

↓ Front (English)

Avas-10/20/40/80

Atorvastatin Tablets

COMPOSITION:

Each film-coated tablet contains:

Avas 10: Atorvastatin Calcium equivalent to Atorvastatin 10 mg

Avas 20: Atorvastatin Calcium equivalent to Atorvastatin 20 mg

Avas 40: Atorvastatin Calcium equivalent to Atorvastatin 40 mg

Avas 80: Atorvastatin Calcium equivalent to Atorvastatin 80 mg

CHEMISTRY:

Atorvastatin Calcium is [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)-b,d-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4[(phenylamino)carbonyl]-IH-pyrrole-1-heptanoic acid, calcium salt (2:1) trihydrate.

PHARMACOLOGICAL CLASSIFICATION:

Drugs Modifying Serum Lipids

PHARMACOLOGY:

Atorvastatin is a selective, competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, as a result cholesterol synthesis is inhibited.

Pharmacokinetics:

Atorvastatin is rapidly absorbed after oral administration; maximum plasma levels occur within 1 or 2 hours. Although food reduces the rate and extent of absorption, LDL-C reduction is similar whether Atorvastatin is given with or without food. Atorvastatin is approximately 98% bound to plasma proteins. Atorvastatin is extensively metabolized and eliminated primarily in bile. The mean plasma elimination half-life of Atorvastatin in humans is approximately 14 hours, but the half-life of inhibitory activity for HMG-CoA reductase is 20-30 hours.

INDICATIONS AND USAGE:

Atorvastatin is indicated as an adjunct to diet to reduce elevated total-C, LDL-C, ApoB and TG levels in patients with primary hypercholesterolemia (heterozygous familial and non familial) and mixed dyslipidemia (Fredrickson Types IIa and IIb), as adjunctive therapy to diet for the treatment of patients with elevated serum triglyceride levels (Fredrickson Type IV). It is also indicated for the treatment of patients with primary dysbetalipoproteinemia (Fredrickson Type III) who do not respond adequately to diet. Atorvastatin is indicated to reduce total and LDL-C in patients with homozygous familial hypercholesterolemia as an adjunct to other lipid lowering treatments (e.g. LDL apheresis) or if such treatments are unavailable.

CONTRAINDICATIONS:

Hypersensitivity to Atorvastatin. Active liver disease or unexplained persistent elevations of serum transaminases exceeding three times the upper limit of normal.

SIDE EFFECTS / ADVERSE REACTIONS:

Atorvastatin is generally well tolerated. Adverse effects reported commonly include constipation, flatulence, dyspepsia, abdominal pain, headache, nausea, myalgia, diarrhoea, asthenia and insomnia.

PRECAUTIONS / WARNINGS:

It is recommended that liver function tests be performed prior to and at 12 weeks following initiation of therapy or elevation in dose, and periodically (e.g., semiannually) thereafter. Liver enzyme changes generally occur in the first 3 months of treatment with Atorvastatin. Atorvastatin therapy should be temporarily withheld or discontinued in any patient with an acute, serious condition suggestive of a myopathy or having a risk factor predisposing to the development of renal failure secondary to rhabdomyolysis.

USE IN PREGNANCY AND LACTATION:

Safety in pregnancy has not been established. Atorvastatin should be administered to women of child-bearing potential only when such patients are highly unlikely to conceive and have

been informed of the potential hazards. If the woman becomes pregnant while taking Atorvastatin, it should be discontinued and the patient advised again as to the potential hazards to the fetus. Because of the potential for serious adverse effects in nursing infants, either the use of HMG-CoA reductase inhibitors during breast-feeding or nursing itself should be stopped considering the importance of the drug to the mother.

DRUG INTERACTIONS: **Antacid:** When Atorvastatin and Antacid suspension were coadministered, plasma concentrations of Atorvastatin decreased approximately to 35%. **Colestipol:** Plasma concentrations of Atorvastatin decreased approximately to 25% when Cholestipol and Atorvastatin were coadministered. **Digoxin:** When multiple doses of Atorvastatin and Digoxin were coadministered, steady-state plasma Digoxin concentrations increased by approximately 20%. **Erythromycin:** In healthy individuals, plasma concentrations of Atorvastatin increased approximately to 40% with coadministration of Atorvastatin and Erythromycin. **Oral Contraceptives:** Coadministration of Atorvastatin and an oral contraceptive increased AUC values for Norethindrone and Ethinyl Estradiol by approximately 30% and 20%.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

Hypercholesterolemia (Heterozygous Familial and Nonfamilial) and Mixed Dyslipidemia (Fredrickson Types IIa and IIb): The recommended starting dose of Atorvastatin is 10 mg once daily. The dosage range is 10 to 80 mg once daily. Atorvastatin can be administered as a single dose at any time of the day, with or without food. After initiation and / or upon titration of Atorvastatin, lipid levels should be analyzed within 2 to 4 weeks and dosage adjusted accordingly. Since the goal of treatment is to lower LDL-C, LDL-C levels should be considered to initiate and assess treatment response. Only if LDL-C levels are not available, should total-C be used to monitor therapy.

Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The dosage of Atorvastatin in patients with homozygous FH is 10 to 80 mg daily.

OVERDOSAGE, SYMPTOMS AND ANTIDOTE:

There is no specific treatment available for Atorvastatin overdose. General supportive measures should be adopted as required. Liver dysfunction tests and serum CPK levels should be monitored. Due to extensive drug binding to plasma proteins, haemodialysis is not expected to significantly enhance Atorvastatin clearance.

STORAGE:

Store below 30°C. Keep out from the reach of children.

DATE OF PUBLICATION:

July 2012.

Manufactured by :

EXG-ML011-1058



MICRO LABS LIMITED

92, SIPCOT,
HOSUR - 635 126. INDIA.

Size: 170 X 240 mm

↓ Back (French)

Avas-10/20/40/80

Atorvastatine Comprimés

COMPOSITION:

Chaque comprimé pelliculé contient:

Avas 10: Atorvastatine Calcium équivalent à Atorvastatine 10 mg

Avas 20: Atorvastatine Calcium équivalent à Atorvastatine 20 mg

Avas 40: Atorvastatine Calcium équivalent à Atorvastatine 40 mg

Avas 80: Atorvastatine Calcium équivalent à Atorvastatine 80 mg

CHIMIE:

acide (3R,5R)-7-[2-(4-fluorophényl)-5-(1-méthyléthyl)-3-phényl-4-[(phénylamino)carbonyl]-1H-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoïque

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES:

hypolipédiant, hypocholestérolémiant, inhibiteur de la HMG-CoA réductase.

PHARMACOLOGIE:

l'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de la HMG-CoA réductase, l'enzyme responsable du contrôle du taux de biotransformation de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutarylcoenzyme A en mévalonate, précurseur des stéroïdes et en particulier du cholestérol.

Pharmacocinétique: Absorption: Pic plasmatique 2 à 4 heures après une prise orale. Biodisponibilité voisine 12% liée à un important effet de premier passage hépatique. La biodisponibilité est réduite par la prise d'aliments (mais sans conséquence clinique) et accrue chez les sujets âgés ou en cas d'insuffisance hépatique. Répartition Liaison aux protéines plasmatiques supérieure à 98%. Demi-Vie La demi-vie d'élimination est en moyenne de 14 heures. L'existence de métabolites actifs est à l'origine d'une demi-vie de l'inhibition de l'HMG-CoA réductase de 20 à 30 heures. Métabolisme Métabolisé par le foie en métabolites actifs, au moins en partie par le CYP 3A4. Élimination *Voie biliaire : principale voie d'élimination, après métabolisme hépatique et/ou extra-hépatique.

INDICATIONS:

Réduction des hypercholestérolémies pures (type IIa) ou mixtes (type IIb et III) en complément d'un régime adapté et assidu. Hypercholestérolémie familiale homozygote, en addition à d'autres traitements hypolipémiants (notamment LDL aphasie) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.

CONTRE-INDICATIONS:

hypersensibilité à l'un des constituants insuffisance hépatocellulaire, affection hépatique évolutive, élévation prolongée des transaminases sériques. Femme en âge de procréer, qui n'utilise pas de méthode contraceptive appropriée. Itraconazole, kétoconazole, antiprotéases. Fibrates Femme enceinte ou allaitante.

EFFETS INDESIRABLES:

Les effets indésirables sont généralement discrets et transitoires. Les effets les plus fréquents, associés à l'administration de l'atorvastatine ont été les suivants: constipation, flatulence, dyspepsie, douleurs abdominales, nausées. Également céphalées, asthénie, insomnie. Plus rarement, crampes, myalgies associées à une rhabdomyolyse, réactions d'hypersensibilité (angio-œdème, urticaire). Réactions cutanées, prurit, rash, alopecie avec impuissance. Au plan biologique, élévation de l'ASAT et/ou de l'ALAT, de la CPK.

PRECAUTIONS ET MISES EN GARDES:

Surveillance hépatique:

-Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être pratiquées avant le début du traitement, puis régulièrement après l'instauration du traitement de celui-ci, ainsi qu'en cas de signes ou de symptômes évocateurs d'une altération hépatique. La surveillance des transaminases sera plus fréquente en cas de prescription de doses plus élevées.

- En cas d'élévation des transaminases ALAT ou ASAT, une surveillance s'impose jusqu'à résolution de l'anomalie. En cas d'augmentation persistante au delà de 3 fois la limite supérieure de la normale, il est nécessaire d'interrompre le traitement.

- L'atorvastatine doit être utilisée avec prudence chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool et/ou présentant des antécédents d'affection hépatique.

Effets musculaires:

- Des épisodes de myalgies non compliquées ont été rapportés sous atorvastatine.

- Devant des signes cliniques évocateurs (douleur musculaire inexpliquée, sensibilité douloureuse ou faiblesse musculaire), un dosage de CPK d'origine musculaire sera pratiqué.

- Une atteinte musculaire doit être évoquée chez tout patient présentant des myalgies diffuses, une sensibilité musculaire douloureuse et/ou une élévation importante de CPK d'origine musculaire (taux supérieurs à 5 fois la normale); dans ces conditions, le traitement doit être interrompu.

- Le traitement par inhibiteur de l'HMG Co-A réductase devra également être interrompu ou arrêté en cas de survenue d'un facteur prédisposant à l'apparition d'une insuffisance rénale, secondaire à une rhabdomyolyse (infection aigue sévère, hypotension, intervention chirurgicale majeure,

traumatisme, perturbations métaboliques, endocriniennes, ou électrolytiques sévères, épilepsie non contrôlée). Dans le traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes, il n'existe aucune donnée chez l'enfant. En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT:

il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'atorvastatine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. La grossesse ne représente pas une indication à l'utilisation de ce produit et le traitement hypocholestérolémiant doit être interrompu. En cas de découverte fortuite d'une grossesse après prise de ce médicament, cet élément ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller l'interruption de la grossesse mais conduit à une attitude de prudence, et à une surveillance prénatale orientée. L'atorvastatine passant dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES:

- *Certaines associations sont contre-indiquées:* Itraconazole (par extrapolation à partir de la simvastatine), kétoconazole (par extrapolation à partir de l'itraconazole): risque majoré d'effets indésirables (dose dépendants) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Interrompt le traitement hypocholestérolémiant pendant la durée du traitement par l'itraconazole ou kétoconazole, ou utiliser une autre statine.

Antiprotéases: risque majoré d'effets indésirables (dose dépendants) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser une autre statine.

- *Certaines associations sont déconseillées:*

Fibrates: risque d'addition des effets indésirables (dose dépendants) à type de rhabdomyolyse.

- Certaines associations nécessitent des précautions d'emploi :

Diltiazem, vérapamil: risque majoré d'effets indésirables (dose dépendants) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Surveillance clinique et adaptation de la posologie ou utiliser une autre statine.

Erythromycine, clarithromycine: risque majoré d'effets indésirables (dose dépendants) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Surveillance clinique et adaptation de la posologie ou utiliser une autre statine.

Ciclosporine: risque majoré d'effets indésirables (dose dépendants) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Surveillance clinique et adaptation de la posologie ou utiliser une autre statine.

Anticoagulants oraux: augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et durisque hémorragique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION:

L'atorvastatine est prescrite en association avec le régime (cf Indications), en prise unique à tout moment de la journée, indépendamment des repas. La posologie initiale est de 10 mg / jour. La réponse thérapeutique s'observe en 2 semaines et est habituellement maximale après 4 semaines. Cette dose permet un contrôle satisfaisant chez la majorité des patients. Si nécessaire, l'adaptation posologique se fera à intervalles d'au moins 4 semaines, en fonction de l'évolution de la cholestérolémie. La posologie usuelle est de 10 mg/jour, dans les hypercholestérolémies modérées. Des posologies plus élevées peuvent être nécessaires dans les formes sévères, notamment dans les formes familiales homozygotes. La dose maximale recommandée est de 80 mg.

Insuffisant rénal: il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la dose (cf Pharmacocinétique).

Sujet âgé: il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la dose (cf Pharmacocinétique)

Traitement associés: l'atorvastatine peut être associée aux chélateurs des acides biliaires.

SURDOSAGE-SYMPÔMES-ANTIDOTE:

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage. La prise en charge d'un patient ayant absorbé une quantité excessive d'atorvastatine doit être, selon les besoins, symptomatique et faire appel aux mesures de support. En raison de l'importante liaison du produit aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse n'est vraisemblablement pas à même d'augmenter significativement la clairance de l'atorvastatine.

CONSERVATION:

Conservé en-dessous de 30°C. Tenir hors de la portée des enfants.

DATE DE PUBLICATION:

Juillet 2012

Fabriqué par :



MICRO LABS LIMITED
92, SIPCOT,
HOSUR - 635 126. INDIA.

EXG-ML01-1058