

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Торвакард 10 mg филм-обложени таблети
Торвакард 20 mg филм-обложени таблети
Торвакард 40 mg филм-обложени таблети
Торвакард 80 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Торвакард 10 mg филм-обложени таблети:
Секоја филм-обложена таблета содржи 10 mg аторвастатин (како аторвастатин калциум трихидрат).
Експципиенс(и) со познат ефект:
Секоја филм-обложена таблета содржи 11.990 mg лактоза монохидрат.
За целосната листа на експципиенси, видете под точка 6.1.

Торвакард 20 mg филм-обложени таблети:
Секоја филм-обложена таблета содржи 20 mg аторвастатин (како аторвастатин калциум трихидрат).
Експципиенс(и) со познат ефект:
Секоја филм-обложена таблета содржи 23.980 mg лактоза монохидрат.
За целосната листа на експципиенси, видете под точка 6.1.

Торвакард 40 mg филм-обложени таблети:
Секоја филм-обложена таблета содржи 40 mg аторвастатин (како аторвастатин калциум трихидрат).
Експципиенс(и) со познат ефект:
Секоја филм-обложена таблета содржи 47.960 mg лактоза монохидрат.
За целосната листа на експципиенси, видете под точка 6.1.

Торвакард 80 mg филм-обложени таблети:
Секоја филм-обложена таблета содржи 80 mg аторвастатин (како аторвастатин калциум трихидрат).
Експципиенс(и) со познат ефект:
Секоја филм-обложена таблета содржи 95.920 mg лактоза монохидрат.
За целосната листа на експципиенси, видете под точка 6.1.



3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Торвакард 10 mg филм-обложени таблети: Бела до бледо бела, кружна, филм-обложена, биконвексна таблета. Дијаметарот на таблетата е приближно 6 mm.

Торвакард 20 mg филм-обложени таблети:

Жолтеникава, филм-обложена, кружна, биконвексна таблета. Дијаметарот на таблетата е приближно 8 mm.

Торвакард 40 mg филм-обложени таблети:

Портокалово-жолта до жолто-портокалова, филм-обложена, кружна, биконвексна таблета. Дијаметарот на таблетата е приближно 10 mm.

Торвакард 80 mg филм-обложени таблети:

Жолто-портокалова, филм-обложена, кружна, биконвексна таблета. Дијаметарот на таблетата е приближно 12 mm.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Хиперхолестеролемија

Торвакард е индициран како додаток на диетата за редукција на зголеменото ниво на вкупниот холестерол (тотал-С), ЛДЛ холестеролот (LDL-C), аполипопротеинот Б и триглицеридите кај возрасни, адолесценти и деца од и над 10 годишна возраст, со примарна хиперхолестеролемија, вклучително фамилијарна хиперхолестеролемија (хетерозиготна варијанта) или комбинирана (мешана) хиперлипидемија (соодветно на типовите Па и Пб од класификацијата на Фредериксон) кога со диетата и другите нефармаколошки мерки не се постигнати соодветни резултати.

Торвакард исто така е индициран за намалување на вкупниот холестерол и ЛДЛ холестеролот кај возрасни со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, како додаток кон другите третмани за намалување на маснотиите (на пр. LDL афереза) или доколку такви третмани не се расположливи.

Превенција од кардиоваскуларни заболувања

Превенцијата од кардиоваскуларни настани кај возрасните пациенти со проценет висок ризик за прв кардиоваскуларен настан (видете дел 5.1), како додаток кон корекцијата на другите фактори на ризик.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање



Пациентот, пред да почне со терапијата со Торвакард треба да биде подложен на стандардна диета за намалување на холестеролот и треба да продолжи со таа диета во текот на третманот со Торвакард.

Дозата треба да биде индивидуално определена во согласност со нивоата на LDL-C, поставената терапевтска цел и одговорот на пациентот.

Вообичаената почетна доза е 10 mg еднаш дневно. Приспособување на дозата треба да се прави на интервал од 4 или повеќе недели. Максималната дневна доза е 80 mg еднаш на ден.

Примарна хиперхолестеролемија и комбинирана (мешана) хиперлипидемија

Најголемиот дел од пациентите добро се контролирани со доза од 10 mg Торвакард еднаш дневно. Терапевтскиот одговор се забележува во рок од две недели, а максималниот терапевтски одговор се постигнува во рок од 4 недели. Постигнатиот ефект се одржува во тек на хронична терапија.

Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Третманот кај пациентите треба да се започне со Торвакард 10 mg дневно. Дозите треба да се индивидуализираат и да се прилагодуваат на секои 4 недели до 40 mg дневно. Потоа, дозата може да се зголеми до максимум 80 mg дневно или дозата од 40 mg еднаш дневно да се комбинира со супстанции кои ги врзуваат жолчните киселини.

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Расположливи се ограничени податоци (видете дел 5.1).

Дозата на аторвастатин кај пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија е 10 до 80 mg дневно (видете дел 5.1). Аторвастатин треба да се користи како додаток на други третмани за намалување на липидите кај овие пациенти (пр. ЛДЛ афереза) или доколку не постои можност ваквите третмани да се изведат.

Превенција на кардиоваскуларни заболувања Кај тестовите за примарна превенција, дозата била 10 mg / ден. Повисоки дози може да бидат потребни за да се постигнат нивоа на ЛДЛ-холестерол во согласност со тековните препораки.

Бубрежно оштетување

Не е потребно прилагодување на дозата (видете дел 4.4).

Оштетување на црниот дроб

Кај пациентите со нарушување на функцијата на црниот дроб, Торвакард треба да се употребува внимателно (видете дел 4.4 и 5.2). Торвакард е контраиндициран кај пациенти со активно заболување на црниот дроб (видете дел 4.3).

Постари лица

Ефикасноста и безбедноста од употребата при земање на препорачаната доза кај лица кои се над 70 години се слични како и кај општата популација.



Педијатриска популација

Хиперхолестеролемија

Употребата кај педијатриската популација треба да ја вршат само лекари кои имаат искуство во третирањето на хиперлипидемијата кај педијатриската популација и пациентите треба да бидат редовно евалуирани за да се процени напредокот.

За пациентите со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на возраст од 10 години па нагоре, препорачаната доза на аторвастатин е 10 mg дневно (видете го делот 5.1). Дозата може да се зголеми на 80 mg дневно, согласно одговорот и толеранцијата. Дозите треба да бидат индивидуализирани според препорачаната цел на терапијата. Треба да се прават приспособувања во интервали од 4 или повеќе седмици. Титрацијата на дозата на 80 mg дневно е поддржана од податоците на студиите за возрасни и од ограничените клинички податоци од студии за деца со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (видете ги деловите 4.8 и 5.1).

Постојат ограничени податоци во однос на безбедноста и ефективноста кај децата со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на возраст помеѓу 6 до 10 години што потекнуваат од студиите од отворен тип. Аторвастатинот не е индициран во терапија на пациентите помлади од 10 години. Тековно достапните податоци се опишани во деловите 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се препорача дозирање.

Други фармацевтски форми / јачини се посоодветни за оваа популација.

Начин на употреба

Торвакард се зема перорално. Секоја дневна доза аторвастатин се зема наеднаш и може да се земе во било кое време од денот, со или без храна.

Истовремена употреба со други лекови

Кај пациентите кои истовремено со аторвастатин ги земаат антивиралните агенси против хепатитис Ц елбасвир/гразопревир или летермовир за профилакса од цитомегаловирусна инфекција, дозата на аторвастатин не смее да надмине 20 mg / дневно (видете ги деловите 4.4 и 4.5).

Кај пациенти кои истовремено употребуваат лемермовир и циклоспорин, не се препорачува употреба на аторвастатин (видете ги деловите 4.4 и 4.5).

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Торвакард е контраиндициран кај пациенти:

- со хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во поглавје 6;
- со активно заболување на дробот или со необјаснето перзистентно покачување на серумските трансаминази надминувајќи ја горната нормална граница за три пати;
- за време на бременост, доене и кај жени со репродуктивен потенцијал кои не употребуваат соодветни контрацептивни мерки (видете дел 4.6);



— на терапија со антивирални агенси против хепатитис Ц
глекапревир/пибрентасвир.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Хепатално нарушување

Потребно е да се направат тестови за функцијата на црниот дроб пред започнување на третманот, како и периодично по неговото започнување. Кај пациентите кај кои ќе се појават знаци или симптоми кои сугерираат на оштетувања на црниот дроб, треба да се направат тестови за функцијата на црниот дроб. Пациентите кај кои ќе се појави зголемено ниво на серумски трансаминази, треба да бидат следени сè додека абнормалностите не се разрешат. Доколку зголемените нивоа на серумските трансаминази за 3 пати над горната граница на нормалните вредности (ГГНВ) траат подолго, се препорачува намалување на дозата или прекин на употребата на Торвакард (видете дел 4.8).

Торвакард треба да се употребува со особено внимание кај пациенти кои консумираат алкохол во значителни количини и/или имаат историја на заболување на црниот дроб.

Превенција на мозочен удар со агресивно намалување на нивоата на холестерол (SPARCL)

Пост-хок анализите на под-типовите на мозочен удар кај пациенти без коронарно срцево заболување (CHD) кои во блиско минато доживеале мозочен удар или транзитoren исхемичен напад (TIA) покажуваат зголемена инциденца на хеморагичен мозочен удар кај пациентите кои биле на аторвастатин 80 mg во споредба со оние на плацебо. Зголемен ризик е особено забележан кај пациентите со претходен хеморагичен удар или лакунарен инфаркт при правење на студиите. За пациентите со претходен хеморагичен удар или лакунарен инфаркт, односот ризик/беневит од примена на аторвастатин 80 mg е несигурен, поради што пред започнување на третманот со аторвастатин треба внимателно да се земе предвид потенцијалниот ризик за хеморагичен удар (видете дел 5.1).

Влијание врз скелетните мускули

Аторвастатин, како и другите HMG-CoA редуктаза инхибитори, во ретки случаи може да влијае врз скелетните мускули и да доведе до појава на мијалгија, миозитис и миопатија, кои може да прогресираат во рабдомиолиза, состојба потенцијално опасна по живот која се карактеризира со забележително покачено ниво на креатинин киназа (СК) (>10 пати ГГНВ), и миоглобинемија и миоглобинурија кои можат да доведат до откажување на бубрезите.

Постојат многу ретки извештаи за имуно некротирачка посредувана миопатија (IMNM) за време на или по терапијата со некои статини. IMNM клинички се карактеризира со перзистентна проксимална слабост во мускулите и зголемена серумска креатинин киназа, коишто остануваат и покрај прекинувањето на терапијата со статини, позитивни анти- HMG CoA редуктаза антитела и подобрување со имunosупресиви.



Пред третманот

Аторвастатин треба да се препишува со внимание кај пациенти со предиспозиции за рабдомиолиза. Пред започнување на третманот со статини неопходно е да се изврши претходно мерење на нивото на креатинин киназа во следниве ситуации:

- нарушена ренална функција;
- хипотироидизам;
- лична или семејна анамнеза за наследни мускулни заболувања;
- претходна историја за мускулна токсичност после примена на статини и фибрати;
- претходна историја за заболување на црниот дроб и / или консумирање на алкохол во значителни количини;
- кај постари лица (возраст >70 години), потребата од вакво мерење треба да биде земена предвид особено при присуство на други предиспонирачки фактори за рабдомиолиза;
- ситуации каде што може да дојде до зголемувањето на плазматските концентрации, како што се можни интеракции (видете дел 4.5) и специјални популации, вклучувајќи ги и генетските субпопулации (видете дел 5.2).

Во такви ситуации, ризикот од третманот треба да се разгледува во однос на можниот бенефит, и се препорачува клинички мониторинг.

Ако нивоата на креатинин киназа се значително покачени (>5 пати ГГНВ) во основа, третманот не треба се започнува.

Одредување на креатинин киназа

Креатинин киназата (СК) не се испитува после напорно вежбање или било кои состојби кои можат да доведат до пораст на нејзината вредност, затоа што тоа може да го отежне интерпретирањето на резултатите. Доколку вредноста на СК е значително зголемена над горната граница (>5 пати повисока од ГГНВ), испитувањето треба да се повтори по 5 до 7 дена, за да се потврдат резултатите.

Во тек на третман

- Од пациентите мора да се побара веднаш да пријават мускулна болка, грчеви или слабост, особено ако се пропратени со малаксаност или треска.
- Доколку овие симптоми се појават во тек на третманот со аторвастатин, потребно е да се одреди нивото на СК. Доколку овие вредности се значително покачени (над 5 пати од горната граница од нормалните вредности), третманот треба да се прекине.
- Доколку мускулните симптоми се тешки и пречат во секојдневното функционирање на пациентот, дури и ако вредноста на СК се зголеми $\leq 5 \times \text{ULN}$, треба да се земе предвид прекин на третманот.
- Доколку симптомите се повлечат и вредностите на СК се вратат во нормала, треба да се земе предвид повторно воведување на аторвастатин или воведување на алтернативен статин со најмала доза и постојан мониторинг.
- Аторвастатин мора да се прекине ако се појави клинички значајно покачување на нивоата на СК ($> 10 \times \text{ULN}$), или ако се дијагностицира или постои сомневање за рабдомиолиза.

Истовремена употреба со други лекови



Ризикот од рабдомиолиза се зголемува кога аторвастатин се употребува истовремено со одредени лекови кои можат да ја зголемат плазматската концентрација на аторвастатин, како што се јаките инхибитори на СУРЗА4 или транспортните протеини (на пр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делафирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол, летермовир и HIV протеаза инхибитори вклучувајќи ги ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир итн.). Ризикот од миопатија може да биде зголемен и со истовремена употреба со гемфиброзил и други деривати на фибрична киселина, антивирални агенси за лекување на хепатитис Ц (HCV) (боцепревир, талапревир, елбасвир/гразопревир, ледипасвир/софосбувир), еритромицин, ниацин или езетимиб. Доколку е можно, треба да се земат предвид алтернативна (без интеракција) терапија наместо овие лекови.

Во случаите кога истовремената употреба на овие лекови со аторвастатин е неопходна, треба внимателно да се процени ризикот и беневитот од нивната истовремена употреба. Кога пациентите употребуваат лекови кои ја зголемуваат плазматската концентрација на аторвастатин, се препорачува употреба на пониска максимална доза на аторвастатин. Во случај на јаките инхибитори на СУРЗА4, треба да се земе предвид пониска почетна доза на аторвастатин, а се препорачува и соодветен клинички мониторинг на овие пациенти (видете дел 4.5).

Аторвастатин не смее да се дава истовремено со системски формулации на фузидинска киселина или во рок од 7 дена по престанувањето на терапијата со фузидинска киселина. Кај пациентите кај коишто системската терапија со фузидинска киселина се смета за неопходна, терапијата со статини треба да се прекине се додека трае терапијата со фузидинска киселина. Постојат извештаи за рабдомиолиза (вклучително и неколку смртни случаи) кај пациентите што примале комбинација од фузидинска киселина и статини (видете го делот 4.5). Пациентот треба да побара совет од лекар веднаш штом искуси симптоми на мускулна слабост, болка или осетливост.

Со терапијата со статини може да се продолжи седум дена по последната доза на фузидинска киселина.

Во исклучителни случаи во коишто е потребна продолжена употреба на фузидинска киселина, на пр. за третирање сериозни инфекции, потребата за истовремена администрација на Торвакард и фузидинска киселина треба да се разгледува за секој случај посебно и под строг медицински надзор.

Педијатриска популација

Не се забележани значајни ефекти врз развојот и сексуалната зрелост во текот на 3-годишната студија, врз основа на целокупната зрелост и развојот, процената на Танеровиот стадиум (Tanner Stage) и мерењето на висината и тежината (видете дел 4.8).

Интерстицијално белодробно заболување

Исклучителни случаи на интерстицијално белодробно заболување се забележани при употребата на некои статини, особено при долготрајна терапија (видете дел 4.8).



Присутните симптоми може да вклучуваат диспнеа, непродуктивна кашлица и влошување на општата здравствена состојба (замор, намалена телесна тежина и треска). Во случај на сомнеж за појава на интерстицијално белодробно заболување, терапијата со статини треба да се прекине.

Дијабетес мелитус

Одредени податоци сугерираат дека статините го зголемуваат нивото на глюкоза во крвта и кај одредени пациенти, кои се со висок ризик од можен дијабетес, може да предизвикаат хипергликемија при која е потребен соодветен третман за дијабетес. Овој ризик се намалува со намалување на васкуларниот ризик со статини и затоа не треба да биде причина за укинување на третманот со статини. Пациентите со ризик (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², зголемени триглицериди, хипертензија) треба да се следат и клинички и биохемиски согласно националните препораки.

Експедиенси

Торваркард содржи лактоза. Пациенти со ретки наследни проблеми со нетолеранција на галактоза, вкупен дефицит на лактаза или глюкозо-галактозна малапсорпција не треба да го употребуваат овој лек

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Влијание на истовремената употреба на други лекови со аторвастатин Аторвастатинот се метаболизира преку цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и претставува супстрат на хепаталните транспортери, органскиот анионски транспортен полипептид 1B1 (OATP1B1) и транспортерот 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатинот претставуваат супстрати на OATP1B1. Аторвастатинот е идентификуван и како супстрат на ефлукс транспортерот, P-гликопротеин (P-gp) и на протеинот за резистентност на рак на дојка (BCRP), што може да ја ограничи интестиналната апсорпција и билијарниот клиренс на аторвастатинот (видете дел 5.2). Истовремената употреба на лекови кои се инхибитори на CYP3A4 или на транспортните протеини може да доведе до зголемени плазматски концентрации на аторвастатин и зголемен ризик од миопатија. Ризикот може исто така да биде зголемен при истовремена употреба на аторвастатин со други лекови кои имаат потенцијал да индуцираат миопатија, како што се дериватите на фибрична киселина и езетимиб (видете дел 4.3 и 4.4).

CYP3A4 инхибитори

Докажано е дека моќните CYP3A4 инхибитори предизвикуваат значително зголемување на плазматските концентрации на аторвастатин (видете Табела 1 и специфичните информации подолу). Истовремената употреба на моќните CYP3A4 инхибитори (пр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирепентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол, некои антивирални агенси што се користат во терапијата на HCV (пр. елбасвир/гразопревир) и HIV протеаза инхибитори, како ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир итн.) треба да се избегнува доколку тоа е можно. Во случаи каде истовремената употреба не може да биде избегната, треба да се земат предвид пониски почетни и максимални дози на



аторвастатин, а се препорачува и соодветен клинички мониторинг на пациентот (видете Табела 1).

Умерените СУРЗА4 инхибитори (како еритромицин, верапамил, дилтиазем и флуконазол), може да ја зголемат плазматската концентрација на аторвастатин (видете Табела 1). Забележан е зголемен ризик од миопатија при употребата на еритромицин во комбинација со статини. Не се спроведени интеракциски студии за ефектите на амиодарон или верапамил на аторвастатин. За двата лекови е познато дека ја инхибираат активноста на СУРЗА4 и истовремената употреба со аторвастатин може да резултира со зголемена изложеност на аторвастатин. Поради тоа, при истовремената употреба со умерени СУРЗА4 инхибитори треба да се земе предвид пониска максимална доза на аторвастатин и се препорачува соодветен клинички мониторинг на пациентот. Соодветен клинички мониторинг се препорачува по иницирање на третманот или по извршено прилагодување на дозата на инхибиторот.

СУРЗА4 индуктори

Истовремената употреба на аторвастатин со индуктори на цитохром Р450 3А (на пр. ефавиренз, рифампин, кантарион) може да доведе до варијабилна редукција на плазматските концентрации на аторвастатин. Поради двојниот механизам на интеракција на рифампинот (индукција на цитохром Р450 3А и инхибиција на хепаталниот „uptake“ транспортер ОАТР1В1) се препорачува симултана употреба на аторвастатин со рифампин, затоа што одложената примена на аторвастатин после употребата на рифампин е поврзана со значителна редукција на плазматските концентрации на аторвастатин. Ефектот на рифампинот врз концентрацијата на аторвастатин во хепатоцитите е сепак непознат, и доколку не може да се избегне истовремена употреба, потребно е пациентите да се мониторираат внимателно за ефикасноста.

Транспортни инхибитори

Инхибиторите на транспортните протеини можат да ја зголемат системската изложеност на аторвастатин. Циклоспорин и лETERMOBIP се инхибитори на транспортерите вклучени во диспозицијата на аторвастатин, пр. ОАТР1В1/1В3, Р-рр и ВСРР, кои доведуваат до зголемена системска изложеност на аторвастатин (видете ја Табела 1). Ефектот од инхибицијата на хепаталните „uptake“ транспортери врз изложеноста на аторвастатин во хепатоцитите не е познат. Доколку истовремената употреба не може да се избегне, се препорачува намалување на дозата и клинички мониторинг на ефикасноста (видете Табела 1). Не се препорачува употреба на аторвастатин кај пациенти кои истовремено употребуваат лETERMOBIP и циклоспорин (видете дел 4.4).

Гемфиброзил / Деривати на фибрична киселина

Употребата на фибрати како монотерапија понекогаш е поврзана со појава на мускулни проблеми, вклучително и рабдомиолиза. Ризикот од појава на овие настани може да биде зголемен при истовремена употреба на деривати на фибрична киселина со аторвастатин. Доколку истовремената употреба не може да се избегне, треба да се



примени најниската доза на аторвастатин со која се постигнуваат тераписките цели, а пациентите треба да бидат соодветно мониторирани (видете дел 4.4).

Езетимиб

Употребата на езетимиб како монотерапија е поврзана со појава на мускулни проблеми, вклучително и рабдомиолиза. Поради тоа, при истовремената употреба на аторвастатин со езетимиб се зголемува ризикот од појава на овие настани. Се препорачува соодветен клинички мониторинг на овие пациенти.

Колестипол

Плазматските концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити, при истовремена употреба на колестиполот заедно со аторвастатин биле пониски (сооднос на концентрацијата на аторвастатин: 0,74). Меѓутоа, ефектите врз липидите биле поголеми кога аторвастатин и колестипол биле коадминистрирани отколку кога се употребувани одделно.

Фузидинска киселина

Ризикот од миопатија, вклучително и рабдомиолиза, може да се зголеми со истовремена употреба на системска фузидинска киселина со статини. Механизмот на оваа интеракција (без разлика дали е фармакодинамска или фармакокинетска или и двете) и понатаму е непознат. Постојат извештаи за рабдомиолиза (вклучително и смртни случаи) кај пациентите што примале ваква комбинација.

Доколку е неопходна терапија со системска фузидинска киселина, терапијата со аторвастатин треба да се прекине додека трае терапијата со фузидинска киселина (видете го делот 4.4)

Колхицин

Иако не се направени студии за интеракцијата на аторвастатин со колхицин, регистрирани се случаи на миопатија при истовремена терапија на аторвастатин и колхицин, и треба да се обрне внимание кога се препишува аторвастатин со колхицин.

Влијание на аторвастатин врз лековите со кои истовремено се употребува

Дигоксин

Истовремената употреба на повеќекратни дози дигоксин и 10 mg аторвастатин довела до незначително зголемување на рамнотежната (steady-state) плазматска концентрација на дигоксин. Пациентите кои употребуваат дигоксин треба да бидат соодветно следени.

Орални контрацептиви

Истовремената употреба на лекот аторвастатин со орален контрацептив предизвикува зголемување на плазматските концентрации на норетиндрон и етинил естрадиол.

Варфарин

Во клиничка студија кај пациенти кои примале хронична терапија со варфарин, истовремената употреба на 80 mg аторвастатин дневно предизвикала мало намалување на протромбинското време од околу 1,7 секунди во текот на првите четири дена од



употребата, кое се вратило во нормала во текот на 15-дневната терапија со аторвастатин. Иако се забележани само исклучително ретки клинички значајни случаи на интеракција со антикоагуланти, протромбинското време треба да се одреди пред започнување со терапијата со аторвастатин кај пациентите кои се на терапија со кумарински антикоагуланти, како и периодично на почетокот на терапијата, за да се осигура дека нема значителна промена во протромбинското време. Кога ќе се воспостави стабилно протромбинско време, треба да се вршат контроли во интервали кои се препорачуваат за пациенти кои употребуваат кумарински антикоагуланти. Истата процедура треба да се повтори и доколку дозата на аторвастатин се менува или прекинува. Терапијата со аторвастатин не се поврзува со крвавења, ниту со промена на протромбинското време кај пациенти кои не примаат антикоагуланти.

Педијатриска популација

Студиите за интеракција лек-лек се спроведени само кај возрасни испитаници. Обемот на интеракција кај педијатриската популација не е познат. За педијатриската популација треба да се земат предвид претходно наведените интеракции за возрасните и предупредувањата во дел 4.4

Интеракции на лековите

Табела 1. Ефект на истовремено употребените лекови врз фармакокинетиката на аторвастатин

Истовремено употребен лек и режим на дозирање	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Сооднос на AUC ^{&}	Клинички препораки [#]
Глекапревир 400 mg еднаш дневно/ Пибрентасвир 120 mg еднаш дневно, 7 дена	10 mg еднаш дневно 7 дена	8.3	Истовремената употреба со лекови кои содржат глекапревир или пибрентасвир е контраиндицирана (види дел 4.3).
Типранавир 500 mg двапати дневно/Ритонавир 200 mg двапати дневно, 8 дена (од 14 до 21 ден)	40 mg на прв ден, 10 mg на 20-ти ден	9.4	Во случаи кога е неопходна истовремена употреба со аторвастатин, не надминувајте 10 mg аторвастатин дневно. Се препорачува клиничко следење на овие пациенти.
Телапревир 750 mg q8h, 10 дена	20 mg, единечна доза	7.9	
Циклоспорин 5.2 mg/kg/ден, стабилна доза	10 mg еднаш дневно, 28 дена	8.7	



Лопинавир 400 mg два пати дневно / Ритонавир 100 mg два пати дневно, 14 дена	20 mg еднаш дневно, 4 дена	5.9	Во случаи кога е неопходна истовремена употреба со аторвастатин, се препорачуваат помали дози на одржување на аторвастатин. Кога дозите на аторвастатин надминуваат 20 mg, се препорачува клиничко следење на овие пациенти.
Кларитромицин 500 mg двапати дневно, 9 дена	80 mg еднаш дневно, 8 дена	4.5	
Саквинавир 400 mg двапати дневно / ритонавир (300 mg двапати дневно од ден 5-7, зголемени на 400 mg двапати дневно на 8 ден), денови 4-18, 30 мин. после доза на аторвастатин	40 mg еднаш дневно, 4 дена	3.9	Во случаи кога е неопходна истовремена употреба со аторвастатин, се препорачуваат помали дози на одржување на аторвастатин. Кога дозите на аторвастатин надминуваат 40 mg, се препорачува клиничко следење на овие пациенти.
Дарунавир 300 mg два пати дневно /Ритонавир 100 mg два пати дневно, 9 дена	10 mg еднаш дневно, 4 дена	3.4	
Итраконазол 200 mg еднаш дневно 4 дена	40 mg како единечна доза	3.3	
Фосампренавир 700 mg два пати дневно/Ритонавир 100 mg двапати дневно, 14 дена	10 mg еднаш дневно, 4 дена	2.5	
Фосампренавир 1400 mg два пати дневно, 14 дена	10 mg еднаш дневно, 4 дена	2.3	
Елбасвир 50 mg еднаш дневно/ Гразопревир 200 mg еднаш дневно, 13 дена	10 mg како единечна доза	1.95	Дозата на аторвастатин не треба да надминува дневна доза од 20 mg додека истовремено се земаат и лекови што содржат елбасвир или гразопревир.



Летермовир 480 mg еднаш дневно, 10 дена	20 mg единечна доза	3.29	При истовремена употреба на лекови кои содржат летермовир, дневната доза на аторвастатин не смее да надмине 20 mg
Нелфинавир 1250 mg двапати дневно, 14 дена	10 mg еднаш дневно, 28 дена	1.74	Нема специфични препораки
Сок од грејпфрут, 240 ml еднаш дневно *	40 mg, како единечна доза	1.37	Не се препорачува истовремена употреба на големи количини на сок од грејпфрут и аторвастатин.
Дилтиазем 240 mg еднаш дневно, 28 дена	40 mg, како единечна доза	1.51	По започнување или по прилагодувањето во дозите на дилтиазем, се препорачува соодветно клиничко следење на пациентот.
Еритромицин 500 mg четирипати дневно, 7 дена	10 mg, единечна доза	1.33	Се препорачува помала максимална доза и клиничко следење на овие пациенти.
Амлодипин, 10 mg, поединечна доза	80 mg, единечна доза	1.18	Нема специфични препораки.
Циметидин 300 mg четирипати дневно, 2	10 mg еднаш дневно, 2	1.00	Нема специфични препораки.
Колестипол 10 g два пати дневно, 24 недели	40 mg еднаш дневно, 8 недели	0.74**	Нема специфични препораки.
Антацидна суспензија на магнезиум и алуминиум хидроксида, 30 ml четири пати дневно, 17 дена	10 mg еднаш дневно, 15 дена	0.66	Нема специфични препораки.



Ефавиренз 600 mg еднаш дневно, 14 дена	10 mg 3 дена	0.59	Нема специфични препораки.
Рифампин 600 mg еднаш дневно, 7 дена (истовремена употреба)	40 mg единечна доза	1.12	Ако истовремената употреба не може да се избегне тогаш се препорачуваат симултана истовремена употреба на аторвастатин со рифампин и клиничко следење.
Рифампин 600 mg еднаш дневно, 5 дена (одвоено дозирање)	40 mg единечна доза	0.20	
Гемфиброзил 600 mg двапати дневно, 7 дена	40 mg единечна доза	1.35	Се препорачува помала почетна доза и клиничко следење на овие пациенти.
Фенофибрат 160 mg, еднаш дневно, 7 дена	40 mg единечна доза	1.03	Се препорачува помала почетна доза и клиничко следење на овие пациенти.
Боцепревир 800 mg трипати дневно, 7 дена	40 mg единечна доза	2.3	Се препорачува помала почетна доза и клиничко следење на овие пациенти. Дозата на аторвастатин не смее да надминува дневна доза од 20 mg во текот на истовремената употреба со боцепревир.

& го претставува соодносот на терапиите (истовремена употреба на лекот со аторвастатин, наспроти само аторвастатин).

Видете под 4.4 и 4.5 за податоци за клиничкото значење.

*Содржи една или повеќе компоненти кои се инхибитори на СУРЗА4 и може да ја зголеми плазматската концентрација на лековите кои се метаболизираат преку СУРЗА4. Внесот на една чаша од 240 ml сок од грейпфрут исто така доведува до намалување на AUC на активните ортохидрокси метаболити за 20.4%. Големи количини сок од



грејпфрут (преку 1,2 литри дневно, во рок од 5 дена) го зголемуваат AUC на аторвастатин 2,5 пати и AUC на активните (аторвастатин и неговите метаболити) инхибитори на HMG-CoA редуктаза 1,3 пати.

** Сооднос врз основа на еден земен пример 8-16 часа по дозата.

Табела 2: Влијание на аторвастатин врз фармакокинетиката на истовремено употребуваните лекови

Аторвастатин режим дозирање	и за	Истовремено употребуван лек		
		Лек / Доза (mg)	Сооднос на AUC ^{&}	Клинички препораки
80 mg еднаш дневно, 10 дена		Дигоксин 0,25 mg еднаш дневно, 20 дена	1.15	Пациентите кои примаат дигиоксин треба соодветно да се следат.
40 mg еднаш дневно, 22 дена		Орални контрацептиви еднаш дневно, 2 месеци -норетиндрон, 1 mg -етинил естрадиол 35 µg	1.28 1.19	Нема специфични препораки.
80 mg еднаш дневно, 15 дена		* Феназон, 600 mg единечна доза	1.03	Нема специфични препораки
10 mg, единечна доза		Типранавир 500 mg двапати дневно/ритонавир 200 mg двапати дневно, 7 дена	1.08	Нема специфични препораки
10 mg еднаш дневно, 4 дена		Фосампренавир 1400 mg двапати дневно, 14 дена	0.73	Нема специфични препораки
10 mg еднаш дневно, 4 дена		Фосампренавир 700 mg двапати дневно /ритонавир 100 mg двапати дневно, 14	0.99	Нема специфични препораки

[&] Го претставува соодносот на терапиите (истовремена употреба на лекот со аторвастатин, наспроти само аторвастатин).

* Истовремената употреба на повеќекратни дози на аторвастатин и феназон покажала мало или недетектибилно влијание во клиренсот на феназон.

4.6 Плодност, бременост и доене

Жени со репродуктивен потенцијал

Жените со репродуктивен потенцијал треба да применуваат соодветни контрацептивни мерки во текот на третманот (видете дел 4.3).

Бременост



Торвакард е контраиндициран во тек на бременоста (видете дел 4.3). Безбедноста кај бремените жени не е воспоставена. Не постојат контролирани студии за употребата на аторвастатин кај бремени жени. Пријавени се ретки извештаи за конгенитални аномалии по интраутерална изложеност на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата. Студиите кај животни покажале токсичност врз репродукцијата (видете дел 5.3).

Терапијата на мајката со аторвастатин може да доведе до намалување на феталните нивоа на мевалонат, кој е прекурсор во биосинтезата на холестеролот. Атеросклерозата е хроничен процес, и прекилот на употребата на лекови за снижување на холестеролот за време на бременоста би имал мало влијание врз долгорочниот ризик кој е поврзан со примарна хиперхолестеролемија.

Од овие причини, Торвакард не треба да се употребува кај бремени жени, жени кои се обидуваат да забременат или постои сомнеж дека се бремени. Терапијата со Торвакард треба да се прекине во текот на бременоста или се додека не се потврди дека жената не е бремена (видете дел 4.3).

Доење

Непознато е дали аторвастатин или неговите метаболити се екскретираат во човечкото млеко. Кај стаорците, плазматските концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити се слични како оние во млекото (видете дел 5.3). Поради ризик од сериозни несакани дејства кај жените кои употребуваат Торвакард, тие не треба да дојат за време на терапијата (видете дел 4.3). Употребата на аторвастатин е контраиндицирана во текот на доењето (видете дел 4.3).

Фертилитет

Аторвастатинот немал влијание на плодноста на мажјаците и женките во студиите со животни (види под 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за управување со машини

Торвакард има занемарливо влијание врз способноста за управување со возила и машини.

4.8 Несакани дејства

Според податоците од плацебо контролираните клинички студии со аторвастатин во кои биле следени 16.066 пациенти (8.755 на аторвастатин и 7.311 на плацебо) на терапија која просечно траела 53 недели, забележан е прекин на терапијата поврзан со појава на несакани дејства кај 5,2% од пациентите кои примале аторвастатин, наспроти 4,0% од пациентите кои примале плацебо.

Врз основа на податоците од клиничките студии и на огромното постмаркетиншко искуство, во следната табела е презентираан профилот на несакани дејства на аторвастатин.



Проценетата фреквенција на реакции е дефинирана на следниот начин: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); многу ретки ($< 1/10,000$), непознати (не може да се процени од достапните податоци).

Инфекции и инфестации

Чести: назофарингитис

Пореметувања на крвта и лимфниот систем

Ретки: тромбоцитопенија

Пореметувања на имунолошкиот систем

Чести: алергиски реакции

Многу ретки: анафилакса

Пореметување на метаболизмот и исхраната

Чести: хипергликемија

Помалку чести: хипогликемија, зголемување на телесната тежина, анорексија

Психијатриски пореметувања

Помалку чести: кошмари, несоница

Пореметувања на нервниот систем

Чести: главоболка

Помалку чести: вртоглавица, парестезија, хипоестезија, дизгезија, амнезија

Ретки: периферна невропатија

Пореметувања на окото

Помалку чести: замаглен вид

Ретки: пореметување на видот

Пореметувања на увото и ушниот лабиринт

Помалку чести : тинитус

Многу ретки: губење на слухот

Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања

Чести: болка во гркланот и ждрелото, епистакса

Гастроинтестинални пореметувања

Чести: опстипација, флатуленција, диспепсија, наузеа, дијареа

Помалку чести: повраќање, болка во горниот и долниот дел од абдоменот, подригнување, панкреатитис

Хепатобилијарни пореметувања

Помалку чести: хепатитис

Ретки: холестаза

Многу ретки: хепатална инсуфициенција



Пореметувања на кожата и поткожното ткиво

Помалку чести: уртикарија, кожен исип, пруритус, алопеција

Ретки: ангионевротски едем, булозен дерматитис, вклучително еритема мултиформа, Steven-Johnson-ов синдром и токсична епидермална некролиза.

Пореметувања на мускулно-скелетното и сврзното ткиво

Чести: мијалгија, артралгија, болки во екстремитетите, мускулни спазми, отоци на зглобовите, болки во грбот

Помалку чести: болки во вратот, слабост на мускулите

Ретки: миопатија, миозитис, рабдомиолиза, руптура на мускулите, тендонопатија, понекогаш комплицирана со руптура.

Многу ретки: синдром што наликува на лупус.

Непознати: имуно посредувана некротирачка миопатија (видете го делот 4.4).

Пореметувања на репродуктивниот систем и на дојките

Многу ретки: гинекомастија

Општи пореметувања и состојби на местото на употреба

Помалку чести: чувство на слабост, астенија, болка во градите, периферен едем, замор, пирексија

Испитувања

Чести: абнормален тест за функцијата на црниот дроб, зголемено ниво на креатинин-киназа

Помалку чести: позитивен наод на бели крвни зрнца во урината

Како и кај другите инхибитори на HMG - COA редуктаза, се појавува зголемено ниво на серумски трансаминази кај пациентите кои примале аторвастатин. Овие промени биле обично лесни, минливи и не барале прекин на третманот. Клинички значајно зголемување на нивото на трансаминазите (од и над 3 пати поголемо од нормалните горни вредности) се појавило кај 0,8% од пациентите кои примале аторвастатин. Ова зголемување било дозно зависно и реверзибилно кај сите пациенти.

Зголемување на нивото на серумската креатинин-киназа (СК) 3 пати и повеќе од нормалните вредности се појавило кај 2,5% од пациентите на аторвастатин, слично како и кај другите инхибитори на HMG COA редуктаза во клиничките испитувања. Зголемување поголемо од 10 пати од нормалната горна вредност се јавило кај 0,4% од пациентите кои примале аторвастатин (видете дел 4.4).

Педијатриска популација

Педијатриските пациенти на возраст 10 до 17 години третирани со аторвастатин имале генерално сличен профил на несакани дејства со тие третирани со плацебо, и најчестите несакани дејства во двете групи, без разлика на причинско-последичните проценки, биле инфекции. Не се забележани клинички значајни ефекти врз растот и сексуалната зрелост во текот на 3-годишната студија, врз основа на процената на целокупната зрелост и развојот, според Танеровиот Стадиум (Tanner Stage) и мерењето



на висината и тежината. Профилот за безбедност и толеранција кај педијатриските пациенти бил сличен со познатите профили за аторвастатин кај возрасните пациенти.

Клиничката база на податоци за безбедноста содржи безбедносни податоци за 520 педијатриски пациенти кои примале аторвастатин, меѓу кои 7 пациенти биле на возраст под 6 години, 121 пациент на возраст меѓу 6 и 9 години и 392 пациенти на возраст од 10 до 17 години. Врз основа на достапните податоци, зачестеноста, типот и сериозноста на несаканите дејства кај децата се слични со тие кај возрасните.

Следните несакани дејства се забележани при терапијата со некои статини:

- Сексуална дисфункција.
- Депресија.
- Ретки случаи на интерстицијално белодробно заболување, особено при долготрајна терапија (видете дел 4.4).
- Дијабетес мелитус: Зачестеноста зависи од присуството или отсуството на ризичните фактори (гликоза во крвта на гладно ≥ 5.6 mmol/l, BMI > 30 kg/m², зголемени триглицериди, историја на хипертензија).

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Нема специфична терапија за предозирање со Торвакард. Во случај на предозирање, лекувањето на пациентот треба да биде симптоматско и по потреба се воведуваат дополнителни мерки. Потребно е да се тестира функцијата на црниот дроб и да се мониторира серумската креатинин киназа. Со оглед на високиот процент на врзување на аторвастатин со плазматските протеини, не се очекува со хемодијализа значително да се зголеми клиренсот на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: Липид модифицирачки агенси. Инхибитори на HMG-CoA редуктаза

ATC код: C10AA05.

Аторвастатин е селективен, компетитивен инхибитор на HMG-CoA редуктаза, е ензим одговорен за степенот на конверзија на 3-хидрокси3-метилглутарил-коемзимот А во мевалонат, прекурсор на стеролите, вклучително и холестеролот. Триглицеридите и



холестеролот во црниот дроб се инкорпорираат во липопротеини со многу ниска густина (VLDL) и се ослободуваат во плазмата за испорака во периферните ткива. Липопротеините со ниска густина (LDL) се формираат од липопротеините со многу ниска густина (VLDL) и се катаболизираат примарно преку рецептор со висок афинитет кон LDL (LDL рецептор).

Аторвастатин ги снижува плазматските нивоа на холестерол и липопротеините во серум, инхибирајќи ја HMG-CoA редуктазата и дополнително биосинтезата на холестерол во црниот дроб и го зголемува бројот на хепаталните LDL-рецептори на површината на клетките, што овозможува зголемено преземање и катаболизам на LDL.

Аторвастатин го намалува создавањето на LDL и бројот на LDL честичките. Аторвастатин предизвикува големо и трајно зголемување на активноста на LDL рецепторите поврзано со поволната промена на квалитетот на циркуирачките LDL честички. Аторвастатинот ефективно го намалува LDL-C кај пациентите со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, популација која вообичаено не реагира на лековите за намалување на липидите.

За аторвастатин, во студиите на одговор на доза, докажано е дека ги намалува концентрациите на вкупниот холестерол (30%-46%), на LDL-C (41%-61%), аполипопротеинот Б (34%-50%) и триглицеридите (14%-33%), додека кај HDL-C и аполипопротеинот А1 условува варијабилно зголемување. Овие резултати се конзистентни кај пациентите со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, нефамилијарните форми на хиперхолестеролемија, и мешана хиперхолестеролемија, вклучувајќи ги и пациентите со инсулин независен дијабетес мелитус.

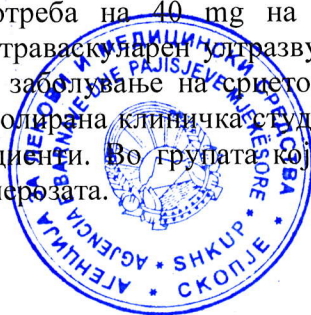
Намалувањето на вкупниот холестерол, LDL-C и аполипопротеинот Б докажано го намалува ризикот од кардиоваскуларни настани и кардиоваскуларната смртност.

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Осум-неделната мултицентрична, отворена compassionate-use студија со опција за продолжување на фазата со варијабилно траење, опфатила 335 пациенти, од кои 89 боледувале од хомозиготна перхолестеролемија. Од овие 89 пациенти, средниот процент на намалување на LDL-C изнесувал приближно 20%. Аторвастатин е употребуван во дози до 80 mg дневно.

Атеросклероза

Во студијата „Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering“— Враќање наназад на атеросклерозата со агресивно намалување на липидите (REVERSAL), ефектот на интензивно амалување на липидите со употреба на аторвастатин 80 mg и стандардниот степен со употреба на 40 mg на коронарната атеросклероза биле проценувани со помош на интраваскуларен ултразвук (IVUS), во тек на ангиографија кај пациентите со коронарно заболување на срцето. Во оваа рандомизирана, двојно-слепа, мултицентрична, контролирана клиничка студија, IVUS е правен на почетокот и после 18 месеци, кај 502 пациенти. Во групата која примала аторвастатин (n =253), немало прогресија на атеросклерозата.



Средниот процент на промена на вкупниот волумен на атером (примарен критериум на студијата) во однос на контролата бил -0,4% ($p=0,98$) во групата со аторвастатин, а +2,7% ($p=0,001$) во групата со правастатин ($p=249$). Во споредба со правастатинот, ефектите на аторвастатинот биле статистички значајни ($p=0,02$). Ефектот на интензивната терапија за намалување на липидите на кардиоваскуларните цели (пр. потреба од ревакуларизација, нефатален инфаркт на миокардот, коронарната смртност) не бил испитуван во оваа студија.

Во група која примала аторвастатин, LDL-C бил намален до средна вредност $2,04 \text{ mmol/L} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$) од контролната вредност $3,89 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 28$), додека во групата која примала правастатин, LDL-C се намалил до средна вредност од $2,85 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dl} \pm 26$) од контролната вредност $3,89 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 26$) ($p<0.0001$). Аторвастатинот, исто така, значајно го намалил вкупниот холестерол за 34,1 % (правастатинот: - 18,4%, $p<0.0001$), средните вредности на триглицеридите за 20% (правастатинот: 6,8%, $p<0.0009$) и средната вредност на аполипопротеинот Б за 39,1% (правастатинот: - 22%, $p<0.0001$). Аторвастатинот го зголемил HDL-C за 2,9% (правастатинот за 5,6%, $p=\text{NS}$). Средната вредност на намалувањето на нивото на С реактивниот протеин (CRP) е 36,4% во групата која примала аторвастатин во споредба со намалувањето од 5,2% во групата која примала правастатин ($p<0.0001$).

Резултатите од студијата се однесуваат на доза од 80 mg и поради тоа не можат да се екстраполираат на пониските дози.

Профилите на безбедност и толерантност кај двете терапевиски групи биле споредливи.

Ефектот на интензивната терапија за снижување на липидите на главните кардиоваскуларни цели не бил проучуван во оваа студија. Поради тоа не е познато во која мерка овие резултати ја отсликуваат клиничката важност на примарната и секундарната превенција на кардиоваскуларните настани.

Акутен коронарен синдром

Во MIRACL студијата испитувана е употребата на аторвастатинот 80 mg кај 3086 пациенти (аторвастатин $n=1538$, плацебо $n=1548$) со акутен коронарен синдром (инфаркт на миокардот без Q-бранови или нестабилна ангина). Лекувањето е започнато во тек на акутната фаза, веднаш по приемот во болница, и траело 16 недели. Терапијата со аторвастатин од 80 mg дневно го продолжила времето до појавата на комбинирани примарни цели на студијата, кои биле дефинирани како смрт од било кој причинител, нефатален инфаркт на миокардот, повторен срцев застој, или ангина пекторис со докажана исхемија на миокардот која бара хоспитализација, укажувајќи на намалување на ризикот за 16% ($p=0,048$). Ова се должи особено на 26%-ното намалување на рехоспитализација поради ангина пекторис со доказ за исхемија на миокардот ($p=0,018$). Останатите секундарни цели на студијата не достигнале статистички значајни вредности (просечно: плацебо 22,2%, аторвастатин 22,4%).



Безбедносниот профил на аторвастатинот во MIRACL студијата бил сличен на оној кој е опишан во 4.8.

Превенција на кардиоваскуларни заболувања

Влијанието на аторвастатинот врз фаталните и нефаталните коронарни срцеви заболувања било евалуирано преку рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана студија, "Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm" (ASCOT-LLA). Пациентите биле со хипертензија, на возраст 40-79 годишна возраст, без претходен инфаркт на миокардот или терапија за ангина пекторис и со ниво на вкупен холестерол 6,5mmol/L (251 mg/dl). Покрај тоа, сите пациенти имале барем уште три од предефинираните фактори на кардиоваскуларен ризик: машки пол, старост ≥ 55 години, пушење, дијабетес, анамнеза на коронарни заболувања на срцето кај роднини од прво колено, однос на вкупниот HDL-C > 6 , заболување на периферните артерии, хипертрофија на левата комора, претходни цереброваскуларни настани, специфични абнормалности во ЕКГ-то, протеинурија/ албуминурија. Не биле сите одбрани пациенти проценети како високо ризични за развој на прв кардиоваскуларен настан.

Пациентите се третирани со антихипертензивна терапија (или амлодипин или атенолол) и со аторвастатин 10 mg дневно (n=5,168), односно плацебо (n=5,137).

Ефектот на аторвастатинот на апсолутното и релативното намалување на ризикот бил:

Настан	Намалување на релативниот ризик (%)	Број на настани (аторвастатин во однос на плацебо)	Намалување на апсолутниот ризик ¹ (%)	p-вредност
Фатално коронарно заболување плус нефатален инфаркт на миокардот	36%	100 vs 154	1.1%	0.0005
Вкупно кардиоваскуларни настани и процедури на ревакуларизација	20%	389 vs 483	1.9%	0.0008
Вкупно коронарни настани	29%	178 vs 247	1.4%	0.0006

¹Базирано на разликата кај необработените настани кои се случиле во текот на средниот период на следење од 3,3 години.

Вкупниот mortalитет и кардиоваскуларниот mortalитет не биле значително намалени (185 наспроти 212, p=0,17 и 74 наспроти 82 настани, p=0,51). Во подгрупата во која



анализите се направени според полот (81% мажи, 19% жени), позитивниот ефект на аторвастатинот е забележан кај мажите, но не и кај жените, веројатно поради ниската фреквенција на овие настани кај женската подгрупа. Вкупниот и кардиоваскуларниот морталитет нумерички бил поголем кај женските пациенти (38 наспроти 30 и 17 наспроти 12), но ова не било статистички значајно. Постоела статистички значајна интеракција со основната терапија со антихипертензиви. Примарната крајна точка (фатално коронарно заболување на срцето плус нефатален инфаркт на миокардот) била значително редуцирана со аторвастатинот во групата пациенти кои примале алмодипин (HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), но не и во групата која примала атенолол (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Влијанието на аторвастатинот врз фаталните и нефаталните кардиоваскуларни заболувања било евалуирано преку рандомизирана, двојно слепа, мултицентрична, плацебо-контролирана студија, "Collaborative Atorvastatin Diabetes Study" (CARDS), кај пациенти со дијабетес тип 2, на возраст од 40-75 години, без претходна историја на кардиоваскуларно заболување и со $LDL-C \leq 4.14 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) и $TG \leq 6.78 \text{ mmol/l}$ (600 mg/dl). Покрај тоа, сите пациенти имале барем уште еден од следните фактори на ризик: хипертензија, активно пушење, ретинопатија, микроалбуминурија или макроалбуминурија.

Во оваа студија пациентите биле третирани или со аторвастатин 10 mg дневно ($n=1428$) или со плацебо ($n=1410$), а просечната должина на следењето била 3,9 години.

Намалувањето на апсолутниот и релативниот ризик во текот на терапијата со аторвастатин било:

Настан	Намалување на релативниот ризик (%)	Број на настани (аторвастатин наспроти плацебо)	Намалување на апсолутниот ризик ¹ (%)	p-вредност
Главни кардиоваскуларни настани: фатален и нефатален AMI, тивок MI, смрт од акутно коронарно срцево заболување, нестабилна ангина, CABG, PTCA, реваскуларизација, мозочен удар	37%	83 vs. 127	3.2%	0.0010
MI (фатален и нефатален AMI, тивок MI)	42%	38 vs. 64	1.9%	0.0070
Мозочен удар и нефатален	48%	21 vs. 39	1.3%	0.0163

¹Базирано на разликата кај необработените настани кои се случиле во текот на средниот период на следење од 3,9 години



AMI -акутен инфаркт на миокардот; CABG-коронарен артериски бајпас графт; MI-миокардијален инфаркт; PTCA-перкутана транслуминална коронарна ангиопластија.

Нема докази дека на терапевтскиот ефект кај пациентот влијаат полот, староста или контролните нивоа на LDL-C. Забележан е поволен тренд кај стапката на смртност (82 случаи кај плацебо групата наспроти 61 случај кај аторвастатин групата $p=0,0592$).

Повторливи мозочни удари

Во студија за превенција на мозочни удари со агресивно намалување на нивото на холестеролот (SPARCL), испитуван е ефектот на 80 mg аторвастатин дневно или на плацебо кај 4731 пациенти кои во последните 6 месеци имале мозочен удар или минлив исхемичен напад и без историја од коронарни срцеви заболувања. Пациентите, 60% од машки пол, на возраст од 21 до 92 години (средна возраст 63 години), имале просечна основна вредност на LDL 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Во текот на терапијата со аторвастатин, средната вредност на LDL-C изнесувала 73 mg/dL (1,9 mmol/L), а во текот на терапијата со плацебо 129 mg/dL (3,3 mmol/L). Медијаната на следење изнесувала 4,9 години.

Аторвастатинот во доза од 80 mg го намалува ризикот на примарната крајна точка на фатални и нефатални удари за 15% (HR 0.85; 95% CI, 0.72-1.00; $p=0.05$ или 0.84; 95% CI, 0.71-0.99; $p=0.03$ по прилагодувањето на почетните фактори), во споредба со плацебо. Стапката на смртност од сите причини била 9,1% (216/2365) во групата со аторвастатин, додека кај групата со плацебо била 8,9% (211/2366).

Во post-hoc анализата, 80 mg аторвастатин ја намалува инциденцата на исхемичните удари (218/2365, 9.2% во однос на 274/2366, 11,6%, $p=0.01$) и ја зголемува инциденцата од хеморагичен удар (55/2365, 2,3% во однос на 33/2366, 1,4%, $p=0,02$) во споредба на плацебо.

- Ризикот од хеморагичен удар бил поголем кај пациентите кои се вклучиле во студијата со прележан хеморагичен мозочен удар (7/45 за аторвастатин, во однос на 2/48 за плацебо; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), а ризикот од случување на исхемичен удар бил ист помеѓу групите (3/45 кај аторвастатин, 2/48 кај плацебо HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).

- Ризикот од хеморагичен удар бил поголем кај пациентите кои се вклучени во студијата со прележан лакунарен инфаркт (20/708 за аторвастатин, во однос на 4/701 за плацебо HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), а ризикот од случување на исхемичен мозочен удар бил исто така помал кај овие пациенти (79/708 аторвастатин, 102/701 кај плацебо HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Можно е вкупниот ризик од појава на мозочен удар да расте кај пациентите со прележан лакунарен инфаркт кои употребуваат аторвастатин 80 mg дневно.

Вкупниот морталитет бил 15,6% (7/45) во групата на аторвастатин наспроти 10,4% (5/48) во подгрупата пациенти со веќе прележан хеморагичен удар. Вкупната стапка на смртност била 10,9% (77/708) за аторвастатин во однос на 9,1% (64/701) за плацебо во подгрупата пациенти со веќе прележан лакунарен инфаркт.



Педијатриска популација

Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија кај педијатриски пациенти на возраст од 6-17 години

Осмо-неделното отворено испитување за проценка на фармакокинетиката, фармакодинамиката и безбедноста и толерантноста на аторвастатинот спроведено е кај деца и адолесценти со генетски потврдена хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија со основна вредност на LDL-C ≥ 4 mmol/l. Вклучени биле вкупно 39 деца и адолесценти на возраст од 6 до 17 години. Групата А ја сочинувале 15 деца на возраст од 6 до 12 години во Танер фаза 1. Групата Б ја сочинувале 24 деца на возраст од 10 до 17 години во Танер фаза ≥ 2 .

Почетната доза на аторвастатин изнесувала 5 mg дневно во облик на таблета за цвакање во Групата А и 10 mg дневно во облик на таблета во Групата Б. Дуплирање на дозата на аторвастатин било дозволено доколку испитаникот не ја оствари поставената целна вредност на LDL-C of < 3.35 mmol/l во четвртата недела и доколку аторвастатинот добро се поднесува.

Средната вредност на LDL-C, вкупниот холестерол, VLDL-H и аполипопротеинот Б се намалиле до втората недела кај сите испитаници. Кај испитаниците чија доза е дуплирана, забележани се додатни намалувања на вредностите најрано по две недели, при првиот преглед по зголемувањето на дозата. Средната процентуална вредност на намалувањето на липидните параметри во проценти била слична кај двете групи, независно од тоа дали испитаниците продолжиле да ја примаат својата почетна доза или таа им е дуплирана. Во осмата недела, во просек, процентуалната промена на LDL-C и вкупниот холестерол во однос на почетната вредност, изнесувала приближно 40% и 30% соодветно на степенот на изложеност.

Во втората отворена, единечна студија биле запишани 271 машки и женски деца со HeFH на возраст од 6-15 години и примале терапија со аторвастатин најмногу три години. Услови за вклучување во студијата биле потврдена HeFH и ниво на LDL-C на основна линија ≥ 4 mmol/L (приближно 152 mg/dL). Студијата вклучувала 139 деца со прв Танеров стадиум на развој (генерално, 6-10 години). Дозирањето со аторвастатин (еднаш дневно) започнало со 5 mg (таблета за цвакање) кај децата помлади од 10 години. Децата на возраст од 10 години и постари започнале со 10 mg аторвастатин (еднаш дневно). Кај сите деца била можна титрација на повисоки дози за да се постигне целта од $< 3,35$ mmol/L LDL-C. Средната измерена доза за децата на возраст од 6 до 9 години била 19,6 mg, а средната измерена доза за децата од 10 години нагоре била 23,9 mg.

Средната (+/- SD) основна вредност на LDL-C била 6.12 (1.26) mmol/L, што е приближно 233 (48) mg/dL. Видете ја табелата 3 подолу за конечни резултати.

Податоците се доследни без ефекти од лекот на кои било од параметрите за раст и развој (т.е. висина, тежина, BMI, Танер фаза, проценка на испитувачот за целокупната



зрелост и развојот) кај педијатриските и адолесцентните испитаници со HeFH што примале терапија со аторвастатин за време на 3-годишната студија. Не е забележан ефект на лекот врз висината, тежината, BMI според возраста или полот.

<u>ТАБЕЛА 3 Ефекти на аторвастатинот врз намалувањето на масите кај машки и женски адолесценти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (mmol/L)</u>						
Временска точка	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Основна вредност	271	7.86(1.30)	6.12(1.26)	1.314(0.2663)	0.93(0.47)	1.42(0.28)**
Месец 30	206	4.95(0.77)*	3.25(0.67)	1.327(0.2796)	0.79(0.38)*	0.90(0.17)*
Месец 36/ЕТ	240	5.12(0.86)	3.45(0.81)	1.308(0.2739)	0.78(0.41)	0.93(0.20)***

TC= вкупен холестерол; LDL-C = холестерол липопротеин со ниска густина-С; HDL-C = холестерол липопротеин со висока густина-С; TG = триглицериди; Apo B = аполипопротеин Б; „Месец 36/ЕТ“ вклучува конечни податоци од посетите за испитаниците коишто завршиле со учеството пред закажаната временска точка од 36 месеци, како и целокупните податоци од 36 месеци за испитаниците што го завршиле 36-месечното учество; **= Месец 30 N за овој параметар е 207; ***= Основната линија N за овој параметар е 270; ****= Месец 36/ЕТ N за овој параметар е 243; “#”=g/L за Apo B.

Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија кај педијатриски пациенти на возраст од 10 до 17 години

Во двојно-слепа, плацебо контролирана студија, следена во отворена фаза, 187 момчиња и постменструални девојчиња, на возраст од 10 до 17 години (средна вредност 14,1 година), со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (ФХ) или тешка хиперхолестеролемија рандомизирани се во група која примала аторвастатин (n=140) и група која примала плацебо (n=47) во текот на 26 недели, а потоа сите примале аторвастатин во тек на 26 недели. Дозата на аторвастатинот изнесувала 10 mg (еднаш дневно) во текот на првите 4 недели, а потоа е зголемена до 20 mg доколку нивото на LDL-C бил >3,36 mmol/L. Аторвастатинот значително ги намалил нивоата на вкупниот холестерол, LDL-C, триглицеридите и аполипопротеинот Б во плазмата во тек на 26 неделната двојно-слепа фаза. Средната вредност на LDL-C која е постигната изнесувала 3,38 mmol/L (опсег: 1,81-6,26 mmol/L) во групата која примала аторвастатин, во споредба со 5,91 mmol/L (опсег: 3,93-9,96 mmol/L), кај групата која примала плацебо во тек на 26 неделната двојно-слепа фаза.

Дополнителна педијатриска студија на аторвастатинот во однос на холестиполот кај пациенти со хиперхолестеролемија, на возраст од 10 до 18 години, покажала дека



аторвастатинот (N=25) во 26-тата недела довел до значително намалување на вредностите на LDL-C ($p < 0,05$) во споредба со холестиполот (N=31).

Студија со внимателна употреба кај пациенти со тешка хиперхолестеролемија (вклучително и хомозиготна хиперхолестеролемија) спроведена е на 46 педијатриски пациенти третирани со аторвастатин титриран во однос на одговорот (некои испитаници примиле 80 mg аторвастатин) дневно. Испитувањето траело 3 години: LDL бил намален за 36%.

Не е утврдена долгорочната ефикасност на терапијата со аторвастатин во детството во поглед на намалувањето на морбидитетот и морталитетот во периодот на зрелост.

Европската медицинска агенција ја укинала обврската за доставување на резултатите од испитувањата на аторвастатинот кај деца на возраст од 0 до под 6 години во терапијата на хетерозиготна хиперхолестеролемија, како и кај деца на возраст од 0 до под 18 во терапијата на хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, комбинирана (мешана) хиперхолестеролемија, примарна хиперхолестеролемија и во превенцијата на кардиоваскуларни настани (видете дел 4.2 за информации за педијатриската употреба).

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорбција

Аторвастатинот се ресорбира брзо по оралната администрација; максималната плазмена концентрација (C_{max}) се постигнува по 1-2 часа. Степенот на апсорбција се зголемува пропорционално со дозата. По орална употребата, аторвастатин филм-обложените таблети се 95%-99% биорасположливи, во споредба со оралната суспензија. Апсолутната биорасположливост е приближно 12%, а системската расположливост на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приближно 30%. Малата системска расположливост се припишува на пред-системскиот клиренс во мукозата на гастроинтестиналниот тракт и/или метаболизмот на прв премин во црниот дроб.

Дистрибуција

Средниот волумен за дистрибуција на аторвастатинот е околу 381 литар, Аторвастатинот е $\geq 98\%$ врзан за плазмените протеини.

Биотрансформација

Аторвастатинот се метаболизира преку цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани деривати и различни продукти на бета-оксидацијата. Покрај овие патишта, овие производи понатаму се метаболизираат преку глюкоронидација. *In vitro* инхибицијата на HMG-CoA редуктазата на орто- и парахидроксилираните метаболити е еквивалентна на таа од аторвастатинот. Приближно 70% од циркулирачката инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата се припишува на активните метаболити.

Елиминација

Аторвастатинот се елиминира примарно преку жолчката по хепаталниот и/или екстрахепаталниот метаболизам. Меѓутоа, изгледа дека аторвастатинот не подлежи значително на ентерохепаталната рециркулација. Средното полувреме на елиминација на



аторвастатинот кај човекот е околу 14 часа, но полувремето на инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата е 20 до 30 часа поради придонесот на активните метаболити.

Аторвастатинот претставува супстрат на хепаталните транспортери, транспортниот полипептид на органски анијони 1B1 (OATP1B1) и транспортерот 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатинот претставуваат супстрати на OATP1B1. Аторвастатинот е идентификуван и како супстрат на ефлуксните транспортери протеинот 1 за резистентност на повеќе лекови (MDR1) отпорен на повеќе лекови и протеинот за резистентност при рак на дојка (BCRP), што може да ја ограничи интестиналната апсорпција и билијарниот клиренс на аторвастатинот.

Посебни популации

Постари пациенти

Плазматските концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити се поголеми кај здравите постари лица отколку кај младите возрасни лица, додека ефектите врз липидите биле слични со оние кај помладите популации на пациенти.

Педијатриска популација

Во отворено осум-неделно испитување, педијатриски пациенти со Танер фаза 1 (N=15) и Танер фаза ≥ 2 по (N=24) (возраст од 6 до 17 години), со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија и почетни вредности LDL-C од ≥ 4 mmol/L, третирани се со таблети за цвакање од 5 или 10 mg аторвастатин или филм таблети од 10 или 20 mg аторвастатин, еднаш дневно, соодветно. Телесната маса е единствена значителна ковариата во фармакокинетичкиот модел на популација која примала аторвастатин. Привидниот орален клиренс на аторвастатинот кај педијатриските испитаници бил сличен на оној забележан кај возрасните, по алометриското прилагодување според телесната маса. Доследно намалување на вредноста на LDL-C и вкупниот холестерол забележано е во опсегот на изложеност аторвастатинот и о-хидроксиаторвастатин.

Пол:

Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити во плазмата кај жените се разликуваат во однос на мажите (Жени: приближно 20% повисока за C_{max} и приближно 10% пониска за AUC). Овие разлики не се од значителна клиничка важност и резултираат со незначителни клинички разлики во ефектите врз липидите меѓу мажите и жените.

Бубрежно оштетување

Заболувањата на бубрезите немаат влијание на плазмената концентрацијата или на ефектите врз липидите на аторвастатинот или неговите метаболити.

Оштетување на црниот дроб

Плазмената концентрацијата на аторвастатин и неговите активни метаболити се значително зголемени (околу 16 пати C_{max} и 11 пати кај AUC) кај пациентите со хронично алкохолно заболување на црниот дроб (Child-Pugh B).

SLOC1B1 полиморфизам



Хепаталното преземање на сите инхибитори на HGM-CoA редуктаза, вклучително и аторвастатинот, го вклучува OATP1B1 транспортерот. Кај пациентите со полиморфизам SLOC1B1 постои ризик од зголемена изложеност на аторвастатин, што може да доведе до зголемен ризик од рабдомиолиза (види дел 4.4). Полиморфизамот на гените кој го кодира транспортниот протеин OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) поврзан е со 2,4 пати зголемена систематска изложеност (AUC) во однос со личностите кои ја немаат оваа генотипска варијанта (c.521TT). Кај овие пациенти, исто така, можно е генетско оштетување на хепаталното преземање на аторвастатинот. Можните последици по ефикасноста не се познати.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Аторвастатинот не покажал мутаген и кластоген потенцијал во четири *in vitro* теста, како и во 1 *in vivo* модел. Аторвастатинот не бил канцероген кај стаорци, но високите дози кај глувците (кои доведуваат од 6 до 11 пати зголемени вредности на AUC 0-24 во однос на вредностите кои се постигнуваат кај луѓе кои примиле највисока препорачана доза) довеле до појава на хепатоцелуларен аденом кај мажјаците и хепатоцелуларен карцином кај женките.

Постојат докази од експерименталните студии со животни кои покажуваат дека инхибиторите на HMGCoA редуктазата можат да влијаат врз развојот на ембрионот или фетусот. Аторвастатинот немал влијание на фертилитетот и не бил тератоген кај стаорците, зајациите и кучињата. Сепак токсичност на фетусот забележена е кај стаорците и зајациите, при употреба на дози кои биле токсични за мајката. Кај младенчињата на стаорците, забележен е одложен развој и намалено постнатално преживување при изложување на гравидните жени на високи дози на аторвастатин. Постои доказ за преминувањето на аторвастатинот низ плацентата на стаорците. Плазмените концентрации кај стаорците слични се на концентрациите во млекото. Не е познато дали аторвастатинот и неговите метаболити се екскретираат во млекото кај луѓето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

Јадро на таблетата

Калциум карбонат
Микрокристална целулоза (E 460)
Лактоза монохидрат
Ниско супституирана хидроксипропил целулоза
Повидон K12
Колоиден силициум диоксид, безводен
Магнезиум стеарат (E 572)

Облога на таблетата

Хипромелоза
Макрогол 6000
Титан-диоксид (E 171)



Талк
Железен оксид жолт (Е 172)
Лактоза монохидрат

6.2 Инкомпатибилност

Не се познати

6.3 Рок на траење

2 години

6.4 Посебни мерки на чување

Овој медицински производ не бара посебни услови за чување.

6.5 Опис и содржина на пакувањето

ОРА/АI/PVC//АI блистер

Големина на пакувањето:

10 mg: 30 филм-обложени таблети

20 mg: 30 филм-обложени таблети

40 mg: 30 филм-обложени таблети

80 mg: 30 филм-обложени таблети

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување

Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Зентива Пхарма Македонија дооел Скопје
Ул.Јордан Мијалков бр 48-1/1-2
1000 Скопје
Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Торвакард 10 mg, филм-обложени таблети: 11-3079/2
Торвакард 20 mg, филм-обложени таблети: 11-3080/2
Торвакард 40 mg, филм-обложени таблети: 11-3081/2
Торвакард 80 mg, филм-обложени таблети: 11-3082/2

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА ИЛИ ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА



25.10.2021

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март, 2023



