

ATORVAMOND

COMPOSITION:

Each film-coated tablet contains 10, 20, 40 or 80 mg Atorvastatin as atorvastatin calcium.

PROPERTIES & MECHANISM OF ACTION:

Atorvamonid is a selective, competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, the rate-limiting enzyme that converts 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A to mevalonate, a precursor of sterols, including cholesterol. Atorvamonid lowers plasma cholesterol and lipoprotein levels by inhibiting HMG-CoA reductase and cholesterol synthesis in the liver and by increasing the number of hepatic LDL receptors on the cell surface to enhance uptake and catabolism of LDL; Atorvamonid also reduces LDL production and the number of LDL particles.

PHARMACOKINETICS:

- Absorption: Atorvamonid is rapidly absorbed after oral administration; maximum plasma concentrations occur within 1 to 2 hours.
- Distribution: 98% of Atorvamonid bound to plasma proteins.
- Metabolism: Atorvamonid is extensively metabolized to ortho- and parahydroxylated derivatives and various beta-oxidation products. Approximately 70% of circulating inhibitory activity for HMG-CoA reductase is attributed to active metabolites.
- Excretion: Atorvamonid and its metabolites are eliminated primarily in bile following hepatic and / or extra-hepatic metabolism; mean plasma elimination half-life of Atorvamonid is approximately 14 hours, but the half-life of inhibitory activity for HMG-CoA reductase is 20 to 30 hours due to the contribution of active metabolites. Less than 2% of a dose of Atorvamonid is recovered in urine following oral administration.

INDICATIONS & USAGE:

Atorvamonid is an inhibitor of HMG-CoA reductase (statin) indicated as an adjunct therapy to diet to:

- Reduce the risk of MI, stroke, revascularization procedures, and angina in patients without CHD, but with multiple risk factors.
- Reduce the risk of MI and stroke in patients with type 2 diabetes without CHD, but with multiple risk factors.
- Reduce the risk of non-fatal MI, fatal and non-fatal stroke, revascularization procedures, hospitalization for CHF, and angina in patients with CHD.
- Reduce elevated total-C, LDL-C, Apo B, and TG levels and increase HDL-C in adult patients with primary hyperlipidemia (heterozygous familial and nonfamilial) and mixed dyslipidemia.
- Reduce elevated TG in patients with hypertriglyceridemia and primary dysbetalipoproteinemia.
- Reduce total-C and LDL-C in patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH).
- Reduce elevated total-C, LDL-C, and Apo B levels in boys and postmenarchal girls, 10 to 17 years of age, with heterozygous familial hypercholesterolemia after failing an adequate trial of diet therapy.

LIMITATION OF USE:

Atorvastatin has not been studied in Fredrickson Types I and V dyslipidemias.

CONTRAINDICATIONS:

- Active liver disease, which may include unexplained persistent elevations in hepatic transaminase levels.
- Women who are pregnant or may become pregnant.
- Nursing mothers.
- Hypersensitivity to any component of this medication.

WARNINGS & PRECAUTIONS :

1-Skeletal muscle effects:

Atorvastatin, like other statins, occasionally causes muscle weakness. The concomitant use of higher doses of atorvastatin with certain drugs such as cyclosporine and strong CYP3A4 inhibitors (e.g., clarithromycin, itraconazole, and HIV protease inhibitors) increases the risk of myopathy/rhabdomyolysis. Physicians should carefully monitor patients for any signs or symptoms of muscle pain, tenderness, or weakness, particularly during the initial months of therapy and during any periods of upward dosage titration of drug. Lower starting and maintenance doses of atorvastatin should be considered when taken concomitantly with the aforementioned drugs.

2-Liver enzyme abnormalities:

Statins, like some other lipid-lowering therapies, have been associated with biochemical abnormalities of liver function. It is recommended that liver enzyme tests be obtained prior to initiating therapy with atorvastatin and repeated as clinically indicated.

3- Endocrine Function:

Caution should be exercised if a statin is administered concomitantly with drugs that may decrease the levels or activity of endogenous steroid hormones, such as ketoconazole, spironolactone, and cimetidine.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS:

- Pregnancy: Category X: Atorvastatin is contraindicated in women who are or may become pregnant.
- Nursing Mothers: It is not known whether atorvastatin is excreted in human milk, women requiring atorvastatin treatment should be advised not to nurse their infants.
- Pediatric Use: Doses greater than 20 mg have not been studied in this patient population.
- Geriatric Use: No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects.
- Hepatic Impairment: Atorvastatin is contraindicated in patients with active liver disease.

DRUG INTERACTIONS:

- Cyclosporine, HIV protease inhibitors (tipranavir plus ritonavir), hepatitis C protease inhibitor (telaprevir): Avoid concomitant use with atorvastatin.
- HIV protease inhibitors (lopinavir plus ritonavir): Use with caution and lowest dose necessary.
- Clarithromycin, itraconazole, HIV protease inhibitors (saquinavir plus ritonavir, darunavir plus ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir plus ritonavir): Do not exceed 20 mg atorvastatin daily.
- HIV protease inhibitor (nelfinavir), Hepatitis C protease inhibitor (boceprevir): Do not exceed 40 mg atorvastatin daily.
- Other Lipid-Lowering Medications: Use with fibrate products or lipid modifying doses (≥ 1 g/day) of niacin increases the risk of adverse skeletal muscle effects. Caution should be used when prescribing with atorvastatin.
- Digoxin: Patients should be monitored appropriately.
- Oral Contraceptives: AUC values for norethindrone and ethinyl estradiol may be increased.
- Rifampin: Should be simultaneously co-administered with atorvastatin.

ADVERSE REACTIONS:

- Myopathy.
- Liver enzyme abnormalities.

The five most common adverse reactions in patients treated with atorvastatin: Myalgia (0.7%), diarrhea (0.5%), nausea (0.4%), alanine aminotransferase increase (0.4%), and hepatic enzyme increase (0.4%).

The most commonly reported adverse reactions (incidence $\geq 2\%$ and greater than placebo) regardless of causality, in patients treated with atorvastatin is: Nasopharyngitis.

DOSAGE & ADMINISTRATION:

- Dose range: 10 to 80 mg once daily.
- Recommended start dose: 10 or 20 mg once daily.
- Patients requiring large LDL-C reduction ($>45\%$) may start at 40 mg once daily.
- Pediatric starting dose: 10 mg once daily; maximum recommended dose: 20 mg once daily.
- Dosage in Patients With Renal Impairment: Dosage adjustment in patients with renal dysfunction is not necessary.

OVERDOSAGE:

There is no specific treatment for atorvastatin overdose. In the event of an overdose, the patient should be treated symptomatically, and supportive measures instituted as required. Due to extensive drug binding to plasma proteins, hemodialysis is not expected to significantly enhance atorvastatin clearance.

STORAGE CONDITIONS:

Store at room temperature (20° - 25°C).

PACKAGE:

14 and 28 film coated tablets filled in blisters in carton package.

Rev. No: 21601

| THIS IS A MEDICAMENT |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- The medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instruction is dangerous for you.- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor. |
| KEEP THE MEDICAMENT OUT OF THE REACH OF CHILDREN |

Council of Arab Health Ministers

Arab Pharmacists Association

DIAMOND PHARMA – Damascus suburb – Syria

أتورقاموند

التركيب:

تحتوي كل مضغوطة مليسة بالفيلم على ١٠، ٢٠، ٤٠، ٨٠ ملغ أتورفاستاتين على شكل أتورفاستاتين كالسيوم.

خواص المستحضر:

أتورقاموند هو مثبط انتقائي وتنافسي لإنزيم HMG-CoA reductase الذي يحول

3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A إلى الميفالونات (مليعة الستيرولات بما فيها الكوليسترول).

يُخفِّض الأتورفاموند سويات الكوليسترول والبروتينات الشحمية البلاسمية عن طريق تثبيط إنزيم HMG-CoA reductase وزيادة عدد مستقبلات LDL الكبدية على سطح الخلية لتزيد من قبضه وهدمه، كما يُخفِّض إنتاج الـ LDL وعدد جزيئاته.

الحركية الدوائية:

• الامتصاص: يمتص الأتورفاموند بسرعة بعد الإعطاء الفموي ليصل إلى تراكيزه البلاسمية الأعظمية خلال ١-٢ ساعة.

• التوزع: يرتبط ٩٨٪ من الأتورفاموند بروتينات البلاسما.

• الاستقلاب: يستقلب الأتورفاموند بشدة إلى مشتقات أورثووبارا هيدروكسيل والعديد من نواتج الأكسدة بيتا. يعزى حوالي ٧٠٪ من الفعل المثبط لإنزيم HMG-CoA reductase إلى مستقبلاته الفعالة.

• الإطراح: يطرح الأتورفاموند ومستقبلاته بشكل رئيسي عن طريق الصفراء بعد استقلابه الكبدي أو خارج الكبد ويبلغ متوسط نصف عمر إطراحه حوالي ١٤ ساعة، إلا أن نصف عمر المفعول المثبط لإنزيم HMG-CoA reductase يتراوح بين ٢٠-٣٠ ساعة وذلك بمساعدة مستقبلاته الفعالة، يطرح أقل من ٢٪ من جرعة الأتورفاموند الفموية في البول.

الاستطبابات:

الأتورفاموند هو مثبط لإنزيم HMG-CoA reductase، يستخدم بالإضافة إلى الحماية الغذائية ل:

• خفض خطر الإصابة باحتشاء العضلة القلبية، الاحتشاء الدماغي، إجراءات إعادة توسيع الأوعية والذبحة عند غير المصابين بأمراض قلبية إكليلية ولديهم عوامل خطورة متعددة.

• خفض خطر الإصابة باحتشاء العضلة القلبية، الاحتشاء الدماغي عند المصابين بالداء السكري من النمط الثاني بدون أمراض قلبية إكليلية ولديهم عوامل خطورة متعددة.

• خفض خطر الإصابة باحتشاء العضلة القلبية غير المमित، الاحتشاء الدماغي المमित وغير المमित، إجراءات إعادة توسيع الأوعية، الاستشفاء من قصور القلب الاحتقاني والذبحة عند المصابين بأمراض قلبية إكليلية.

• خفض سويات T-C، LDL-C، Apo B، TG المرتفعة، وزيادة سويات HDL-C عند البائلغين المصابين بارتفاع شحوم الدم الأساسي (العائلي متخالف اللواقح وغير العائلي) والمختلط.

• خفض سويات TG المرتفعة عند المصابين بارتفاع شحوم الدم الثلاثية واضطراب بيتا ليبوبروتين الدم الأساسي.

• خفض سويات T-C، LDL-C المرتفعة عند المصابين بارتفاع كوليسترول الدم العائلي متماثل اللواقح.

• خفض سويات T-C، LDL-C، Apo B المرتفعة عند الذكور والإناث بعد سن البلوغ بعمر ١٠-١٧ سنة والمترافق مع ارتفاع كوليسترول الدم العائلي متخالف اللواقح بعد فشل المحاولة بالعلاج عن طريق الحماية الغذائية.

محددات الاستعمال:

لا توجد دراسات استخدمت الأتورفاستاتين لعلاج داء فريديريكسون نمط (I, V).

مضادات الاستطباب:

• أمراض الكبد الفعالة والتي تتضمن الارتفاع المستمر وغير المفسر لسويات ناقلات الأمين الكبدية.

• الحوامل أو اللواتي قد يصبحن حواملًا.

• المرأة المرضع.

• فرط الحساسية تجاه أي مكون من مكونات هذا المستحضر.

تحذيرات الاستعمال:

١- للتأثيرات العضلية الهيكلية:

يمكن أن يسبب الأتورفاستاتين كغيره من الستاتينات ألمًا عضليًا، يؤدي استخدام جرعات الأتورفاستاتين العالية المتزامن مع السيكلوسبورينات أو مثبطات CYP3A4 القوية (مثل الكلاريترومايسين، الإتراكونازول، مثبطات بروتيياز HIV) إلى زيادة خطر الإصابة بالاعتلال العضلي أو انحلال الريدات، لذلك يجب على الأخصائيين مراقبة ظهور أي علامة تشير إلى الألم أو الضعف العضلي خاصة خلال الأشهر الأولى من بدء العلاج أو خلال أي فترة تتطلب زيادة الجرعة المستخدمة من أحد الأدوية المذكورة، كما يُنصَح عادة بالبدء بجرعات منخفضة من الأتورفاستاتين والمحافظة عليها خاصة عندما يتم استخدامه بشكل متزامن مع الأدوية المذكورة أعلاه.

٢- اضطراب خمائر الكبد:

يمكن أن تترافق الستاتينات مع اضطراب في القيم المخبرية لووظائف الكبد لذلك يُنصَح عادة بإجراء اختبار لووظائف الكبد قبل البدء باستخدامها وبعاد هذا الاختبار عندما تستدعي الحالة السريرية ذلك.

٣- ووظائف الغدد الصم:

يجب استخدام الستاتينات بحذر عند مشاركتها مع الأدوية التي تُنقص من سويات أو نشاط الهرمونات الستيروئيدية مثل الكيتوكونازول، السبيرونولاكتون والسيميبتدين.

الاستخدام عند فئات محددة:

• الحمل: يصنف من المجموعة X؛ يعتبر الأتورفاستاتين مضاد استطباب عند النساء الحوامل أو اللواتي قد يصبحن حواملًا.

• المرضعات: من غير المعروف فيما إذا كان الأتورفاستاتين يطرح عن طريق حليب الأم لذلك ينصح بإيقاف الإرضاع عند العلاج بالأتورفاستاتين.

• الاستخدام عند الأطفال: لا يوجد دراسات كافية استخدمت جرعات أعلى من ٢٠ ملغ عند هذه الفئة العمرية.

• الاستخدام عند المسنين: لا يوجد اختلاف في فعالية وأمان الأتورفاستاتين بين المسنين والأصغر سنًا.

• الفشل الكبدي: يعتبر الأتورفاستاتين مضاد استطباب عند المصابين بمرض كبدي فعال.

التداخلات الدوائية:

• السيكلوسبورينات، مثبطات بروتيياز HIV (تيرنافير+ ريتونافير)، مثبطات بروتيياز التهاب الكبد C (تيلابريفير): يجب تجنب مشاركتها مع الأتورفاستاتين.

• مثبطات بروتيياز HIV (لوبينافير+ ريتونافير): تستخدم بحذر وبجرعات منخفضة.

• الكلاريترومايسين، الإيتراكونازول، مثبطات بروتيياز HIV (سكوفينايفير+ ريتونافير، دارونافير+ ريتونافير، فوسامبرينايفير، فوسامبرينايفير + ريتونافير): يجب عدم تجاوز جرعة يومية مقدارها ٢٠ ملغ من الأتورفاستاتين.

• مثبطات بروتيياز HIV (نيلفينايفير)، مثبطات بروتيياز التهاب الكبد C (بوسيفيرفير): يجب عدم تجاوز جرعة يومية قدرها ٤٠ ملغ من الأتورفاستاتين.

• الأدوية الأخرى المستخدمة لتخفيض سويات الشحوم: يؤدي استخدام الأتورفاستاتين المتزامن مع الفيبيرات والنياسين بجرعات أعلى من ١ غ/يوم إلى زيادة خطر التأثيرات الجانبية العضلية الهيكلية لذلك تستخدم هذه الأدوية بحذر مع الأتورفاستاتين.

• الديجوكسين: يجب مراقبة المرضى.

• مانعات الحمل الفموية: يمكن أن تزداد قيم مساحة النورإيتيندرن والإيتينيل إستراديول تحت المنحني.

• الريفامبين: يجب استخدامه بالتزامن مع الأتورفاستاتين.

التأثيرات الجانبية:

• ألم عضلي.

• اضطراب خمائر الكبد.

• تتضمن التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً لدى المرضى المعالجين بالأتورفاستاتين:

• ألم عضلي (٠,٧٪)، إسهال (٠,٥٪)، غثيان (٠,٤٪)، ارتفاع في سويات ناقلات أمين الألبين (٠,٤٪)، ارتفاع في سويات خمائر الكبد (٠,٤٪).

• تتضمن التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً (ك ٢٪) بغض النظر عن ارتباطها بتناول الدواء والملاحظة عند المعالجين بالأتورفاستاتين: التهاب البلعوم.

الجرعة والاستعمال:

• يتراوح مجال الجرعة بين ١٠-٨٠ ملغ يومياً.

• تبلغ الجرعة البدئية المنصوح بها يومياً ١٠-٢٠ ملغ مرة واحدة يومياً.

• تبلغ الجرعة البدئية ٤٠ ملغ مرة واحدة يومياً عند الحاجة لتخفيض سويات LDL بمقدار أكبر من ٤٥٪.

• تبلغ الجرعة البدئية عند الأطفال ١٠ ملغ وتبلغ الجرعة العظمى المنصوح بها ٢٠ ملغ مرة واحدة يومياً.

• لا حاجة لتعديل الجرعة عند مرضى القصور الكلوي.

فرط الجرعة:

لا يوجد علاج نوعي لحالات فرط الجرعة، في مثل هذه الحالة يجب معالجة الأعراض التي تظهر على المريض واتخاذ الإجراءات الداعمة وفقاً للحالة، قد لا تجدي دليزة الدم نفعاً في تصفية الأتورفاستاتين لأنه يرتبط بشكل كبير بروتينات البلاسما.

شروط الحفظ والتخزين:

يحفظ في درجة حرارة الغرفة (٢٠^oم - ٢٥^oم).

التعبئة وشكل العبوة:

١٤ و ٢٨ مضغوطة مليسة بالفيلم معبأة في ظروف بليستر ضمن عبوة كرتونية.

| إن هذا الدواء |
|--|
| - الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر. |
| - اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضره. |
| - لا تقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك. |
| - لا تكرر صرف الدواء بدون وصفة طبية. |
| لا تترك الأدوية في متناول أيدي الأطفال. |

اتحاد الصيدالة العرب

مجلس وزراء الصحة العرب

شركة دياموند فارما - ريف دمشق - سوريا