

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Atoris – Аторис 10 mg филм-обложени таблети
Atoris – Аторис 20 mg филм-обложени таблети
Atoris – Аторис 40 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм обложена таблета содржи 10,36 mg, 20,72 mg или 41,44 mg аторвастатин калциум, еквивалентен на 10 mg, 20 mg или 40 mg аторвастатин.

Екципиенс:

	10 mg таблети	20 mg таблети	40 mg таблети
Лактоза	54,05 mg	108,10 mg	216,20 mg

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм обложена таблета.

Таблетите од 10 mg, 20 mg и 40 mg се бели, округли и благо биконвексни.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Хиперхолестеролемија

Лекот Аторис е индициран како дополнителна терапија заедно со соодветната исхрана за намалување на покачениот вкупен холестерол (вкупен-С), LDL-холестерол (LDL-C), аполипопротеин В и триглицеридите кај возрасни, адолесценти и деца на возраст од 10 години или постари со примарна хиперхолестеролемија, вклучувајќи фамилијарна хиперхолестеролемија (хетерозиготна) или комбинирана (мешана) хиперлипидемија (која одговара на Тип Па и Пб од Fredrickson класификацијата), кога променетата исхрана и другите нефармаколошки мерки не се доволни.

Лекот Аторис исто така е индициран и за намалување на вкупниот-С и LDL-C кај возрасни со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија како дополнителна терапија на другите третмани за намалување на липидите (на пример LDL афереза) или кога таквите третмани не се достапни.

Превенција на кардиоваскуларни заболувања

Превенција на кардиоваскуларни настани кај возрасни пациенти за кои се смета дека имаат висок ризик за појава на прв кардиоваскуларен настан (погледнете во 5.1), како дополнителна мерка на корегирањето на другите ризик фактори.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање



Пред да се започне терапијата со Аторис, пациентот треба да се постави на диета за намалување на холестеролот и диетата треба да продолжи и за време на терапијата со Аторис.

Дозата треба да биде индивидуална за секој пациент поединечно во согласност со базичните LDL-C вредности, целта на терапијата и одговорот на пациентот кон терапијата.

Вообичаена почетна доза е 10 mg еднаш дневно. Прилагодување на дозата треба да се прави на интервали од 4 недели или повеќе. Максималната доза е 80 mg еднаш дневно.

Примарна хиперхолестеролемија и комбинирана (мешана) хиперлипидемија

Кај најголемиот број на пациенти, состојбата се контролира со Аторис во доза од 10 mg еднаш дневно. Терапевтскиот одговор се забележува за две недели, а максимален терапевтски одговор вообичаено се постигнува за 4 недели. Терапевтскиот одговор се одржува со хронична терапија.

Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Терапијата треба да започне со доза од 10 mg Аторис дневно. Дозата треба да биде индивидуална за секој пациент поединечно и се прилагодува на секои 4 недели до 40 mg дневно. Според тоа, или дозата може да се зголеми до максимални 80 mg дневно или да се додаде секвестрант на жолчна киселина во комбинација со 40 mg аторвастатин еднаш дневно.

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Достапни се само ограничени податоци (погледнете во 5.1).

Дозата на аторвастатин кај пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија изнесува од 10 mg до 80 mg дневно (погледнете во 5.1). Кај овие пациенти, аторвастатин треба да се употребува како дополнителна терапија на други третмани за намалување на липидите (на пример LDL афереза) или кога вакви третмани не се достапни.

Превенција на кардиоваскуларни заболувања

При испитувањата за примарна превенција дозата беше 10 mg/дневно. За да се постигнат нивоата на (LDL-) холестерол во согласност со актуелните водичи, може да бидат потребни повисоки дози.

Ренални нарушувања

Не е потребно прилагодување на дозата (погледнете во 4.4).

Хепатални нарушувања

Потребна е претпазливост при употреба на Аторис кај пациенти со хепатални нарушувања (погледнете во 4.4 и 5.2). Контраиндицирана е употребата на Аторис кај пациенти со активно хепатално заболување (погледнете во 4.3).

Употреба кај постари пациенти

Ефикасноста и безбедноста кај пациентите постари од 70 години кои ги употребуваат препорачаните дози се слични со оние забележани и кај општата популација.

Педијатриска употреба



Хиперхолестеролемија:

Педијатриската употреба треба да се спроведува само од страна на лекари кои имаат искуство во лекувањето на педијатриска хиперлипидемија и пациентите треба редовно да се следат со цел да се процени успехот од терапијата.

За пациенти со Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија кои се на возраст од 10 години и постари, препорачана почетна доза на аторвастатин е 10 mg дневно (погледнете во точка 5.1). Дозата може да се зголеми до 80 mg дневно, во зависност од одговорот и толерантноста. Дозите треба да се даваат индивидуално во зависност од препорачаните цели на терапијата. Прилагодувањето треба да се направи на интервали од 4 недели или повеќе. Титрација со дозата до 80 mg дневно е подржано со податоци од студија кај возрасни и со лимитирани клинички податоци од студии кај деца со Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (погледнете во точка 4.8 и 5.1)

Постојат лимитирани податоци во врска со безбедноста и ефикасноста кај деца со Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на возраст од 6 до 10 години кои потекнуваат од отворени студии. Аторвастатинот не е индициран за терапија на пациенти под 10 годишна возраст. Моментално достапните податоци се опишани во делот 4.8, 5.1 и 5.2 но не може да се направи препорака за дозирање.

Кај оваа популација можат да бидат посоодветни други фармацевтски форми/јачини.

Ко-администрација со други лекови

Кај пациенти кои се на антивирусна терапија за хепатитис Ц со лекови елбасвир/гразопревивр или летермовир за профилакса од инфекција со цитомегаловирус истовремено со аторвастатин, дозата на аторвастатин не смее да надмине 20 mg/на ден (погледнете во точка 4.4 и 4.5).

Не се препорачува употреба на аторвастатин кај пациенти кои се на истовремена терапија со летермовир ко-администриран со циклоспорин (погледнете во точка 4.4 и 4.5).

Начин на администрација

Аторис е наменет за перорална администрација. Дневната доза на аторвастатин се дава одеднаш, во било кое време од денот, независно од храната.

4.3 Контраиндикации

Аторис е контраиндициран кај пациенти:

- Со хиперсензитивност на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции.
- Со активно хепатално заболување или необјасниви постојани покачувања на серумските трансаминази кои три пати ја надминуваат горната нормална граница.
- За време на бременост, доење и кај жени со потенцијал да забременат кои не употребуваат соодветни контрацептивни мерки (погледнете во 4.6)
- Кои се на терапија со глекапревивр/пибрентасвир, антивирусни лекови за хепатитис Ц

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Ефекти на црниот дроб

Пред почеток на терапијата и потоа на периоди, треба да се прават тестови за испитување на функцијата на црниот дроб. Кај пациентите кај кои ќе се развијат знаци или симптоми кои укажуваат на оштетување на црниот дроб, треба да се направат тестови за испитување на



функцијата на црниот дроб. Пациентите кај кои ќе настанат покачувања на нивоата на трансaminaзите треба да се мониторираат се додека не се корегираат абнормалностите. Во случај да продолжи зголемувањето на трансaminaзите кое е 3 пати поголемо од горната нормална граница (ULN), се препорачува намалување на дозата или повлекување на Аторис од терапијата (погледнете во 4.8).

Потребна е претпазливост при употреба на Аторис кај пациенти кои консумираат големи количини на алкохол и/или имаат историја на некое заболување на црниот дроб.

Превенција на мозочен удар со агресивна редукција на нивото на холестерол (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL))

При post-hoc анализата на подтиповите на мозочен удар кај пациенти со коронарна срцева болест (CHD) кои во скоро време имале мозочен удар или транзиторна исхемична атака (TIA), беше утврдена повисока инциденца за хеморагичен удар кај пациентите кај кои била започната терапија со аторвастатин од 80 mg во споредба со плацебо. Зголемениот ризик беше особено забележан кај пациенти со претходен хеморагичен удар или лакунарен инфаркт при влез во студијата. Кај пациентите со претходен хеморагичен удар или лакунарен инфаркт, не е јасен односот помеѓу потенцијалните ризици и бенефитите од аторвастатин 80 mg и потенцијалниот ризик за појава на хеморагичен удар треба внимателно да се земе во предвид пред започнување на терапијата (погледнете во 5.1).

Ефекти на скелетната мускулатура

Аторвастатинот, како и другите HMG-CoA редуктаза инхибитори, во ретки случаи може да има влијание врз скелетната мускулатура и да предизвика мијалгија, миозитис и миопатија кои можат да прогресираат до рабдомиолиза, потенцијално живото-загрозувачко заболување кое се карактеризира со значајно покачено ниво на креатин киназа (CK > 10 пати од ULN), миоглобинемија и миоглобинурија кои можат да доведат до бубрежна слабост.

Пред терапијата

Потребна е претпазливост при препишување на аторвастатин кај пациенти со предиспонирачки фактори за рабдомиолиза. Пред започнување на терапијата со статин, потребно е да се измери нивото на креатин киназа во следните состојби:

- ренални нарушувања
- хипотироидизам
- лична или фамилијарна историја на наследни мускулни заболувања
- претходна историја на мускулна токсичност со некој статин или фибрат
- претходна историја на хепатално заболување и/или при консумирање на големи количини на алкохол
- кај постари (возраст > 70 години), треба да се земе во предвид неопходноста од ваквото мерење во согласност со присуството на други предиспонирачки фактори за рабдомиолиза
- состојби при кои може да настанат зголемувања на нивоата во плазмата, како што се интеракции (погледнете во 4.5) и посебни популации вклучувајќи генетски субпопулации (погледнете во 5.2)

Во вакви ситуации, треба да се земе во предвид ризикот од терапијата во однос на можниот бенефит и се препорачува клинички мониторинг.

Ако нивото на креатин киназа е сигнификантно покачено (> 5 пати од ULN) над базната линија, не треба да се започнува со терапија.

Мерење на вредноста на креатин киназа



Креатин киназата - не треба да се мери по напорно вежбање или при присуство на некоја друга можна причина за покачување на нивото на креатин киназа, затоа што на овој начин е отежната интерпретацијата на вредноста. Ако нивото на креатин киназа е сигнификантно покачено над базната линија (> 5 пати од ULN), треба да се направи повторно мерење за 5 до 7 дена за да се потврдат резултатите.

За време на терапијата

- Пациентите треба да се замолат на време да пријават болка, грчеви или слабост во мускулите, особено ако се проследени со малаксаност или покачена телесна температура.
- Ако се појават вакви симптоми додека пациентот е на терапија со аторвастатин, потребно е мерење на нивото на креатин киназа. Ако се потврди дека нивото е сигнификантно покачено (> 5 пати од ULN), терапијата треба да се прекине.
- Ако мускулните симптоми се сериозни и предизвикуваат секојдневна нелагодност, дури и кога нивото на креатин киназа е покачено до вредност $\leq 5 \times \text{ULN}$, треба да се земе во предвид прекин на терапијата.
- Ако симптомите се повлечат и нивото на креатин киназа се нормализира, тогаш може повторно да се започне терапија со аторвастатин или некој друг статин, во најниската доза и со внимателно следење.
- Терапијата со аторвастатин мора да се прекине во случај на клинички сигнификантно покачување на нивото на креатин киназа ($> 10 \times \text{ULN}$) или ако се дијагностицира или постои сомнеж за рабдомиолиза.

Истовремен третман со други лекови

Ризикот за појава на рабдомиолиза се зголемува кога аторвастатин се администрира истовремено со некои лекови кои можат да ја зголемат концентрацијата на аторвастатин во плазмата, како што се силните инхибитори на CYP3A4 или на транспортните протеини (на пример циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол и HIV протеаза инхибитори, летермовир и ХИВ протеаза инхибитори вклучувајќи ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир, итн.). Ризикот за појава на миопатија може да се зголеми и при истовремена употреба на гемфиброзил и други деривати на фибрична киселина, антивирусни лекови за терапија за хепатитис Ц (HCV) (на пример боцепревир, телапревир, елбасвир/гразопревир, ледипасвир/софосбувир), еритромицин, ниацин, или езетимиб. Ако е возможно, наместо овие лекови треба да се употребат други терапии кои нема да имаат интеракции.

Постојат многу ретки извештаи за некротизирачка миопатија која е имуно посредувана (IMNM), за време или после терапијата со некои статини. IMNM клинички се карактеризира со перзистентна слабост на проксималната мускулатура и покачени нивоа на креатин киназа, кои перзистираат и покрај прекилот на терапијата со статини, позитивни анти-HMG-CoA редуктаза антитела и подобрување со имunosупресивни лекови.

Во случај каде е неопходна истовремена администрација на овие лекови со аторвастатин, треба внимателно да се проценат користа и ризикот од истовремениот третман. Кога пациентите земаат лекови кои ја зголемуваат концентрацијата на аторвастатин во плазмата, се препорачува пониска максимална доза на аторвастатин. Дополнително на тоа, во случај на силни CYP3A4 инхибитори, се препорачува пониска почетна доза на аторвастатин и соодветен клинички мониторинг на овие пациенти (погледнете во 4.5).

Лекот Аторис не смее истовремено да се администрира со системски формулации на фусидична киселина или во период од 7 дена по прекилот на терапијата со фусидична

киселина. Кај пациенти каде употребата на системска фусидична киселина се смета за есенцијална, терапијата со статини треба да се прекине се додека трае терапијата со фусидична киселина. Постојат извештаи за појава на рабдомиолиза (вклучително и некои фатални случаи), кај пациенти кои биле на терапија со истовремена употреба на фусидична киселина и статини (погледнете во точка 4.5). Пациентите треба да се советуваат да побараат лекарска помош веднаш доколку доживеат било какви симптоми на мускулна слабост, болка или осетливост.

Терапијата со статини може повторно да започне седум дена по последната доза на фусидична киселина.

Во исклучителни околности, каде е потребна пролонгирана системска употреба на фусидична киселина, на пример при терапија на сериозни инфекции, потребата за истовремена администрација на лекот Аторис и фусидична киселина треба единствено да се земе во предвид, само врз индивидуална основа на секој случај поединечно, и под континуиран лекарски надзор.

Педијатриска популација

Не се забележани значајни клинички дејства врз растот и сексуалното созревање во 3 годишна студија која се базира на проценката на вкупното созревање и развој, проценето по Tanner стадиум, и мерки во однос на висината и тежината (погледнете во точка 4.8)

Интерстицијална белодробна болест

Исклучителни случаи на интерстицијална белодробна болест беа забележани при употреба на некои статини, особено при долготрајна терапија (погледнете во 4.8). Симптомите може да вклучат диспнеа, непродуктивна кашлица и влошување на општото здравје (замор, намалување на телесната тежина и зголемена телесна температура). Ако постои сомнеж дека кај пациентот се појавило интерстицијално белодробно заболување, терапијата со статин треба да се прекине.

Дијабетес мелитус

Некои докази укажуваат на тоа дека статините како класа го покачуваат нивото на шеќер во крвта и кај некои пациенти со висок ризик за развој на дијабетес може да предизвикаат такво ниво на хипергликемија при што ќе треба да се превземат соодветните формални мерки за грижа при дијабетес. Сепак, редукцијата на васкуларниот ризик со употреба на статини го надминува овој ризик и затоа не треба да биде причина за прекин на терапијата со статини. Ризичните групи на пациенти (глукоза на гладно 5.6 до 6.9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², покачени триглицериди, хипертензија) треба да бидат и клинички и биохемиски следени во согласност со националните водичи.

Мијастенија гравис

Во некои случаи, за статините е пријавено дека предизвикуваат мијастенија или ја влошуваат постоечката мијастенија гравис или мијастенија на очите (погледнете во точка 4.8). Треба да се прекине терапијата со Аторис во случај на влошување на симптомите. Пријавени се случаи на повторна појава кога истиот или друг статин е (повторно) администриран.

Екципиенси

Аторис содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни заболувања на интолеранција на галактоза, Ларр лактаза дефифиција или глукозо-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Ефекти на истовремено администрираните лекови врз аторвастатин

Аторвастатинот се метаболизира преку цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и претставува супстрат за хепаталните транспортери, органски анијон-транспортен полипептид 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) транспортер. Метаболитите на аторвастатин се субстрати на OATP1B1. Аторвастатин е исто така идентификуван како субстрат на ефлукс транспортерите P-гликопротеин (P-gp) и резистентниот протеин на карцином на дојка (BCRP), што може да ја ограничи интестиналната абсорпција и билијарниот клиренс на аторвастатин (погледнете во точка 5.2)

Истовремената администрација на лекови кои се инхибитори на CYP3A4 или на транспортните протеини може да доведе до зголемени плазма концентрации на аторвастатин и зголемен ризик за миопатија. Ризикот може исто така да се зголеми и при истовремена администрација на аторвастатин со други лекови кои имаат потенцијал да предизвикаат миопатија, како што се дериватите на фибрична киселина и езетимиб (погледнете во точка 4.3 и 4.4).

CYP3A4 инхибитори

Беше утврдено дека силните CYP3A4 инхибитори предизвикуваат значајно зголемување на концентрациите на аторвастатин (погледнете во Табела 1 и во посебните информации споменати подолу). Ако е возможно, треба да се избегнува истовремена администрација со силни CYP3A4 инхибитори (циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делапирдин, стирепентол, кетоназол, вориконазол, итраконазол, посаконазол, некои антивирусни лекови кои се употребуваат за терапија на HCV (на пример елбасвир/гразопревир) и HIV протеаза инхибитори вклучувајќи ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир итн.). Во случај кога истовремената администрација на овие лекови со аторвастатин не може да се избегне, се препорачува пониска почетна и максимална доза на аторвастатин и соодветно клиничко следење (погледнете во Табела 1).

Умерените CYP3A4 инхибитори (како еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) можат да ги зголемат плазма концентрациите на аторвастатин (погледнете во Табела 1). Беше забележан зголемен ризик за миопатија при употреба на еритромицин во комбинација со статини. Не беа спроведени студии за интеракции за проценка на влијанието на амиодарон или верапамил врз аторвастатин. Познато е дека амиодарон и верапамил ја инхибираат активноста на CYP3A4 и истовремената администрација со аторвастатин може да доведе до зголемено изложување на аторвастатин. Затоа, се препорачува пониска максимална доза на аторвастатин и соодветно клиничко следење на пациентот при истовремена употреба на CYP3A4 инхибитори. При започнување на терапијата или при прилагодување на дозата на инхибиторот, се препорачува соодветно клиничко следење.

CYP3A4 индуктори

Истовремената администрација на аторвастатин со индуктори на цитохром P450 3A (на пример, ефавиренц, рифампин, кантарион) може да доведе до варијабилни редукции на плазма концентрациите на аторвастатин. Поради механизмот на двојна интеракција на рифампин (индукција на цитохром P450 3A и инхибиција на транспортерот на превземање на хепатоцити OATP1B1), се препорачува симултана ко-администрација на аторвастатин затоа што одложената администрација на аторвастатин по администрацијата на рифампин беше поврзана со значајна редукција на концентрациите на аторвастатин во плазмата. Ефектот на рифампин врз концентрациите на аторвастатин во хепатоцитите сепак не е познат и ако не може да се избегне истовремената администрација, треба внимателно да се следи ефикасноста.

Инхибитори на транспортот

Инхибиторите на транспортните протеини можат да ја зголемат системската експозиција на аторвастатин. Циклоспорин и летермовир се инхибитори на транспортерите вклучени во диспозицијата на аторвастатин, на пример OATP1B1/1B3, P-gp, и BCRP кои доведуваат до зголемување на системската изложеност на аторвастатин (погледнете во Табела 1). Не е познат

ефектот на инхибицијата на транспортерите на хепаталното превземање врз хепатоцитите. Во случај кога истовремената администрација не може да се избегне, се препорачува намалување на дозата и клиничко следење на ефикасноста (погледнете во Табела 1).

Не се препорачува употребата на аторвастатин кај пациенти кои се на терапија со летермовир ко-администриран со циклоспорин (погледнете во точка 4.4).

Гемфиброзил/деривати на фибрична киселина

Употребата на фибрати како монотерапија понекогаш е асоцирана со настани поврзани со мускулите, вклучувајќи и рабдомиолиза. Ризикот за појава на овие настани може да се зголеми при истовремена употреба на деривати на фибрична киселина и аторвастатин. Ако не може да се избегне истовремена администрација, треба да се употребува најниската доза на аторвастатин за постигнување на терапевтската цел и пациентите треба соодветно да се следат (погледнете во 4.4).

Езетимиб

Употребата на езетимиб како монотерапија е асоцирана со појава на настани поврзани со мускулите, вклучувајќи и рабдомиолиза. Ризикот за овие настани може да се зголеми при истовремена употреба на езетимиб и аторвастатин. Се препорачува соодветно клиничко следење на овие пациенти.

Колестипол

Плазма концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити беа пониски (сооднос на концентрација на аторвастатин : 0.74) кога колестипол се коадминистрира со аторвастатин. Сепак дејствата врз липидите беа поголеми кога аторвастатин и колестипол се администрираат заедно, отколку ако секој од овие лекови се даде поединечно.

Фусидична киселина

Ризикот за појава на миопатија, вклучувајќи рабдомиолиза може да се зголеми со истовремена системска администрација на фусидична киселина и статини. Механизмот за оваа интеракција (без оглед дали е фармакодинамиска или фармакокинетичка, или и двете), сеуште не е познат. Постојат извештаи за рабдомиолиза (вклучувајќи и некои фатални случаи) кај пациенти кои се на терапија со оваа комбинација.

Доколку системска терапија со фусидична киселина е неопходна, терапијата со аторвастатин треба да се прекине се додека трае терапијата со фусидична киселина. Погледнете истотака во точка 4.4.

Колхицин

Иако не се извршени студии за интеракција на аторвастатин и колхицин, постојат пријавени случаи за појава на миопатија при ко-администрација на аторвастатин и колхицин, затоа потребна е претпазливост кога се издава аторвастатин заедно со колхицин.

Ефекти на аторвастатин врз истовремено администрираните лекови

Дигоксин

При истовремена администрација на повеќекратни дози на дигоксин и 10 mg аторвастатин, беше забележано благо зголемување на steady-state концентрациите на дигоксинот. Потребно е внимателно следење на пациентите кои земаат дигоксин.



Перорални контрацептиви

Истовремената администрација на аторвастатин со некој перорален контрацептив предизвика зголемувања на концентрациите на норетиндрон и етинил естрадиол во плазмата.

Варфарин

При една клиничка студија кај пациенти на хронична терапија со варфарин, истовремената администрација на аторвастатин 80 mg дневно со варфарин предизвика мало намалување од околу 1.7 секунди на протромбинското време за време на првите 4 дена од дозирањето кое се нормализираше во периодот од 15 дена од терапијата со аторвастатин. Иако беа забележани само многу ретки случаи на клинички сигнификатни антикоагулантни интеракции, треба да се одреди протромбинското време пред започнување на терапијата со аторвастатин кај пациенти кои земаат кумарински антикоагуланси и тоа доволно често во раната фаза од терапијата за да се осигура дека нема сигнификантна промена на протромбинското време. Откако ќе се потврди дека протромбинското време е стабилно, тогаш протромбинското време може да се следи на интервали кои се вообичаено препорачани за пациентите кои се на терапија со кумарински антикоагуланси. Ако се промени дозата на аторвастатин или се прекине терапијата, треба да се повтори истата постапка. Терапијата со аторвастатин не беше асоцирана со крварење или со промени во протромбинското време кај пациенти кои не земаат антикоагуланси.

Табела 1: Ефекти на истовремено администрираните лекови врз фармакокинетиката на аторвастатин

Истовремено администрирани лекови и дозен режим	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Сооднос на на AUC ^{&}	Клиничка препорака [#]
Глекапревир 400 mg OD/ Пибрентасвир 120 mg OD, 7 дена	10 mg OD за 7 дена	8,3	Контраиндицирана е ко-администрација со производи кои содржат глекапревир или пибрентасвир (погледнете во точка 4.3).
Типранавир 500 mg BID/ Ритонавир 200 mg BID, 8 дена (од 14 до 21 ден)	40 mg на ден 1, 10 mg на ден 20	9,4	Во случаи кога коадминистрацијата со аторвастатин е неопходна, да не се надминува дозата од 10 mg аторвастатин дневно. Кај овие пациенти се препорачува клиничко следење.
Телапревир 750 mg q8h, 10 дена	20 mg SD	7,9	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/дневно, стабилна доза	10 mg OD за 28 дена	8,7	
Лопинавир 400 mg BID/ Ритонавир 100 mg BID, 14 дена	20 mg OD за 4 дена	5,9	Во случаи кога коадминистрацијата со аторвастатин е неопходна, се препорачува пониска доза на одржување на аторвастатин. При доза на аторвастатин над 20 mg се препорачува клиничко следење на пациентите.
Кларитромицин 500 mg BID, 9 дена	80 mg OD за 8 дена	4,5	
Саквинавир 400 mg BID/	40 mg OD за	3,9	Во случаи кога

Ритонавир 300 mg BID од 5-тиот до 7-миот ден, зголемено на 400 mg BID на 8-миот ден), од 5 до 18 ден, 30 минути по дозирањето на аторвастатин	4 дена		коадминистрацијата со аторвастатин е неопходна, се препорачува пониска доза на одржување на аторвастатин. При доза на аторвастатин над 40 mg, се препорачува клиничко следење на пациентите.
Дарунавир 300 mg BID/ Ритонавир 100 mg BID, 9 дена	10 mg OD за 4 дена	3,4	
Итраконазол 200 mg OD, 4 дена	40 mg SD	3,3	
Фосампренавир 700 mg BID/ ритонавир 100 mg BID, 14 дена	10 mg OD за 4 дена	2,5	
Фосампренавир 1400 mg BID, 14 дена	10 mg OD за 4 дена	2,3	
Елбасвир 50 mg OD/ Гразопревир 200 mg OD, 13 дена	10 mg SD	1,95	Дозата на аторвастатин не треба да надмине дневна доза од 20 mg за време на ко-администрацијата со производи кои содржат елбасвир или гразопревир.
Летермовир 480 mg OD, 10 дена	20 mg SD	3,29	Дозата на аторвастатин не треба да надмине дневна доза од 20 mg за време на ко-администрацијата со производи кои содржат летермовир.
Нелфинавир 1250 mg BID, 14 дена	10 mg OD за 28 дена	1,74	Нема посебни препораки.
Сок од грејпфрут, 240 mL OD*	40 mg, SD	1,37	Не се препорачува истовремено внесување на големи количини на сок од грејпфрут и аторвастатин.
Дилтиазем 240 mg OD, 28 дена	40 mg, SD	1,51	По започнување на терапијата или по прилагодување на дозата на дилтиазем, се препорачува соодветно клиничко следење на овие пациенти.
Еритромицин 500 mg QID, 7 дена	10 mg, SD	1,33	Се препорачува пониска максимална доза и клиничко следење кај овие пациенти.
Амлодипин 10 mg, еднакратна доза	80 mg, SD	1,18	Нема посебни препораки.
Циметидин 300 mg QID, 2 недели	10 mg OD за 4 недели	1.00	Нема посебни препораки.
Колестипол 10 g BID, 28 недели	40 mg OD за 28 недели	0,74**	Нема посебни препораки.
Антацидна суспензија од магнезиум и алуминиум хидроксида, 30 mL QID, 17 дена	10 mg OD за 15 дена	0,66	Нема посебни препораки.
Ефавиренц 600 mg OD, 14	10 mg за	0,59	Нема посебни препораки.



дена	3 дена		
Рифампин 600 mg OD, 7 дена (ко-администрирани)	40 mg SD	1,12	Ако не може да се избегне коадминистрација, се препорачува симултана коадминистрација на аторивастатин со рифампин со клиничко следење.
Рифампин 600 mg OD, 5 дена (одделни дози)	40 mg SD	0,20	
Гемфиброзил 600 mg BID, 7 дена	40 mg SD	1,35	Се препорачува пониска максимална доза и клиничко следење кај овие пациенти.
Фенофибрат 160 mg OD, 7 дена	40 mg SD	1,03	Се препорачува пониска максимална доза и клиничко следење кај овие пациенти.
Боцепревир 800 mg TID, 7 дена	40 mg SD	2,3	Се препорачува пониска почетна доза и клиничко следење на овие пациенти. Дозата на аторвастатин не треба да ја надмине дневната доза од 20 mg за време на ко-администрацијата со боцепревир.

& Претставува сооднос на третмани (коадминистрација на лек со аторвастатин наспроти монотерапија со аторвастатин).

Погледнете во 4.4 и 4.5 за клиничка сигнификантност.

* Содржи една или повеќе компоненти кои го инхибираат CYP3A4 и може да ги зголемат концентрациите на лековите кои се метаболизираат преку CYP3A4 во плазмата. Земањето на една чаша од 240 ml сок од грејпфрут исто така доведе до намалување на AUC од 20,4% за активниот ортохидроксид метаболит. Големите количини на сок од грејпфрут (повеќе од 1,2 l дневно за 5 дена) го зголемија AUC на аторвастатин за 2,5 пати и AUC на активните форми (аторвастатин и метаболитите). HMG-CoA редуктаза инхибитори, 1,3 пати.

** Соодносот се базира на единечен примерок земен 8-16 часа по земање на дозата.

OD = еднаш дневно; SD = еднократна доза; BID = два пати дневно; TID = три пати дневно; QID = четири пати дневно

Табела 2: Ефект на аторвастатин врз фармакокинетиката на истовремено администрираните лекови

Аторвастатин и дозен режим	Истовремено администриран лек		
	Лек/Доза(mg)	Сооднос на AUC	Клиничка препорака
80 mg OD за 10 дена	Дигоксин 0,25 mg OD, 20 дена	1,15	Потребно е соодветно следење на пациентите кои земаат дигоксин.
40 mg OD за 22 дена	Перорален контрацептив OD, 2 месеци - норетиндрон 1 mg - етинил естрадиол 35 µg	1,28 1,19	Нема посебни препораки.

80 mg OD за 15 дена	*Феназон, 600 mg SD*	1,03	Нема посебни препораки
10 mg, SD	Типранавир 500 mg BID/ритонавир 200 mg BID, 7 дена	1,08	Нема посебни препораки
10 mg, OD за 4 дена	Фосампренавир 1400 mg BID, 14 дена	0,73	Нема посебни препораки
10 mg OD за 4 дена	Фосампренавир 700 mg BID/ритонавир 100 mg BID, 14 дена	0,99	Нема посебни препораки

* Претставува сооднос на третмани (коадминистрација на лек со аторвастатин наспроти монотерапија со аторвастатин). * Истовремената администрација на повеќекратни дози на аторвастатин и феназон покажа мало или незабележително влијание врз клиренсот на феназон.

Зголемувањето е означено како “↑”, намалувањето како “↓”

OD = еднаш дневно; SD = еднократна доза; BID = два пати дневно.

Педијатриска популација

Студиите за лек-лек интеракции беа спроведени само кај возрасни. Не е познато нивото на интеракции во педијатриската популација. Гореспоменатите интеракции за возрасни и предупредувањата во точка 4.4 треба да се земат во предвид и кај педијатриската популација.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Жени со потенцијал да забременат

Жените кои имаат можност да забременат треба да употребуваат соодветни контрацептивни мерки за време на терапијата (погледнете во 4.3).

Бременост

Контраиндицирана е употребата на Аторис за време на бременоста (погледнете во 4.3). Не е утврдена безбедноста кај бремени жени. Не се спроведени контролирани клинички испитувања со аторвастатин кај бремени жени. Беа добиени ретки извештаи за конгенитални аномалии по интраутерино изложување на HMG-CoA редуктаза инхибиторите. Студиите на животни покажаа токсичност за репродукцијата (погледнете во 5.3).

Терапијата со аторвастатин кај мајката може да го намали феталното ниво на мевалонат кој е прекурсор на биосинтезата на холестерол. Атеросклерозата е хроничен процес и прекилот на терапијата со лековите за намалување на липиди би требало да има мало влијание врз долготрајниот ризик поврзан со примарната хиперхолестеролемија.

Заради тоа, Аторис не треба да се употребува кај бремени жени, кај жени кои се обидуваат да забременат или кај оние кои се сомневаат дека се бремени. Терапијата со Аторис треба да се прекине за време на бременоста или се додека не се потврди дека жената не е бремена (погледнете во 4.3).

Доење

Не е познато дали аторвастатин или неговите метаболити се излучуваат во мајчиното млеко. Кај стаорци, концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити во плазмата се



слични со оние во млекото (погледнете во 5.3). Поради потенцијалот за појава на сериозни несакани дејства, жените кои земаат Аторис не треба да дојат (погледнете во 4.3). Контраиндицирана е употребата на аторвастатин за време на доењето (погледнете во 4.3).

Плодност

При студиите на животни, беше утврдено дека аторвастатин нема влијание врз плодноста кај мажјаците или женките (погледнете во 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Аторис има занемарливо влијание врз способноста за возење и за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Во базата на податоци за плацебо-контролираното клиничко испитување на аторвастатин во која се вклучени 16.066 (8755 третирани со аторвастатин наспроти 7311 плацебо третирани) пациенти третирани во период од 53 недели, 5,2% од пациентите на аторвастатин ја прекинаа терапијата поради несакани дејства во споредба со 4,0% од пациентите на плацебо.

Врз основа на пациентите од клиничките студии и големото пост-маркетиншко искуство, во следната табела е наведен безбедносниот профил на аторвастатин.

Честотата на несакани дејства е рангирана во согласност со следните критериуми: чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); многу ретки ($< 1/10.000$); непознати (честотата не може да се пресмета од достапните податоци)

Инфекции и инфестации

Чести: назофарингитис.

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем

Ретки: тромбоцитопенија.

Нарушувања на имуниот систем

Чести: алергиски реакции.

Многу ретки: анафилаксија.

Нарушувања на метаболизмот и на исхраната

Чести: хипергликемија.

Помалку чести: хипогликемија, зголемување на телесната тежина, анорексија.

Психијатриски нарушувања

Помалку чести: ноќни кошмари, несоница.

Нарушувања на нервниот систем

Чести: главоболка.

Помалку чести: зашеметеност, парестезија, хипоестезија, нарушен осет за вкус, амнезија.

Ретки: периферна невропатија.

Непозати: мијастенија гравис.

Нарушувања на видот

Помалку чести: заматен вид.

Ретки: нарушен вид.

Непознати: мијастенија на очите.



Нарушувања на ушите и на ушниот лавиринт

Помалку чести: тинитус.

Многу ретки: губење на слухот.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Чести: фаринголарингеална болка, епистакса.

Гастроинтестинални нарушувања

Чести: констипација, флатуленција, диспепсија, гадење, дијареа.

Помалку чести: повраќање, горна и долна абдоминална болка, подригнување, панкреатитис.

Хепатобилијарни нарушувања

Помалку чести: хепатитис.

Ретки: холестаза.

Многу ретки: хепатална слабост.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Помалку чести: уртикарија, кожен исип, пруритус, алопеција.

Ретки: ангионевротичен едем, булозен дерматитис вклучувајќи еритема мултиформе, Stevens-Johnson синдром и токсична епидермална некролиза.

Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и на сврзното ткиво

Чести: мијалгија, артралгија, екстремна болка, мускулни спазми, отекување на зглобовите, болка во грбот.

Помалку чести: болка во вратот, мускулен замор.

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

Многу ретки: синдром сличен на лупус.

Непознати: некротизирачка миопатија која е имуно посредувана (погледнете во точка 4.4).

Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите

Многу ретки: гинекомастија.

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација

Помалку чести: малаксаност, астенија, болка во градите, периферен едем, замор, пирексија.

Испитувања

Чести: абнормални вредности на тестовите за испитување на функцијата на црниот дроб, покачено ниво на креатин киназа во крвта.

Помалку чести: присуство на бели крвни клетки во урината.

Како што е случај и со другите HMG-CoA редуктаза инхибитори, кај пациентите кои земаат аторвастатин беше забележано покачување на серумските трансминази. Овие промени вообичаено се слаби, минливи и нема потреба за прекин на терапијата. Клинички значајни (> 3 пати од горната нормална граница) покачувања на серумските трансминази се појавија кај 0.8% од пациентите на аторвастатин. Овие покачувања беа дозно-зависни и реверзибилни кај сите пациенти.

При клиничките испитувања, покачено ниво на креатин киназа (СК) во серумот поголемо од 3 пати од горната нормална граница се појави кај 2.5% од пациентите на аторвастатин, слично како и другите HMG-CoA редуктаза инхибитори. Вредности над 10 пати поголеми од горниот нормален опсег се појавија кај 0.4% од пациентите третирани со аторвастатин (погледнете во 4.4).

Педијатриска популација



Педијатриски пациенти на возраст од 10 до 17 години, лекувани со аторвастатин имаа профил на несакани дејства генерално сличен со пациентите третирани со плацебо, при што најчесто несакано дејство забележано во двете групи, без оглед на проценката на причината било појава на инфекции. Не беа забележани клинички значајни дејства врз растот и сексуалното созревање во една 3 годишна студија која се базира врз вкупното созревање и развој, оценета по Танппер скала, и мерења на висината и тежината. Безбедносниот профил и профилот на толерантност кај педијатриски пациенти беа слични со познатиот безбедносен профил на аторвастатин кај возрасни пациенти.

Базата за клиничка безбедност вклучува податоци за безбедност за 520 педијатриски пациенти кои примија аторвастатин, од кои 7 пациенти беа помали од 6 години, 121 пациент беа на возраст во опсег од 6 до 9 години, и 392 пациенти беа на возраст во опсег од 10 до 17 години. Врз база на достапноста на податоците, фреквенцијата, типот и сериозноста на несаканите дејства кај деца се слични со оние кај возрасни.

Следните несакани дејства беа забележани при употреба на некои статини:

- Сексуални дисфункции
- Депресија
- Исклучителни случаи на интерстицијално белодробно заболување, особено при долготрајна терапија (погледнете во 4.4)
- Дијабетес мелитус: честотата ќе зависи од присуството или отсуството на ризик фактори (глукоза во крвта на гладно $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², покачени триглицериди, историја на хипертензија)

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање 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

Не е достапен посебен третман при предозирање со аторвастатин. Доколку дојде до предозирање, пациентот треба да се третира симптоматски и да се превземат супортивни мерки. Потребно е да се испита функцијата на црниот дроб и да се следи нивото на креатин киназа во серумот. Поради екстензивното врзување на аторвастатин со плазма протеините, не се очекува дека хемодијализата сигнификантно ќе го подобри клиренсот на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: лекови за модифицирање на липидите, HMG-CoA-редуктаза инхибитори, АТС код: C10AA05

Механизам на дејство

Аторвастатин е селективен, компетитивен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, ензим кој го контролира целокупниот тек на активноста и кој е одговорен за претворање на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А до мевалонат, прекурсор на стероли, вклучувајќи го и холестерол. Триглицеридите и холестеролот во црниот дроб се инкорпорираани во липопротеини со многу



ниска густина (VLDL) и се ослободуваат во плазмата за дистрибуирање до периферните ткива. Липопротеините со ниска густина (LDL) се формираат од VLDL и се катаболизираат примарно преку рецепторот со висок афинитет до LDL (LDL рецептор).

Фармакодинамиски дејства

Аторвастатинот ги намалува концентрациите на холестерол во плазмата и на липопротеини во серумот преку инхибирање на HMG-CoA редуктазата и последователно на тоа биосинтезата на холестеролот во црниот дроб и го зголемува бројот на хепатални LDL рецептори на клеточната површина за подобро превземање и катаболизам на LDL.

Аторвастатин го намалува создавањето на LDL и бројот на LDL честички. Аторвастатинот предизвикува силно и продолжено зголемување на активноста на LDL рецепторот и корисна промена во квалитетот на циркулирачките LDL честички. Аторвастатинот е ефикасен во намалување на LDL-C кај пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, популација која вообичаено не одговара на лековите за намалување на липиди.

Беше утврдено дека аторвастатин ги намалува концентрациите на вкупен-C (30% – 46%), на LDL-C (41% – 61%), аполипопротеин В (34% – 50%) и триглицериди (14% – 33%) истовремено предизвикувајќи варијабилни зголемувања на HDL-C и аполипопротеин А1 во студијата за дозен одговор. Овие резултати се конзистентни кај пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, нефамилијарни форми на хиперхолестеролемија и мешана хиперлипидемија, вклучувајќи и пациенти со инсулински независен дијабетес.

Беше докажано дека редукциите на вкупен-C, LDL-C, и аполипопротеин В го намалуваат ризикот за појава на кардиоваскуларни настани и кардиоваскуларен морталитет.

Клиничка ефикасност и безбедност

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

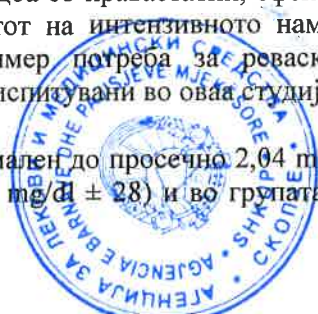
При една мултицентрична, 8 неделна, отворена експериментална студија со дополнителна продолжена фаза од варијабилна должина, беа вклучени 335 пациенти од кои 89 беа идентификувани како пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија. Од овие 89 пациенти, просечното процентуално намалување на LDL-C беше околу 20%. Аторвастатин беше администриран во доза до 80 mg/дневно.

Атеросклероза

При Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering (REVERSAL) студијата, ефектот на интензивното намалување на липиди со аторвастатин 80 mg и стандардниот степен на намалување на липиди со правастатин 40 mg врз коронарната атеросклероза беше испитан со интраваскуларен ултразвук (IVUS), за време на ангиографија кај пациенти со коронарно срцево заболување. Во оваа рандомизирана, двојно слепа, мултицентрична, контролирана клиничка студија, IVUS беше изведен на почетокот и после 18 месеци кај 502 пациенти. Во групата на аторвастатин (n=253), не беше забележана прогресија на атеросклероза.

Просечната процентуална промена, од базната линија, во вкупниот атерома волумен (примарен критериум на испитување) беше -0,4% (p=0,98) во групата на аторвастатин и +2,7% (p=0,001) во групата на правастатин (n=249). Во споредба со правастатин, ефектите од аторвастатин беа статистички сигнификантни (p=0,02). Ефектот на интензивното намалување на липиди врз кардиоваскуларните мерни точки (на пример потреба за реваскуларизација, нефатален миокарден инфаркт, коронарна смрт), не беа испитувани во оваа студија.

Во групата на аторвастатин, LDL-C беше намален до просечно $2,04 \text{ mmol/L} \pm 0,8$ (78,9 mg/dl $\pm$ 30) од базната линија $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ (150 mg/dl $\pm$ 28) и во групата на правастатин, LDL-C



беше намален до просечно $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dl} \pm 26$) од базната линија $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 26$) ($p < 0,0001$). Исто така, аторвастатин сигнификантно го намали и просечниот ТС за 34,1% (правастатин: -18,4%, $p < 0,0001$), просечното ниво на TG за 20% (правастатин: -6,8%, $p < 0,0009$) и аполипопротеин В за 39,1% (правастатин: -22,0%, $p < 0,0001$). Аторвастатин го зголеми просечниот HDL-C за 2,9% (правастатин: +5,6%, $p = \text{NS}$). Се појави 36,4% редукција на CRP во групата на аторвастатин во споредба со 5,2% во групата на правастатин ($p < 0,0001$).

Резултатите од студијата беа постигнати со доза од 80 mg. Според тоа, тие не можат да се однесуваат на пониските јачини.

Безбедноста и толерабилноста во двете терапевтски групи беа компарабилни.

Во оваа студија не беше испитуван ефектот на интензивната терапија за намалување на липиди врз големите кардиоваскуларни крајни точки. Според тоа, не е познато клиничкото значење на овие резултати во однос на примарната и секундарната превенција на кардиоваскуларни настани.

Акутен коронарен синдром

При MIRACL студијата, беше испитуван аторвастатин 80 mg кај 3,086 пациенти (аторвастатин $n=1,538$; плацебо $n=1,548$) со акутен коронарен синдром (миокарден инфаркт без Q-бран или нестабилна ангина). Третманот беше започнат за време на акутната фаза по приемот во болница и траеше 16 недели. Терапијата со аторвастатин 80 mg/дневно го зголеми времето за појава на комбинираната примарна мерна точка, дефинирана како смрт од било која причина, нефатален миокарден инфаркт, реанимиран кардијален арест или ангина пекторис со докази за миокардна исхемија при која е потребна хоспитализација, што укажува на намалување на ризикот за 16% ($p=0,048$). Ова е претежно поради 26% редукција на рехоспитализацијата за ангина пекторис со доказ за миокардна исхемија ($p=0,018$). Другите секундарни мерни точки сами по себе не достигнаа статистичка сигнификантност (вкупно: плацебо: 22,2%, аторвастатин: 22,4%).

Безбедносниот профил на аторвастатин во MIRACL студијата беше конзистентен со она што е опишано во 4.8.

Превенција на кардиоваскуларни заболувања

Ефектот на аторвастатин врз фаталните и нефатални коронарни срцеви заболувања беше испитуван при една рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) студијата. Пациентите беа хипертензивни, на возраст од 40 до 79 години, без претходен миокарден инфаркт или терапија за ангина и со ниво на TC $\leq 6,5 \text{ mmol/l}$ (251 mg/dl). Сите пациенти имаа најмалку 3 од претходно дефинираните кардиоваскуларни ризик фактори: машки пол, возраст ≥ 55 години, пушачи, дијабетес, историја на CHD со роднина од прво колено, TC : HDL-C > 6 , периферна васкуларна болест, лево вентрикуларна хипертрофија, претходен цереброваскуларен настан, специфична абнормалност на ЕКГ, протеинурија/албуминурија. Беше утврдено дека не сите вклучени пациенти имаат висок ризик за прв кардиоваскуларен настан.

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

Апсолутен и релативен ефект на аторвастатин за намалување на ризикот:

Настан	Намалување на релативниот ризик (%)	Број на настани (Аторвастатин vs. Плацебо)	Намалување на апсолутниот ризик (%)	p-вредност

Фатална CHD плус нефатален MI	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Вкупни кардиоваскуларни настани и процеси на ревакуларизација	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Вкупни коронарни настани	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

¹ Врз основа на разликата во основните стапки за појава на настани при просечно следење од 3.3 години.

CHD = коронарна срцева болест; MI = миокарден инфаркт.

Вкупниот mortalitet и кардиоваскуларниот mortalitet не беа сигнификантно намалени (185 vs. 212 настани, $p=0,17$ и 74 vs. 82 настани, $p=0,51$). При анализите во подгрупата според пол (81% мажи, 19% жени), беше забележан корисен ефект на аторвастатин кај мажите, но веројатно поради ниската стапка за настани кај женската подгрупа не можеше да се утврди и кај жените. Вкупниот и кардиоваскуларниот mortalitet беа бројно повисоки кај женските пациенти (38 наспроти 30 и 17 наспроти 12), но ова не беше статистички сигнификантна разлика. Беа утврдена значајна интеракција од антихипертензивната терапија на базната линија. Примарната мерна точка (фатална CHD плус нефатален MI) беше сигнификантно намалена од страна на аторвастатинот кај пациентите третирани со амлодипин (HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), но не и кај оние третирани со ателолол (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Ефектот на аторвастатин врз фаталните и нефаталните кардиоваскуларни заболувања, беше исто така испитуван и при една рандомизирана, двојно-слепа, мултицентрична, плацебо-контролирана студија, позната како Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), кај пациенти со тип 2 дијабетес, на возраст од 40-75 години, без претходна историја на кардиоваскуларно заболување и со LDL-C ≤ 4.14 mmol/l (160 mg/dl) и TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Сите пациенти имаа барем еден од следните ризик фактори: хипертензија, пушачи, ретинопатија, микроалбуминурија или макроалбуминурија.

Пациентите беа третирани или со аторвастатин 10 mg дневно ($n=1,428$) или со плацебо ($n=1,410$) и беа следени во просечен период од 3,9 години.

Апсолутен и релативен ефект на аторвастатин за намалување на ризикот:

Настан	Намалување на релативниот ризик (%)	Број на настани (Аторвастатин vs. Плацебо)	Намалување на апсолутниот ризик ¹ (%)	p-вредност
Големи кардиоваскуларни настани (фатален и нефатален AMI, тивок MI, смрт од акутна CHD, нестабилна ангина, CABG, PTCA, ревакуларизација, 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
Удари (фатални и нефатални)	48%	24 vs. 39	1,3%	0,0163

¹ Врз основа на разликата во основните стапки за појава на настани при просечно следење од 3,9 години.

AMI = акутен миокарден инфаркт; CABG = коронарен артериски байпас графт; CHD = коронарна срцева болест; MI = миокарден инфаркт; PTCA = перкутана транслуминална коронарна ангиопластија.

Не беа пронајдени докази за постоење на разлики во ефикасноста на терапијата во зависност од полот, возраста или нивото на LDL-C на базната линија. Беше забележан позитивен тренд во однос на стапката на mortalитет (82 смртни случаи во плацебо групата наспроти 61 смртен случај во групата на аторвастатин $p=0,0592$).

Рекурентен мозочен удар

При Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) студијата, ефектот на аторвастатин 80 mg или плацебо врз мозочниот удар беше испитуван кај 4731 пациенти кои имале мозочен удар или транзиторна исхемична атака (TIA) во претходните 6 месеци и без историја на коронарно срцево заболување (CHD). 60% од пациентите беа машки, на возраст од 21 до 92 години (просечна старост 63 години) и имаа просечна вредност на LDL на базната линија од 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Просечната вредност за LDL-C беше 73 mg/dL (1,9 mmol/L) за време на терапијата со аторвастатин и 129 mg/dL (3,3 mmol/L) за време на третманот со плацебо. Пациентите беа следени во просечен период од 4.9 години.

Аторвастатин 80 mg го намали ризикот за примарната мерна точка на фатален или нефатален мозочен удар за 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; $p=0,05$ or 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; $p=0,03$ по прилагодување на факторите на базната линија) во споредба со плацебо. Вкупниот mortalитет беше 9,1% (216/2365) за аторвастатин наспроти 8,9% (211/2366) за плацебо.

При една post-hoc анализа, аторвастатин 80 mg ја намали инциденцата за исхемичен удар (218/2365, 9,2% наспроти 274/2366, 11,6%, $p=0,01$) и ја зголеми инциденцата за хеморагичен удар (55/2365, 2,3% наспроти 33/2366, 1,4%, $p=0,02$).

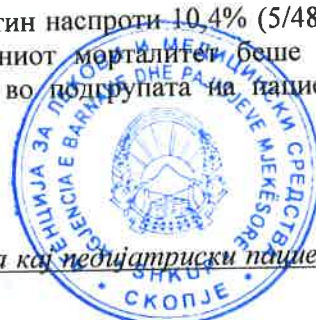
- Ризикот за хеморагичен удар беше зголемен кај пациентите од студијата кои претходно имале хеморагичен удар (7/45 за аторвастатин наспроти 2/48 за плацебо; HR 4,06; 95% CI, 0,84–19,57) и ризикот за исхемичен удар беше сличен помеѓу групите (3/45 за аторвастатин наспроти 2/48 за плацебо; HR 1,64; 95% CI, 0,27–9,82).
- Ризикот за хеморагичен удар беше зголемен кај пациентите од студијата кои имаа претходен лакунарен инфаркт (20/708 за аторвастатин наспроти 4/701 за плацебо; HR 4,99; 95% CI, 1,71–14,61), но ризикот за исхемичен удар беше намален кај овие пациенти (79/708 за аторвастатин наспроти 102/701 за плацебо; HR 0,76; 95% CI, 0,57–1,02). Веројатно е дека вкупниот ризик за мозочен удар е зголемен кај пациентите со претходен лакунарен инфаркт кои се на терапија со аторвастатин 80 mg/дневно.

Вкупната смртност беше 15,6% (7/45) за аторвастатин наспроти 10,4% (5/48) во подгрупата на пациенти со претходен хеморагичен удар. Вкупниот mortalитет беше 10,9% (77/708) за аторвастатин наспроти 9,1% (64/701) за плацебо во подгрупата на пациенти со претходен лакунарен инфаркт.

Педијатриска популација

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

Една 8-неделна, отворена студија за проценка на фармакокинетиката, фармакодинамиката, безбедноста и толерабилноста на аторвастатин, беше спроведена кај деца и адолесценти со генетски потврдена хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија и вредности на LDL-C ≥ 4 mmol/L од базната линија. Беа вклучени вкупно 39 деца и адолесценти на возраст од 6 до 17



години. Cohort A групата вклучи 15 деца на возраст од 6 до 12 години и Tanner Stage 1. Cohort B групата вклучи 24 деца на возраст од 10 до 17 години и Tanner Stage ≥ 2 .

Иницијалната доза на аторвастатин беше 5 mg дневно од таблетите за цваќање во Cohort A и 10 mg дневно од формулацијата на таблети во Cohort B. Беше дозволено дозата на аторвастатин да се удвои ако лицето не ги постигне целните вредности на LDL-C од $< 3,35$ mmol/L при 4-тата недела и ако аторвастатинот добро се поднесува.

Просечните вредности за LDL-C, TC, VLDL-C и Apo B се намалија во 2-рата недела кај сите субјекти. Кај оние субјекти кај кои дозата беше удвоена, беа забележани натамошни намалувања порано од 2 недели, на првата проверка од зголемувањето на дозата. Просечните процентуални намалувања на липидните параметри беа слични во двете cohort групи, независно од тоа дали субјектите останале на иницијалната доза или нивната иницијална доза била удвоена. Во 8-мата недела, во просек процентуалната промена од базната линија на LDL-C и TC изнесуваше околу 40% и 30%, соодветно, во опсегот на изложувања.

Во друга отворена, не-рандомизирана студија, 271 машки и женски деца со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на возраст од 6 до 15 години беа запишани и третирани со аторвастатин во период од 3 години. Вклучувањето во студијата бараше потврдени HeFH и базна линија LDL-C ниво ≥ 4 mmol/L (приближно 152 mg/dL). Студијата вклучи 139 деца во Tanner 1 развојна фаза (во просек движејќи се од 6-10 годишна возраст). Дозирањето на аторвастатин (еднаш дневно) беше иницирано со 5 mg (таблета за цваќање) кај деца кои се помали од 10 години. Деца кои се на 10 годишна возраст и повеќе терапијата беше започната со 10 mg аторвастатин (еднаш дневно). Сите деца можат да се титрираат до повисока доза за да се постигне таргет од $< 3,35$ mmol/L LDL-C. Средната доза според тежината кај деца на возраст од 6 до 9 години беше 19,6 mg и средната доза според тежината кај деца на возраст од 10 години и повеќе беше 23,9 mg.

Средната ($\pm$ SD) базна линија за LDL-C вредност беше 6,12 (1,26) mmol/L што е приближно 233 (48) mg/dL. Погледнете во табела 3 подолу за финалните резултати.

Податоците беа конзистентни, без никакво дејство на лекот на било кој од параметрите за раст и развој (на пр., висина, тежина, Индекс на телесна тежина, Tanner скала, Проценка на истражувачот за вкупното созревање и развој кај педијатриска популација и адолесценти со HeFH кои се на терапија со аторвастатин во период од 3 годишната студија. Не постои дејство на лекот кое е проценето кај испитаникот во однос на висина, тежина, BMI по возраст или пол при визита.

ТАБЕЛА 3 Ефект во намалување на масите на Аторвастатин кај машки и женски адолесценти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (mmol/L)						
Времетраење	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Базна линија	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
Месеци 30	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
Месеци 36/ET	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 со мала густина; HDL-C = холестерол со висока густина; TG = триглицериди; Apo B = аполипопротеин ; “месец 36/ET” вклучувајќи финални податоци за посета за лица кои го завршија учеството пред договорениот временски интервал од 36 месеци како и за лица кои го завршија учеството во согласност со договорените 36 месеци; “*”= месец 30 N за овој параметар беше 207; “**”= Базна линија N за овој параметар беше 270; “***”= Месец 36/ET N за овој параметар беше 243; “#”=g/L за Apo B

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



При една двојно-слепа, плацебо-контролирана студија проследена со отворена фаза, 187 момчиња и девојчиња во период на менструација, на возраст од 10–17 години (просечна старост 14.1 години) со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (FH) или тешка хиперхолестеролемија биле рандомизирани на аторвастатин (n=140) или плацебо (n=47) 26 недели, а потоа сите примале аторвастатин 26 недели. Дозата на аторвастатин (еднаш дневно) била 10 mg во првите 4 недели и била зголемена до 20 mg доколку нивото на LDL-C било > 3.36 mmol/l. Аторвастатин сигнификантно ги намали плазма нивоата на вкупниот-C, LDL-C, триглицериди и аполипопротеин В за време на 26-неделната двојно слепа фаза. Беше постигната просечна вредност на LDL-C од 3,38 mmol/l (во опсег: 1,81 – 6,26 mmol/l) во групата на аторвастатин во споредба со 5,91 mmol/l (во опсег: 3,93 – 9,96 mmol/l) во плацебо групата за време на 26-неделната двојно слепа фаза.

Дополнителна педијатриска студија со аторвастатин во споредба со колестипол кај пациенти со хиперхолестеролемија на возраст од 10 до 18 години демонстрираше дека аторвастатин (N=25) предизвика сигнификантна редукција на LDL-C на 26-тата недела ($p<0,05$) во споредба со колестипол (N=31).

При една експериментална студија пред добивање на одобрение на лекот за промет кај пациенти со тешка хиперхолестеролемија (вклучувајќи хомозиготна хиперхолестеролемија) биле вклучени 46 педијатриски пациенти третирани со аторвастатин чија доза била титрирана во согласност со одговорот (некои субјекти примаа 80 mg аторвастатин дневно). Студијата траела 3 години: LDL-холестеролот бил намален за 36%.

Не е утврдена долготрајната ефикасност на терапијата со аторвастатин во детството за намалување на морбидитетот и морталитетот во возрасниот период.

Европската агенција за лекови се откажа од обврската да ги достави резултатите од студиите со аторвастатин кај деца на возраст од 0 до 6 години во третманот на хетерозиготна хиперхолестеролемија и кај деца на возраст од 0 до 18 години во третманот на хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, комбинирана (мешана) хиперхолестеролемија, примарна хиперхолестеролемија и превенција на кардиоваскуларни настани (погледнете во 4.2 за информации за педијатриската употреба).

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Аторвастатин брзо се апсорбира и максималната концентрација во плазмата (C_{max}) се постигнува за 1 до 2 часа. Степенот на апсорпција се зголемува пропорционално со дозата на аторвастатин. По перорална администрација, аторвастатин филм-обложениите таблети се 95% до 99% биорасположливи во споредба со пероралниот раствор. Апсолутната биорасположливост на аторвастатин изнесува околу 12% и системската достапност на HMG-CoA редуктаза инхибиторната активност е околу 30%. Ниската системска достапност се должи на пресистемскиот клиренс во гастроинтестиналната мукоза и/или хепаталниот метаболизам на прв преод (first-pass метаболизам).

Дистрибуција

Просечниот волумен на дистрибуција на аторвастатин изнесува околу 381 l. Аторвастатин е $\geq 98\%$ врзан за плазма протеините.

Биотрансформација

Аторвастатин се метаболизира преку цитохром P450 3A4 до орто- и пара- хидроксилирани деривати и различни продукти на бета-оксидација. Покрај другите патишта, овие производи



понатамошно се метаболизираат преку глукуронидација. *In vitro*, инхибицијата на HMG-CoA редуктазата од орто- и пара-хидроксилираните метаболити е еквивалентна со онаа на аторвастатин. Околу 70% од циркулаторната инхибиторна активност на HMG-CoA се должи на активните метаболити.

Екскреција

Аторвастатин се елиминира примарно преку жолчката по хепатален и/или екстрахепатален метаболизам. Сепак, се смета дека аторвастатин не подлегнува на значајна ентерохепатална рециркулација. Просечниот плазма полу-живот на елиминација на аторвастатин кај луѓето изнесува околу 14 часа. Полу-животот на инхибиторната активност на HMG-CoA редуктазата е околу 20-30 часа поради придонесот на активните метаболити.

Аторвастатин е супстрат на хепаталните транспортери, органски анјонски-транспортни полипептиди 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) транспортери. Метаболитите на аторвастатин се супстрати на OATP1B1. Аторвастатин е исто така идентификуван како супстрат на ефлуксните транспортери P-гликопротеин (P-gp) резистентниот протеин на карцином на дојка (BCRP), што може да ја лимитира интестиналната апсорпција и билијарниот клиренс на аторвастатин.

Посебни популации

Постари: Плазма концентрациите на аторвастатин и на неговите активни метаболити се повисоки кај здрави постари лица отколку кај млади возрасни лица, додека ефектите врз липидите беа компарабилни со оние забележани кај помладите групи на пациенти.

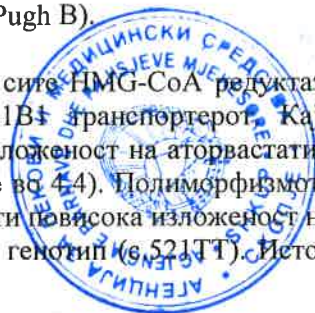
Педијатриски: При една отворена, 8 неделна студија, Tanner Stage 1 (N=15) и Tanner Stage ≥ 2 (N=24), педијатриските пациенти (на возраст од 6–17 години) со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија и вредност на базната линија на LDL-C ≥ 4 mmol/L беа третирани со 5 или 10 mg таблети за цвакање или 10 или 20 mg филм-обложени таблети на аторвастатин еднаш дневно, соодветно. Телесната тежина беше единствениот значаен предикторен варијабилан фактор кај фармакокинетскиот модел на аторвастатин. Евидентниот перорален клиренс на аторвастатин кај педијатриски лица е сличен со возрасните кога ќе се рангира алометрично според телесната тежина. Постојани намалувања на LDL-C и TC беа забележани во опсегот на изложувања на аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

Пол: Концентрациите на аторвастатин и на неговите активни метаболити кај жени се разликуваат од оние кај мажи (жени: околу 20% повисоки за C_{max} и околу 10% пониски за AUC). Овие разлики немаа клиничка значајност што резултираше со непостоење на клинички сигнификантни разлики во ефектите врз липидите помеѓу мажи и жени.

Ренална инсуфициенција: Реналните заболувања немаат влијание врз плазма концентрациите или ефектите врз липидите на аторвастатин и неговите активни метаболити.

Хепатална инсуфициенција: Плазма концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити се значајно зголемени (околу 16 пати за C_{max} и околу 11 пати за AUC) кај пациенти со хронично алкохолно црнодробно заболување (Child-Pugh B).

SLCO1B1 полиморфизам: Хепаталното превземање на сите HMG-CoA редуктаза инхибитори, вклучувајќи го и аторвастатин, го вклучува OATP1B1 транспортерот. Кај пациенти со SLCO1B1 полиморфизам постои ризик за зголемена изложеност на аторвастатин што може да доведе до зголемен ризик за рабдомиолиза (погледнете во 4.4). Полиморфизмот во генетскиот код OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) е асоциран со 2.4 пати повисока изложеност на аторвастатин (AUC) отколку кај индивидуите без оваа варијанта на генотип (c.521TT). Исто така, кај овие



пациенти е можно генетски нарушено хепатално превземање на аторвастатин. Не се познати можните последици за ефикасноста.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Атровастатин имаше негативни резултати за постоење на мутаген или кластоген потенцијал во батерија од 4 *in vitro* тестови и 1 *in vivo* анализа. Беше утврдено дека атровастатин нема карциногено дејство кај стаорци, но високите дози кај глувци (што резултираа со 6 до 11 пати повеќе од AUC_{0-24h} кое се постигнува кај луѓето при највисоката препорачана доза) покажаа хепатоцелуларни аденоми кај мажјаците и хепатоцелуларни карциноми кај женките.

Постојат докази од експерименталните студии на животни дека инхибиторите на HMG-CoA редуктаза можат да имаат влијание врз развојот на ембрионите или фетусите. Кај стаорци, зајци и кучиња, атровастатин немаше ефект врз плодноста и немаше тератогено дејство, но сепак при токсични дози за мајката беше забележана фетална токсичност кај стаорци и зајци. Развојот на младенчето од стаорецот беше одложен и беше намалено постнаталното преживување за време на изложеноста на женките на високи дози на атровастатин. Кај стаорци, постои доказ за премин низ плацентата. Кај стаорци, плазма концентрациите на атровастатин се слични со оние во млекото. Не е познато дали атровастатин или неговите метаболите се излучуваат во млекото кај луѓето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Филм-обложени таблети 10 mg и 20 mg

Јадро на таблетата:

повидон,
натриум лаурилсулфат,
калциум карбонат,
микрокристална целулоза (E460),
лактоза монохидрат,
кроскармелоза натриум (E468),
магнезиум стеарат (E572).

Филм обвивка на таблетата:

Поливинил алкохол,
Титаниум диоксид (E171),
Макрогол 3000,
Талк (E553b).

Филм обложени таблети 40 mg

Јадро на таблетата:

повидон,
натриум лаурилсулфат,
калциум карбонат,
микрокристална целулоза (E460),
лактоза монохидрат,
кроскармелоза натриум (E468),
кросповидон,
магнезиум стеарат (E572).



Филм обвивка на таблетата:
хипромелаоза
титаниум диоксид (E171)
макрогол 400.

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

2 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување на температура до 25°C.

6.5 Пакување

Филм-обложени таблети од 10 mg, 20 mg и 40 mg:
Блистер (Al фолија, OPA/Al/PVC фолија): 30 филм-обложени таблети (3 блистер пакувања со по 10 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје,
Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

30 x 10 mg: 11-1110/2
30 x 20 mg: 11-5830/2
30 x 40 mg: 11-5906/4

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

30 x 10 mg: 10.09.2002/30.03.2018
30 x 20 mg: 10.09.2002/30.03.2018
30 x 40 mg: 19.06.2006/11.01.2017

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

12.2023

