



פיזור פי אף אי פרמצבטיקה ישראל בע"מ
רח' שנקר 9, ת.ד. 12133
הרצליה פיתוח, ישראל 46725
טל: 972-9-9700500 פקס: 972-9-9700501

נובמבר 2020

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

חברת פיזור פי אף אי ישראל בע"מ, מבקשת להודיעכם על עדכון בעלונים לרופא ולצרכן של התכשירים:
ליפיטור 10, 20, 40 ו-80 מ"ג.
הודעה זו מפרטת את העדכונים המהווים החמרה במידע הבטיחותי בלבד, למידע מלא יש לעיין בעלונים.
העלונים לרופא ולצרכן מפורסמים במאגר התרופות שבמשרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל
הרישום:
חברת פיזור פי אף אי פרמצבטיקה ישראל בע"מ, שנקר 9, ת.ד. 12133, הרצליה פיתוח, 46725.

שם התכשיר: ליפיטור 10 מ"ג Lipitor 10 mg
ליפיטור 20 מ"ג Lipitor 20 mg
ליפיטור 40 מ"ג Lipitor 40 mg
ליפיטור 80 מ"ג Lipitor 80 mg

הרכב וחוזק:

Each film-coated tablet contains atorvastatin calcium equivalent to 10/20/40/80 mg atorvastatine.

התוויה מאושרת:

Hypercholesterolaemia

LIPITOR is indicated as an adjunct to diet for reduction of elevated total cholesterol, LDL-cholesterol, apolipoprotein B, and triglycerides and to increase HDL-cholesterol in patients with primary hypercholesterolaemia including familial hypercholesterolaemia (heterozygous variant) or combined (mixed) hyperlipidaemia (corresponding to types IIa and IIb of the Fredrickson classification) when response to diet and other nonpharmacological measures is inadequate.

LIPITOR is also indicated to reduce total-C and LDL-C in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia as an adjunct to other lipid-lowering treatments (e.g. LDL apheresis) or if such treatments are unavailable.

Pediatric Patients (10-17 years of age)

LIPITOR is indicated as an adjunct to diet to reduce total-C, LDL-C, and apo B levels in boys and postmenarchal girls, 10 to 17 years of age, with heterozygous familial hypercholesterolemia if after an adequate trial of diet therapy the following findings are present:

- LDL-C remains ≥ 190 mg/dL or
- LDL-C remains ≥ 160 mg/dL and:
 - there is a positive family history of premature cardiovascular disease or
 - two or more other CVD risk factors are present in the pediatric patient

Prevention of cardiovascular disease

Prevention of cardiovascular and/or cerebrovascular events such as MI or stroke: as an adjunct to correction of other risk factors such as hypertension in patients with three or more additional risk factors or diabetes with one additional risk factor.

In patients with clinically evident coronary heart disease, LIPITOR is indicated to:

- Reduce the risk of non-fatal myocardial infarction
- Reduce the risk of fatal and non-fatal stroke
- Reduce the risk for revascularization procedures
- Reduce the risk of hospitalization for CHF
- Reduce the risk of angina

להלן עדכוני הבטיחות בעלון לרופא (מסומנים בצהוב):

6 WARNINGS AND PRECAUTIONS

6.1 Skeletal Muscle

....

Table 2. Drug Interactions Associated with Increased Risk of Myopathy/Rhabdomyolysis

Interacting Agents	Prescribing Recommendations
Cyclosporine, tipranavir plus ritonavir, glecaprevir plus pibrentasvir, letermovir when co-administered with cyclosporine	Avoid atorvastatin
Clarithromycin, itraconazole, saquinavir plus ritonavir*, darunavir plus ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir plus ritonavir, elbasvir plus grazoprevir, letermovir	Do not exceed 20 mg atorvastatin daily
Nelfinavir	Do not exceed 40 mg atorvastatin daily
Lopinavir plus ritonavir, simeprevir, fibric acid derivatives, erythromycin, azole antifungals, lipid-modifying doses of niacin, colchicine	Use with caution and lowest dose necessary

*Use the lowest dose necessary (12.3)

....

6.2 Immune-Mediated Necrotizing Myopathy

There have been rare reports of immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM), an autoimmune myopathy, associated with statin use. IMNM is characterized by: proximal muscle weakness and elevated serum creatine kinase, which persist despite discontinuation of statin treatment; positive anti-HMG CoA reductase antibody; muscle biopsy showing necrotizing myopathy; and improvement with immunosuppressive agents. Additional neuromuscular and serologic testing may be necessary. Treatment with immunosuppressive agents may be required. Consider risk of IMNM carefully prior to initiation of a different statin. If therapy is initiated with a different statin, monitor for signs and symptoms of IMNM.

6.3 Liver Dysfunction

...

There have been rare postmarketing reports of fatal and non-fatal hepatic failure in patients taking statins, including atorvastatin. If serious liver injury with clinical symptoms and/or hyperbilirubinemia or jaundice occurs during treatment with LIPITOR, promptly interrupt therapy. If an alternate etiology is not found, do not restart LIPITOR.

...

6.4 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

7 ADVERSE REACTIONS

...

7.1 Clinical Trials Experience

...

Table 3. Clinical adverse reactions occurring in > 2% in patients treated with any dose of LIPITOR and at an incidence greater than placebo regardless of causality (% of patients).

Adverse Reaction*	Any dose N=8755	10 mg N=3908	20 mg N=188	40 mg N=604	80 mg N=4055	Placebo N=7311
....						
Urinary tract infection	5.7	6.9	6.4	8.0	4.1	5.6
....						
Insomnia	3.0	2.8	1.1	5.3	2.8	2.9
....						

* Adverse Reaction \geq 2% in any dose greater than placebo

Other adverse reactions reported in placebo-controlled studies include:

....*Digestive system:* abdominal discomfort....*Musculoskeletal system:* lupus like syndrome....*metabolic and nutritional system:* transaminases increase.... blood alkaline phosphatase increase

...

7.2 Postmarketing Experience

....

Adverse reactions associated with LIPITOR therapy reported since market introduction, that are not listed above, regardless of causality assessment, include the following: anaphylaxis, angioneurotic edema, bullous rashes (including erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis), rhabdomyolysis, myositis, fatigue, tendon rupture, fatal and non-fatal hepatic failure, dizziness, depression, peripheral neuropathy, pancreatitis and interstitial lung disease.

There have been rare reports of immune-mediated necrotizing myopathy associated with statin use [see Warnings and Precautions (5.6.1)].

There have been rare postmarketing reports of cognitive impairment (e.g., memory loss, forgetfulness, amnesia, memory impairment, confusion) associated with statin use. These cognitive issues have been reported for all statins. The reports are generally nonserious, and reversible upon statin discontinuation, with variable times to symptom onset (1 day to years) and symptom resolution (median of 3 weeks).

8 DRUG INTERACTIONS

...

8.1 Strong Inhibitors of CYP 3A4

...

Clarithromycin

Atorvastatin AUC was significantly increased with concomitant administration of LIPITOR 80 mg with clarithromycin (500 mg twice daily) compared to that of LIPITOR alone [see Clinical

Pharmacology (12.3). Therefore, in patients taking clarithromycin, caution should be used when the LIPITOR dose exceeds 20 mg [see *Dosage and Administration (2.6) and Warnings and Precautions (5.1)*].

Combination of Protease Inhibitors

Atorvastatin AUC was significantly increased with concomitant administration of LIPITOR with several combinations of protease inhibitors [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. In patients taking tipranavir plus ritonavir or glecaprevir plus pibrentasvir, concomitant use of LIPITOR should be avoided. In patients taking lopinavir plus ritonavir, or simeprevir, use the lowest necessary LIPITOR dose. In patients taking saquinavir plus ritonavir, darunavir plus ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir plus ritonavir, or elbasvir plus grazoprevir, the dose of LIPITOR should not exceed 20 mg. In patients taking nelfinavir the dose of LIPITOR should not exceed 40 mg and close clinical monitoring is recommended [see *Dosage and Administration (3) and Warnings and Precautions (6.1)*].

...

8.3 Cyclosporine

Atorvastatin is a substrate of the hepatic transporters. Atorvastatin-metabolites are substrates of the OATP1B1 transporter. Inhibitors of the OATP1B1 (e.g., cyclosporine) can increase the bioavailability of atorvastatin. Atorvastatin AUC was significantly increased with concomitant administration of LIPITOR 10 mg and cyclosporine 5.2 mg/kg/day compared to that of LIPITOR alone [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

The co-administration of LIPITOR with cyclosporine should be avoided [see *Warnings and Precautions (6.1)*].

8.4 Letemovir

Concomitant administration of atorvastatin 20 mg and letemovir 480 mg daily resulted in an increase in exposure to atorvastatin (ratio of AUC: 3.29) [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Letemovir inhibits efflux transporters P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 and hepatic transporter OATP1B1/1B3, thus it increases exposure to atorvastatin. Do not exceed 20 mg LIPITOR daily [see *Dosage and Administration (3)*].

The magnitude of CYP3A- and OATP1B1/1B3-mediated drug interactions on co-administered drugs may be different when letemovir is co-administered with cyclosporine. Use of LIPITOR is not recommended in patients taking letemovir co-administered with cyclosporine.

8.5 Glecaprevir and Pibrentasvir; Elbasvir and Grazoprevir

Concomitant administration of glecaprevir and pibrentasvir or elbasvir and grazoprevir may lead to increased plasma concentrations of atorvastatin and an increased risk of myopathy. Coadministration of glecaprevir and pibrentasvir with atorvastatin increase plasma concentrations of atorvastatin by 8.3-fold due in part to BCRP, OATP1B1/1B3, and CYP3A inhibition; therefore, coadministration of LIPITOR in patients receiving concomitant medications with products containing glecaprevir and pibrentasvir is not recommended.

Coadministration of elbasvir and grazoprevir with atorvastatin increase plasma concentrations of atorvastatin by 1.9-fold due in part to BCRP, OATP1B1/1B3, and CYP3A inhibition; therefore, the dose of LIPITOR should not exceed 20 mg daily in patients receiving concomitant medications with products containing elbasvir and grazoprevir [see *Dosage and Administration (3), Warnings and Precautions (6.1), and Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.6 Gemfibrozil

Due to an increased risk of myopathy/rhabdomyolysis when HMG-CoA reductase inhibitors are co-administered with gemfibrozil, concomitant administration of LIPITOR with gemfibrozil should be avoided [see Warnings and Precautions (6.1)].

8.7 Other Fibrates

Because it is known that the risk of myopathy during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors is increased with concurrent administration of other fibrates, LIPITOR should be administered with caution when used concomitantly with other fibrates [see Warnings and Precautions (6.1)].

....

8.13 Colchicine

Cases of myopathy, including rhabdomyolysis, have been reported with atorvastatin co-administered with colchicine, and caution should be exercised when prescribing atorvastatin with colchicine

9 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

...

9.5 Geriatric Use

Of the 39,828 patients who received LIPITOR in clinical studies, 15,813 (40%) were ≥ 65 years old and 2,800 (7%) were ≥ 75 years old. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older adults cannot be ruled out. Since advanced age (≥ 65 years) is a predisposing factor for myopathy, LIPITOR should be prescribed with caution in the elderly.

להלן עדכוני הבטיחות בעלון לצרכן (מסומנים בצהוב):

2. לפני השימוש בתרופה

....

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

....

לפני הטיפול בליפיטור ספר לרופא אם:

- הינך סובל מכאבי שרירים או מחולשה.
- הינך שותה יותר משתי כוסות אלכוהול ביום.
- הינך סובל מסוכרת.
- הינך סובל מבעיות בבלוטת המגן (התירואיד).

....

תגובות בין תרופתיות

....

- תרופות שבשילוב עם ליפיטור מעלות את ריכוזה בדם ועלולות להגביר את הסיכון להופעת כאבי שרירים: קלריתרומיצין (אנטיביוטיקה), חומצה פוסידית מעכבי פרטאזות לטיפול באיידס: טיפראנאביר, ריטונאביר, לופינאביר, סאקווינאביר, דרונאביר, פוסאמפרבאניר, נלפינאביר. מעכבי פרטאזות לטיפול בהפטיטיס C: גלספראביר, פיברנטאסביר, סימפראביר, אלבאסביר, גרזופרביר. איטרקונאזול (אנטי פטרייתי), ציקלוספורין, לטרמוביר, גמפיברוזיל, פיבראטים להורדת כולסטרול, ניאצין, קולכיציין (לשיגדון).

....

- תרופות שבשילוב עם אטורבסטטין משפיעים על פעילות הורמונים מסויימים בגוף: קטוקונאזול, ספירונולקטון וסימטידין

....

השימוש בתרופה ואלכוהול

במהלך הטיפול בתרופה אין לשתות יותר משתי כוסות אלכוהול ביום (ראה בסעיף 2 - תת סעיף " לפני הטיפול בליפיטור ספר לרופא אם: ")

4. תופעות לוואי

...

תופעות לוואי חמורות:

- השימוש בליפיטור יכול לגרום להופעת תופעות הלוואי החמורות הבאות אשר לרוב נעלמות עם הפחתת המינון או הפסקת הטיפול:
- **בעיות בשרירים**- השימוש בליפיטור יכול לגרום לבעיות חמורות בשרירים אשר עלולות לגרום לבעיות בכליות, כולל אי ספיקת כליות. הסיכוי להופעת בעיות בשרירים גדל כאשר ליפיטור נלקחת בשילוב עם תרופות אחרות (ראה סעיף "תרופות שבשילוב עם ליפיטור מעלות את ריכוזה בדם ועלולות להגביר את הסיכון להופעת כאבי שרירים").
 - **בעיות בכבד**- פנה מייד אל הרופא אם אתה מפתח סימפטומים של בעיות בכבד כגון: תחושת עייפות או חולשה, אובדן תיאבון, כאבים בבטן העליונה, צבע השתן הופך כהה יותר (צבע ענברי), הצהבת העור ולובן העיניים.

יש לפנות מיד לרופא אם:

- אתה סובל מבעיות שרירים אשר אינן נעלמות גם לאחר שהרופא הנחה אותך להפסיק ליטול את התרופה. ייתכן והרופא יפנה אותך לבדיקות נוספות בכדי לברר ממה נובעות הבעיות בשרירים.
- אתה מפתח תגובה אלרגית הגורמת להתנפחות הפנים, השפתיים, הלשון ו/או הגרון שעלולה לגרום לקשיי נשימה או בליעה יתכן ויש צורך בטיפול רפואי מיידי.
- אתה סובל מבחילות או הקאות
- צבע השתן הופך כהה או חום.
- אתה מרגיש עייף מהרגיל.
- צבע העור והאישונים הופך לצהוב.
- אתה סובל מכאבי בטן.

תופעות לוואי שכיחות: דלקת של האף והגרון, נוקשות במפרקים, שלשול, כאבים בגפיים, דלקת בדרכי השתן, קשיי עיכול, בחילות, כאבי שרירים ומפרקים, התכווצויות שרירים, דאבת (מיאלגיה, כאב ברקמת החיבור ובשרירים), נדודי שינה וכאבים בלוע ובגרון.

תופעות לוואי נוספות:

....

תופעות במערכת העיכול: אי נוחות בבטן, נפיחות, גזים, דלקת כבד (הפטיטיס), עימדון מרה (כולסטזיס, מצב בו יש חסימה של זרימת המרה בתוך הכבד ויכול לגרום ל יכולה לגרום לצהבת ונזק לכבד)

תופעות במערכת השלד והשרירים: כאבי שרירים ושלד, חולשת שרירים, כאב בצוואר, נפיחות במפרקים, - סימפטומים של מחלה דמויית זאבת (כולל פריחה, הפרעות במפרקים והשפעות על תאי דם).

שינויים בבדיקות דם – עליה ברמת טרנסאמינזות, שינויים ברמת אנזימי כבד, עליה ברמת אלקליין פוספטאז, עלייה ברמת קריאטין קינאז,

...

תופעות בעור: סירפדת (אורטיקריה)

תופעות במערכת הראיה והשמע: טשטוש ראייה, טינטון

....