρή αν συμβεί. Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως μόλις συμβεί.
- Περιστασιακά, κάποιοι ασθενείς έχουν εμφανίσει απώλεια μυϊκής μάζας ή φλεγμονή, και πολύ σπάνια αυτό έχει εξελιχθεί σε σοβαρή, πιθανόν απειλητική για τη ζωή κατάσταση (που ονομάζεται 'ραβδομυόλυση'). Αν έχετε μυϊκή αδυναμία, ευαισθησία ή πόνο και ειδικά, αν συγχρόνως, αισθάνεστε αδιάθετοι ή έχετε υψηλή θερμοκρασία, σταματήστε να παίρνετε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Πολύ σπάνιες καταστάσεις επηρεάζουν λιγότερους από 1 σε 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} (αυτό σημαίνει ότι για κάθε 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 9.999 δεν αναμένεται να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

- Εάν παρουσιάσετε προβλήματα με μη αναμενόμενες ή ασυνήθεις αιμορραγίες ή μώλωπες, αυτό μπορεί να υποδηλώνει ηπατικό πρόβλημα. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}:

Όπως με όλα τα φάρμακα, το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} μπορεί μερικές φορές να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες σε κάποιους ανθρώπους. Οι συχνές καταστάσεις, επηρεάζουν τουλάχιστον 100 στους 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} (αυτό σημαίνει ότι για κάθε 10.000 ασθενείς, ως και 9.900 δεν αναμένεται να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

Αυτές περιλαμβάνουν:

- Ναυτία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, δυσπεψία, κεφαλαλγία, μυϊκό πόνο, αδυναμία, διάρροια, αϋπνία, ζάλη, θωρακικό άλγος, αλλεργικές αντιδράσεις, μούδιασμα, αρθραλγία και οσφυαλγία, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα, κνησμός.

Άλλες λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί σε κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} ή άλλα φάρμακα αυτού του είδους. Δεν έχουν απαραίτητα συσχετιστεί όλες αυτές οι επιδράσεις με τη χρήση αυτών των φαρμάκων. Οι ασυνήθεις καταστάσεις επηρεάζουν λιγότερους από 100 στους 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, (αυτό σημαίνει ότι για κάθε 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, τουλάχιστον 9.900 δεν αναμένεται να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

Αυτές περιλαμβάνουν:

- Ανορεξία (έλλειψη όρεξης), μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών, έμετος, , εξάνθημα, μυϊκές κράμπες, μη αναμενόμενες αιμορραγίες ή μώλωπες, εμβοές των ωτών και/ή της κεφαλής, αύξηση του σωματικού βάρους, αμνησία, δερματικές εκδηλώσεις, αδιαθεσία, ανικανότητα, τριχόπτωση, παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος που οδηγεί σε στομαχικό πόνο).

Σπάνιες περιπτώσεις επηρεάζουν λιγότερους από 10 στους 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, (αυτό σημαίνει ότι για κάθε 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, τουλάχιστον 9.990 δεν αναμένεται να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

Αυτές περιλαμβάνουν:

- Μείωση της αίσθησης του δέρματος στο ελαφρύ άγγιγμα ή στον πόνο, μυϊκή ευαισθησία, φλυκταινώδες εξάνθημα, περιφερικό οίδημα (π.χ. πρήξιμο αστραγάλου), ηπατίτιδα (ηπατική φλεγμονή), ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος και του άσπρου των ματιών), ραβδομυόλυση (σοβαρός μυϊκός πόνος και αδυναμία, που συχνά συνοδεύεται από πυρετό).

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, (αυτό σημαίνει ότι για κάθε 10.000 ασθενείς που λαμβάνουν {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ}, τουλάχιστον 9.999 δεν αναμένεται να παρουσιάσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

Αυτές περιλαμβάνουν:

- Αγγειοοίδημα (πρήξιμο του προσώπου, της γλώσσας και των αεραγωγών που μπορεί να προκαλέσει μεγάλη δυσκολία στην αναπνοή), σύνδρομο Stevens-Johnson (σοβαρή φλυκταινώδης κατάσταση του δέρματος, στόματος, οφθαλμών και των γενετικών οργάνων), πολύμορφο ερύθημα (εξάνθημα με κόκκινες κηλίδες). Έχουν παρατηρηθεί επίσης αυξήσεις και μειώσεις στα επίπεδα του σακχάρου του αίματος (αν πάσχετε από διαβήτη πρέπει να συνεχίσετε προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα σας).

Εάν βιώσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Αυτός/αυτή θα αποφασίσουν για τα περαιτέρω απαιτούμενα βήματα.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες φύλαξης για το προϊόν αυτό.

Να μην χρησιμοποιείτε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στον περιέκτη και στην εξωτερική συσκευασία. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Μην χρησιμοποιείτε το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg εάν παρατηρήσετε ορατά σημεία φθοράς.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg

Η δραστική ουσία του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} είναι η ατορβαστατίνη.

Κάθε δισκίο περιέχει 80mg ατορβαστατίνης ως atorvastatin calcium trihydrate.

Τα δισκία του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} περιέχουν ακόμα τα συστατικά (μη δραστικά): calcium carbonate, microcrystalline cellulose, lactose, croscarmellose sodium, polysorbate 80, hydroxypropyl

cellulose and magnesium stearate.

Η επικάλυψη του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} περιέχει hypromellose, macrogol 8000, titanium dioxide (E 171), talc, simeticone, macrogol stearate και sorbic acid. .

Εμφάνιση του {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά ελλειψοειδή.

Είναι χαραγμένα με τον αριθμό 80 στη μία πλευρά και τον κωδικό PD 158 στην άλλη.

Το {ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ} 80 mg διατίθεται σε κουτιά συσκευασίας blister που περιέχουν 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και σε νοσοκομειακές συσκευασίες που περιέχουν 200 (10 x 20) ή και 500 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορία και παραγωγός

{Όνομα και διεύθυνση}

<{Τηλέφωνο}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]> [For referral procedures as appropriate]

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι εγκεκριμένο στα κράτη μέλη της ΕΕ με τα ακόλουθα ονόματα:

Αυστρία	Sortis
Βέλγιο	Lipitor
Δανία	Zarator
Φιλανδία	Lipitor
Γερμανία	Sortis
Ελλάδα	Lipitor
Ιταλία	Xarator
Λουξεμβούργο	Lipitor
Πορτογαλία	Zarator
Ολλανδία	Lipitor
Ισπανία	Zarator
Σουηδία	Lipitor

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/XXXX}

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>