



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ATORVOX[®] 10 mg таблети / АТОРВОКС 10 mg таблети

ATORVOX[®] 20 mg таблети / АТОРВОКС 20 mg таблети

ATORVOX[®] 40 mg таблети / АТОРВОКС 40 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета АТОРВОКС содржи 10, 20 или 40 mg аторвастатин во форма на аторвастатин калциум.

Листата на помошни материи можете да ја најдете во делот 6.1. "Листа на помошни материи".

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Таблетите АТОРВОКС се бели, тркалезни, биконвексни, филм-обложени таблети.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Хиперхолестеролемија

Аторвастатинот е индициран, во комбинација со соодветна диета, за намалување на вкупниот холестерол, ЛДЛ-холестеролот, аполипопротеинот Б и триглицеридите кај возрасни лица и деца постари од 10 години со примарна хиперхолестеролемија, хетерозиготна семејна хиперхолестеролемија и мешана хиперлипидемија, кога диетата и другите нефармаколошки мерки не се доволни.

Аторвастатинот ја зголемува концентрацијата на ХДЛ-холестеролот и го намалуваат ЛДЛ /ХДЛ холестеролот и соодносот на вкупниот холестерол /ХДЛ.

Аторвастатинот е индициран во комбинација со соодветна диета и други нефармаколошки мерки за намалување на вкупниот холестерол, ЛДЛ-холестеролот и аполипопротеинот Б кај пациенти со хомозиготна семејна хиперхолестеролемија, кога овие мерки не се доволни.



Превенција на кардиоваскуларни болести

Превенција на кардиоваскуларните болести кај пациенти кои се со висок ризик за прв кардиоваскуларен настан (погледнете во делот 5.1), како дополнително лекување во превенција на други фактори на ризик.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Пред започнување на терапијата со аторвастатин пациентите треба бидат ставени на стандардна диета за намалување на холестеролот, која треба да продолжи и во текот на терапијата.

Вообичаената почетна доза е 10 mg на ден. Дозата се прилагодува индивидуално, во согласност со нивоата на ЛДЛ-холестеролот пред почетокот на терапијата и со поставена цел на терапијата, како и според клиничкиот одговор на пациентот. Дозата се прилагодува во интервали од најмалку 4 недели. Максималната дневна доза е 80 mg, еднаш дневно.

За пациентите кои земаат лекови кои стапуваат во интеракција и ја зголемуваат плазматската изложеност на аторвастатин, почетната доза треба да биде 10 mg, а максималната доза треба да биде пониска од 80 mg. Во поедини случаи треба да се размисли за намалување на дозата, или ако тоа не е практично, привремен прекин на терапијата со аторвастатин (делови 4.4 и 4.5).

За дози поголеми од 20 mg на ден, не се спроведени испитувања кај пациенти помлади од 18 години. Лекот може да се земе во било кое време од денот, без оглед на оброците.

Примарната хиперхолестеролемија и мешана хиперлипидемија

Возрасни

Повеќето од пациентите биле добро контролирани со доза од 10 mg на аторвастатин дневно. Терапевтскиот ефект е виден во рок од 2 недели, а максимален ефект се постигнува за еден месец. Постигнатиот ефект се одржува во тек на долготрајна употреба.

Треба да се направат консултации за тековните препораки за лекување заради воспоставување на терапевтската цел за секој поединечен пациент.



Деца 10-17 годишна возраст

За дози поголеми од 20 mg на ден не се вршени никакви испитувања.

Хетерозиготна семејна хиперхолестеролемија

Возрасни

Вообичаената почетна доза е 10 mg на ден. Дозата се прилагодува индивидуално, според потребите, на секои 4 недели, се до доза од 40 mg на ден. После тоа, во случај на недоволен терапевтски ефект, дозата може да се зголеми до максимум 80 mg дневно или доза од 40 mg аторвастатин на ден, комбинирана со супстанции кои ги врзуваат жолчните киселини (холестирамин).

Деца 10-17 години

За дози поголеми од 20 mg на ден не се вршени никакви испитувања.

Хомозиготна семејна хиперхолестеролемија

Возрасни

Во клиничките испитувања, повеќето пациенти покажале терапевтски одговор на доза од 80 mg на ден.

Деца

Искуствата за користењето на аторвастатин во дози до 80 mg/ден кај деца се ограничени.

Превенција на кардиоваскуларните болести

Во клиничките испитувања на примарна превенција се користеле дози од 10 mg/ден. Поголеми дози може да се користат за постигнување на соодветно ниво на ЛДЛ холестерол, според важечките препораки.

Дозирање кај пациенти со нарушена бубрежна функција

Не е потребно прилагодување на дозата бидејќи нарушената бубрежна функција не влијае на концентрацијата на аторвастатин во плазма, нити пак на неговиот ефект врз липидите.

Дозирање кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб

Кај пациенти со умерена до тешка нарушена функција на црниот дроб, ефектот на аторвастатин не е променет, но биорасположивоста на лекот е значително зголемена. Зголемувањето на C_{max} е околу 16 пати, и $AUC_{(0-24)}$ околу 11 пати. Затоа, потребна е





претпазливост кај пациенти кои земаат поголеми количини на алкохол или во анамнезата имаат болест на црниот дроб.

Дозирање кај постари пациенти

Лекувањето со аторвастатин во дози до 80 mg било испитувано кај возрасни лица, постари од 70 години. Ефикасноста и безбедноста на аторвастатинот кај постарите лица кои земаат препорачани дневни дози е слична на онаа кај општата популација.

4.3 Контраиндикации

- преосетливост на некоја од состојките на лекот
- активна болест на црниот дроб или трајно покачени нивоа на серумските трансаминази (> 3 пати од горната граница на нормалните нивоа) од непознати причини
- миопатија
- бременост и лактација,
- примена кај жени на репродуктивна возраст кои не користат соодветна контрацепција

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Ефекти врз црниот дроб:

Треба да се направат испитувања на функција на црниот дроб пред почетокот на терапијата со аторвастатин, како и периодично во текот на терапијата. Пациентите кај кои во текот на терапијата се јавуваат симптоми и знаци на оштетување на црниот дроб треба веднаш повторно да бидат предмет на повторување на испитувањата за функцијата на црниот дроб. Доколку дојде до зголемување на трансаминазите, состојбата треба да се следи се додека нивоата не се вратат во нормала. Доколку зголемувањето на АЛТ и/или АСТ е три пати повисоко од горната граница на нормалните нивоа, треба да размисли за намалување на дозата или прекинување на терапијата со аторвастатин.

Аторвастатинот треба да се користи со претпазливост кај пациентите кои консумираат значителни количини на алкохол и/или имаат болест на црниот дроб во анамнезата.



Превенција на мозочен удар (SPARCL - превенција на мозочен удар со агресивно намалување на нивото на холестерол)

Кај пациенти кои неодамна имале мозочен удар или ТИА (транзиторен исхемичен напад), а немале хронично срцево затајување, пост-хок анализата покажала зголемена инциденца на хеморагичен удар кај оние пациенти кои земале аторвастатин 80 mg, во споредба со плацебо. Зголемен ризик е забележан особено кај пациенти со претходен хеморагичен удар или лакунарен инфаркт. Кај пациенти со претходен хеморагичен мозочен удар, лакунарен инфаркт, соодносот на придобивките и ризиците од примената на аторвастатин во доза од 80 mg не е дефиниран, па според тоа, треба внимателно да се размисли за потенцијалните ризици пред да се започне терапија со аторвастатин (погледнете во делот 5.1).

Ефекти врз мускулите

Лекувањето со инхибитори на HMG CoA редуктаза може да биде поврзано со појавата на болки во мускулите, миопатија и, многу ретко, рабдомиолиза. Појава на миопатија може да се очекува кај секој пациент со необјаснива болка и осетливост на мускулите, како и со мускулна слабост или грчеви во мускулите. Во такви случаи, треба да се утврди нивото на мускулна креатин-фосфокиназа (СРК).

Утврдување на креатин-фосфокиназа (СРК)

КЗК не треба да се утврдува после вежбање или во состојби кои можат да доведат до зголемување на СРК, и така до погрешно толкување на наодите. Доколку нивото на мускулна СРК е значително зголемена пред почетокот на терапијата, односно, ако нивото на СРК е 5 пати повисоко од горната граница на нормалното, мерењето треба да се повтори по 5-7 дена за да се потврдат наодите.

Пред лекувањето

Како и другите статини, аторвастатинот треба да се препишува со претпазливост кај пациенти кои имаат предипонирачки фактори за развој на рабдомиолиза: ниво на мускулната СРК треба да се утврди пред почетокот на терапијата со аторвастатин во следниве случаи:

- оштетување на бубрезите,
- хипотироидизам,



- наследни нарушувања на мускулниот систем во личната и семејната анамнеза,
- претходна појава на мускулна токсичност по примена на статини или фибрати,
- заболување на црниот дроб во анамнезата, како и навика на консумирање на значителни количини на алкохол,
- постари пациенти (> 70 години), посебно во случај на други фактори на ризик за рабдомиолиза

Во наведените случаи треба да се размисли за употребата на аторвастатинот во однос на потенцијалните придобивки за пациентот, со клиничко следење на истиот. Доколку пред почетокот на лекувањето нивото на СРК е значително зголемено (> 5 пати од горната граница на нормалното), терапијата со аторвастатин не треба да се започнува.

За време на лекувањето

- Во случај на појава на мускулни болки, мускулна слабост или грчеви во текот на лекувањето со статини, треба да се определи нивото на СРК. Доколку нивоата се значително покачени (> 5 пати од горната граница на нормалата), лекувањето треба да се прекине.
- Доколку мускулните симптоми се тешки и го нарушуваат нормалното функционирање на пациентот, дури и ако $\text{СРК} \leq 5$ пати од горната граница на нормалата, треба да го размисли за прекин на терапијата.
- Доколку симптомите се повлечат и СРК нивото се врати во нормала, може да се размисли за повторно воведување на аторвастатин или друг статин со најниска доза и со внимателно следење на пациентот.

Зголемувањето на нивото на СРК, кое може да се случи како последица на терапијата со статини, треба да се земе во предвид во случаи на сомневање за инфаркт на миокардот во диференцијалната дијагноза на градната болка.

Ризикот од миопатија во текот на лекувањето со аторвастатин е зголемен со истовремена примена на други лекови, како циклоспорин, еритромицин, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, нафазодон, ниацин, гемфиброзил, ХИВ – инхибитори на протеаза. Ризикот од миопатија, исто така, може да се зголеми при истовремена примена на езетимибом. Во вакви случаи треба да се размисли за алтернативна терапија. Во случаи кога истовремената терапија со аторвастатин е неопходна на неколку дена, намалувањето на дозата не е практично и треба да се размисли за привремен прекин на терапијата со



аторвастатин. Доколку истовремена употреба на аторвастатин со горенаведените лекови е неизбежна, почетна доза на аторвастатин е 10 mg/ден. Во случаите кога се дава заедно со циклоспорин, кларитромицин и итраконазол, треба да се применува најниската можна доза (погледнете во делот 4.5). Неопходно е да се следи нивото на липидите за да се утврди најниската ефективна доза на аторвастатин. Како и другите лекови од оваа група, може да дојде до рабдомиолиза со акутна бубрежна инсуфициенција. Бубрежна инсуфициенција во анамнезата може да биде фактор на ризик за развој на рабдомиолиза. Кај ваквите пациенти треба внимателно да се следат можните ефекти врз мускулите.

Деца 10-17 години

Безбедноста и ефикасноста на аторвастатин не се испитани кај пациенти помлади од 18 години, за период на лекување подолг од 52 недели и затоа не е позната ефективноста на аторвастатин во намалување на долгорочни кардиоваскуларни проблеми кај оваа група на пациенти.

Ефекти на аторвастатинот не се испитувани кај деца помлади од 10 години, ниту кај предменструални девојчиња.

Не се познати долгорочните ефекти врз когнитивниот развој, растот и созревањето.

Интерстицијална болест на белите дробови

Имало исклучителни случаи на интерстицијална белодробна болест при лекување со статини, особено при долготраен третман (погледнете во делот 4.8). Присутните симптоми вклучуваат: диспнеа, непродуктивна кашлица, влошување на општата состојба (замор, губење на тежината, температура). Доколку се смета дека пациентот развива интерстицијална болест на белите дробови, лекувањето со статини треба да се прекине. Таблетите АТОРВОКС содржат лактоза. Пациенти со ретки наследни нарушувања на неподносливост на галактоза, недостаток на Lарр лактаза или малапсорпција на гликоза-галактоза не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

За време на лекувањето на инхибитори на HMG-CoA редуктаза, ризикот од миопатија се зголемува со истовремена примена на циклоспорин, деривати на фибрична киселина, макролидни антибиотици, вклучувајќи еритромицин, азлони антифунгални лекови



инхибитори на ХИВ протеаза или ниагин, а во ретки случаи забележана е и рабдомиолиза со оштетена бубрежна функција, како последица на миоглобинуреа. Затоа, потребно е внимателно да се процени односот на ризикот и придобивките од истовремената терапија (погледнете во делот 4.4). Кога пациентите примаат лекови кои ги зголемуваат концентрации на аторвастатин во плазам, почетната доза на аторвастатин треба да биде 10 mg еднаш дневно. Во случај на циклоспорин, кларитромицин и итраконазол, треба да се применува пониска максимална доза на аторвастатин (погледнете подолу во делот 4.2). Нивоата на липидите треба да се следат за да се утврди неопходната минимална доза на аторвастатин (погледнете во делот 4.4).

Инхибитори на цитохром P450 3A4: Аторвастатинот се метаболизира преку цитохромот P450 3A4. Интеракции може да се појават за време на коадминистрација на аторвастатин со инхибитори на цитохром P450 3A4 како што се циклоспорин, макролидни антибиотици, вклучувајќи еритромицин и кларитромицин, нефазодон, азолни антифунгални лекови вклучувајќи итраконазол и инхибитори на ХИВ протеаза. Со ваква истовремена употреба може да се зголемат плазматските концентрации на аторвастатин. Затоа, потребно е посебно внимание за време на примена на аторвастатин заедно со овие лекови.

Инхибитори на транспортери: Аторвастатинот и метаболитите на аторвастатинот се супстрати на транспортерот OATP1B1. Истовремената примена на аторвастатин во доза од 10 mg и циклоспорин во доза од 5,2 mg/kg/ден резултирала во зголемување на AUC на аторвастатинот од 8,7 пати. Во случаите каде е потребна истовремена примена на аторвастатин и циклоспорин, дозата на аторвастатин не треба да надминува 10 mg.

Еритромицин, кларитромицин: Еритромицинот и кларитромицинот се антибиотици познати како инхибитори на цитохромот P450 3A4. Истовремена употреба на аторвастатин во доза од 10 mg еднаш дневно и еритромицин (500 mg четири пати на ден) или аторвастатин во доза од 10 mg еднаш дневно и кларитромицин (500 mg два пати дневно) е поврзана со зголемување на плазматските концентрации на аторвастатин. Истовремената примена на аторвастатин 10 mg и еритромицин (500 mg), довеле до пораст од 33% во вкупната изложеност и вкупното делување на аторвастатинот. Кларитромицинот ги зголемил највисоките концентрации (C_{max}) и подрачјето под



кривата концентрација-време (AUC) на аторвастатин за 56%, односно 80%. Во случаите кога е потребна истовремена употреба на кларитромицин и аторвастатин, дозата на одржување на аторвастатин не треба да надминува 20 mg дневно. На пациентите на кои обично им треба 40 mg или 80 mg аторвастатин треба или да им се намали дозата во текот на истовремената примена на кларитромицин или, пак (во краткорочно лекување со овој антибиотик), каде што тоа не е изводливо, може да се размисли за привремен прекин на лекувањето со аторвастатин.

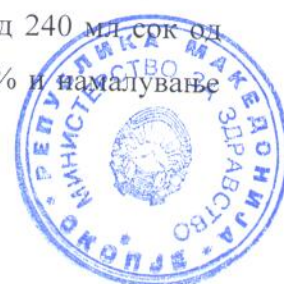
Итраконазол: Се покажало дека истовремената употреба на аторвастатин 40 mg и 200 mg на итраконазол дневно индицира тројно зголемување на AUC нивоата на аторвастатин. Во случаи во кои се бара истовремена употреба на аторвастатин и итраконазол, дозата на одржување на аторвастатин не смее да надмине 40 mg дневно. На пациентите на кои обично им треба 80 mg аторвастатин треба или да им се намали дозата во текот на истовремената примена на итраконазол или, пак (во краткорочно лекување со овој антибиотик), каде што тоа не е изводливо, може да се размисли за привремен прекин на лекувањето со аторвастатин.

Инхибитори на протеаза: Истовремената примена на аторвастатин и инхибитори на протеаза, познати како инхибитори на цитохромот P450 3A4, е поврзана со приближно двојно зголемување на плазматските концентрации на аторвастатин.

Дилтиазем: Истовремена примена на аторвастатин 40 mg дилтиазем и 240 mg довела до зголемување на AUC нивоата на аторвастатин од 51%. По воведувањето на дилтиаземот или по прилагодување на дозата, треба да се следат нивоата на липидите за да се утврди неопходната минимална доза на аторвастатин.

Езитимиб: Употребата на езитимиб во монотерапија е поврзана со миопатија. Ризикот од миопатија е зголемен при истовремена примена на езитимиб и аторвастатин.

Сок од грејпфрут: Сокот од грејпфрут содржи една или повеќе компоненти кои го инхибираат изоензимот CYP3A4 и затоа може да ги зголеми плазматските концентрации на оние лекови кои се метаболизираат преку CYP3A4. Потрошувачка од 240 ml сок од грејпфрут довела до зголемување на AUC нивото на аторвастатин од 37% и намалување





на AUC нивото на неговите активен метаболит (орто-хидроксилиран дериват) од 20,4%. Меѓутоа, поголеми количини на сок од грејпфрут (повеќе од 1,2 литри во 5 дена) го зголемиле AUC нивото на аторвастатин и активните инхибитори на HMG-CoA (аторвастатин и неговите метаболити) од 2,5, односно 1,3 пати. Затоа, не се препорачува истовремена употреба на аторвастатин и големи количини на сок од грејпфрут.

Индуктори на цитохромот P450 3A4: Ефектот на индукторите на цитохромот P450 3A4 (на пример, рифампицин, фенитоин, кантарион) може да доведе до варијабилни намалувања на плазматските концентрации на аторвастатин. Заради двојниот механизам на интеракцијата на рифампицинон (индукција на цитохромот P450 3A4 и инхибиција на рецепторите на транспорт на хепатоцитите OATP1B1), се препорачува истовремена употреба на аторвастатин и рифампин, бидејќи одложената примена на аторвастатин по примена на рифампицин е поврзана со значително намалување на плазматските концентрации на аторвастатин.

Верапамил и Амиодарон: Не се спроведени испитувања за интеракцијата помеѓу аторвастатинот и верапамилот или амиодаронот. Познато е дека верапамилот и амиодаронот го инхибираат делувањето на CYP3A4, и истовремената употреба со аторвастатин може да доведе до зголемена изложеност на аторвастатинот. Треба да се следат нивоата на липидите за да се утврди примена на најниските потребни дози на аторвастатинот.

Диоксин: Повеќекратните дози на диоксин со истовремена администрација од 10 mg на аторвастатин не влијаат врз рамнотежата на концентрациите на диоксин. Сепак, концентрациите на диоксин се зголемуваат за околу 20% по примената на аторвастатин во доза од 80 mg на ден. Пациентите кои биле лекувани со диоксин треба внимателно да се следат.

Орални контрацептиви: Примената на аторвастатин и орални контрацептиви кои содржат норетистерон и етинил естрадиол доведува до зголемени концентрации на норетистерон и етинил естрадиол во крвта. Треба да се има во предвид наведениот ефект при одредувањето на дозите на оралните контрацептиви.



Холестирамин / Холестипол: Концентрацијата на аторвастатин во крвта се намалува за околу 25% при истовремена примена на холестипол. Меѓутоа, ефектот од истовремена употреба на холестипол и аторвастатин врз липидите е повисок од ефектот кој се постигнува кога овие лекови се применуваат во монотерапија.

Антациди: Примена на аторвастатин со истовремена примена на суспензија на антациди кои содржат магнезиум и алуминиум хидроксид ја намалува концентрацијата на аторвастатин во плазма за околу 35%, но ефектот на намалување на нивото на ЛДЛ-холестеролот не се менува.

Варфарин: Примената на аторвастатин и варфарин доведува до намалување на минималното протромбинското време во текот на првите 4 дена од примената на аторвастатин во дози од 80 mg на ден. Кога истото дозирање ќе продолжи во текот на следните 15 дена, до крајот на терапија со аторвастатин, протромбинското време се враќа во нормала. Сепак, пациентите кои земаат варфарин треба да бидат под надзор кога во терапијата им се воведува и аторвастатин.

Феназон: Истовремената примена на феназон и аторвастатин (повеќе дози) може да доведе до мали промени во клиренсот на феназон.

Амлодипин: Во студиите на интеракциите кај здрави луѓе, примената на 80 mg аторвастатин и 10 mg амлодипин резултирала во 18% зголемување на AUC на аторвастатинот.

Фусидатна киселина: Иако сеуште не се спроведени испитувања на интеракцијата на аторвастатин и фусидатна киселина, по ставање на лекот во промет, при оваа комбинација опишани се сериозни ефекти на мускули, како што е рабдомиолизата. Затоа, пациентите кои ја земаат оваа комбинација би требало внимателно да се следат и доколку е потребно, да се укине аторвастатинот.

Останато: Во клиничките студии во кои аторвастатинот се давал заедно со антихипертензивни или хипогликемици, немало значајни интеракции.



4.6 Употреба за време на бременост и лактација

Аторвастатинот е контраиндициран за време на бременост и лактација. Жените на репродуктивна возраст треба да користат соодветна контрацепција за време на терапијата со аторвастатин.

Во случај на планирана бременост, терапијата со аторвастатин треба да се прекине најмалку еден месец пред планираното зачнување.

Во испитувањата спроведени на животни, аторвастатинот не покажа никакво влијание врз фертилитетот, нити пак покажа тератогени ефекти. Но, при примена на токсични дози кај мајката, феталната токсичност се манифестирала кај стаорци и зајаци. Кај потомството на женки стаорци на кои им биле давани дози на аторвастатин 6-21 пати поголеми од оние препорачани за луѓето, имало знаци на застој во развојот и намалување на постнаталното преживување.

Кај стаорците, концентрацијата на аторвастатин во плазма и млеко била речиси иста. Не е познато дали аторвастатин и неговите метаболити се излачуваат во мајчиното млеко кај човекот.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Во согласност со безбедносните информации добиени врз основа на пријавени несакани дејства, употребата на аторвастатин не влијае врз способноста за управување со возила и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Најчесто пријавуваните несакани дејства се гастроинтестинални и вклучуваат запек, надуеност, диспепсија и абдоминална болка. Општо земено, несаканите дејства напредуваат со продолжување на терапијата. Кај помалку од 2% од пациентите во клиничките испитувања, терапијата морала да се прекине поради несаканите дејства на аторвастатин.

Профилот на несакани дејства на аторвастатинот, собрани од клиничките испитувања и поставење на лекот во промет е прикажан во подолниот текст.



Несаканите дејства групирани според нивната фреквенција може да се класифицираат како:

Многу чести ($\geq 1/10$)

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 ($<1/10.000$)

Непознато (врз основа на достапните податоци не може да се пресмета фреквенцијата)

Нарушувања на дигестивниот систем

Чести: запек, надуеност, диспепсија, мачнина, пролив.

Помалку чести: повраќање, панкреатитис, абдоминална непријатност.

Ретки: ждригање

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Помалку чести: тромбоцитопенија.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Чести: алергиски реакции (вклучувајќи анафилакса)

Ендокрини нарушувања

Помалку чести: алопеција, хипергликемија, хипогликемија

Психијатриски нарушувања

Чести: несоница.

Помалку чести: амнезија, кошмари.

Нарушувања на нервниот систем

Чести: главоболка, вртоглавица, парестезија, хипоестезија.

Помалку чести: периферна невропатија.

Многу ретки: промена на осетот за вкус

Нарушувања на очите



Помалку чести: замаглена вид

Многу ретки: нарушувања на видот

Нарушувања на црниот дроб и жолчката

Ретки: хепатитис, холестаза.

Многу ретки: затајување на црниот дроб

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Чести: осип, јадеж.

Помалку чести: уртикарија, алопеција.

Многу ретки: ангионевротски едем, булозен осип (вклучувајќи еритема мултиформна, Стивенс-Џонсонов синдром и токсична епидермална некролиза).

Нарушувања на увото и лабиринтот

Помалку чести: тинитус

Многу ретки: губење на слухот

Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и сврзното ткиво

Чести: миалгија, артралгија.

Помалку чести: миопатија, мускулни грчеви, болки во вратот.

Ретки: миозитис рабдомиолиза, мускулен замор ..

Многу ретки: руптура на тетива

Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките

Помалку чести: импотенција

Многу ретки: гинекомастија

Општи нарушувања и реакции на местото на примена

Чести: астенија, болка во градите, болки во грбот, замор.

Помалку чести: слабост, зголемување на телесната тежина.

Ретки: периферен едем, покачена телесна температура.

Нарушувања на метаболизмот и исхраната



Помалку чести: анорексија

Испитувања

Ретки: присуство на леукоцити во урината.

Следниве несакани дејства се опишани при лекување со статини:

- Нарушувања на сонот, вклучувајќи кошмари и несоница
- Губење на памтењето
- Сексуална дисфункција
- Депресија
- Исклучително ретко, случаи на интерстицијална болест на белите дробови, особено при долготрајна терапија (погледнете во делот 4.4).

Како и другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, опишани се покачувања на серумските нивоа на трансаминазите на црниот дроб кај пациентите кои земаат аторвастатин. Ваквите промени се минливи и не бараат прекин на терапијата. Кај 0,8% од пациентите кои земале аторвастатин, забележан е клинички значаен пораст на трансаминазите на црниот дроб (3 пати повисоки од границата на нормалните нивоа). Овие покачувања се зависни од дозата и се минливи.

Во клиничките испитувања, покачени нивоа на СРК (3 пати повисоки од границата на нормалните нивоа) се појавиле кај 2,5% од пациентите кои земале аторвастатин, за разлика од 3,1% од пациентите кои земале други инхибитори на HMG-CoA редуктаза. СРК нивоа 10 пати повисоки од нормалните се појавиле кај 0,4% од пациентите кои земале аторвастатин (погледнете во делот 4.4).

4.9 Предозирање

Не постои посебен начин на лекување за предозирање со аторвастатин. Лекувањето е симптоматско и супортивно, според состојбата на пациентот. Треба да се следат испитувањата на функцијата на црниот дроб и серумските нивоа на мускулите на СРК. Со оглед на обемното врзување на аторвастатин за протеините на плазам, хемодијализата нема значително влијание во излучувањето на аторвастатин.



5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамија

Фармакотерапевтска група:

Препарати кои делуваат на кардиоваскуларниот систем; Препарати кои ги модифицираат липидите (Хиполипидемици); Препарати кои ги модифицираат липидите (чисти); Инхибитори на HMG-CoA редуктаза;

Аторвастатинот е селективен, компетитивен инхибитор на HMG-CoA редуктаза, ензим кој ја катализира трансформацијата на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А во мевалонат, прекурсор на стероли, вклучувајќи го и холестеролот. Триглицеридите и холестеролот во црниот дроб се вградуваат во ВЛДЛ и се отпуштаат во плазма за трансфер во периферните ткива. ЛДЛ се формира од ВЛДЛ и се катаболизира примарно преку ЛДЛ-рецепторите.

Аторвастатинот ја инхибира HMG-CoA редуктазата, ензим кој ја катализира биосинтезата на холестеролот. Со намалување на количината на интрацелуларниот холестерол, инхибиторите на тој ензим ја зголемуваат синтезата на ЛДЛ-рецепторите, со што се зголемува трансферот на ЛДЛ во клетките на црниот дроб.

Аторвастатинот го намалува производството на ЛДЛ и бројот на ЛДЛ-честичките и предизвикува значително и силно зголемување на активноста на ЛДЛ-рецепторите заедно со промена во квалитетот на циркулирачките ЛДЛ честички.

За околу 70% од инхибиторната активност за HMG-CoA редуктаза, одговорни се активните метаболити (погледнете 5.2. Фармакокинетички својства).

Врз основа на клиничко испитување на влијанието на дозите врз клиничкиот одговор, се покажало дека аторвастатинот го намалува вкупниот холестерол, ЛДЛ-холестеролот, аполипопротеин Б и триглицеридите и предизвикува варијабилан пораст на нивоата на ХДЛ холестеролот.

Табела 1. Одговор зависен од дозата кај пациентите со примарна хиперхолестеринемија

Доза (mg)	N	Вкупен холестерол	ЛДЛ	Аполипопротеин Б	Триглицериди	ХДЛ
Плацебо	12	5	8	6	-1	-2
10	11	-30	-41	-34	-14	4
20	10	-35	-44	-36	-33	12
40	11	-38	-50	-41	-25	-3



80	11	-46	-61	-50	-27	3
Промена (%) во основните вредности						

Аторвастатинот понатаму доведува до мал пораст на аполипопротеинот А1, иако тука не постои јасна зависност од дозата.

Резултатите од клиничките испитувања (спроведени вкупно 24) покажале дека аторвастатин доведува до пораст на ХДЛ-холестеролот и го намалува односот на ЛДЛ/ХДЛ, како и односот на вкупниот холестерол/ХДЛ.

Неведените ефекти се присутни кај пациентите со хетерозиготидна семејна хиперхолестеролемија, примарна хиперхолестеролемија, како и кај пациенти со мешана хиперлипидемија, вклучувајќи ги и пациентите со дијабетес мелитус независен од инсулин.

Аторвастатинот се покажал како ефикасен кај пациенти со хомозиготна семејна хиперхолестеролемија, кои обично не покажуваат терапевтски одговор на лекови за снижување на липидите. Клиничкото испитување било спроведено на 41 пациент на возраст од 6 до 51 година со хомозиготидна семејна хиперхолестеролемија или тешки форми на примарна хиперхолестеролемија. Горенаведената група на пациенти кои пред испитувањето имале $\leq 15\%$ намалување на ЛДЛ холестеролот како одговор на максималната доза на комбинација од лекови за снижување на липидите, добивала аторвастатин во дневна доза од 40 до 80 mg. Дваесет и четири пациенти со хомозиготна семејна хиперхолестеролемија добивале дози од 80 mg аторвастатин дневно. Деветнаесет од тие 24 покажале терапевтски одговор во форма на снижување на ЛДЛ-холестеролот поголемо од 15%. (средно 26%, 18% -42%).

Атеросклероза

Во клиничката студија наречена REVERSAL (*Reversing Artherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study*) испитан е ефектот на аторвастатинот (80 mg/ден), во споредба со правастатинот (40 mg/ден) кај пациенти со коронарна болест со помош на интраваскуларен ултразвук (IVUZ) во тек на ангиографијата. Во оваа рандомизирана, двојно-слепа, мултицентарска, контролирана студија во која биле вклучени 502 пациенти, IVUZ бил спроведен во нултата точка и потоа повторно после 18 месеци. Кај пациентите кои примиле аторвастатин ($n = 253$) не е откриена прогресија на атеросклерозата, што се темелело на промената во волуменот на атероми (изразен како процент) во однапред



определениот сад со стеноза помеѓу 20 и 50%. Средниот процент на промените од нултата точка на вкупниот волумен на атероми (примарен критериум на студијата) изнесувал -0,4% ($p = 0.98$) кај групата на пациенти лекувани со аторвастатин во споредба со + 2,7% ($p = 0.001$) кај пациенти лекувани со правастатин ($n = 249$). Во споредба со правастатинот, ефектите на аторвастатинот биле клинички позначајни ($p = 0.02$).

Кај групата на аторвастатин, ЛДЛ холестеролот се намалил на средно ниво од $2.04 \text{ mmol/L} \pm 0.8$ ($78.9 \text{ mg/dL} \pm 30$), а почетната вредност од $3.89 \text{ mmol/L} \pm 0.7$ ($150 \text{ mg/dL} \pm 28$), додека во групата на правастатин, ЛДЛ холестеролот се намалил на средно ниво од $2.85 \text{ mmol/L} \pm 0.7$ ($110 \text{ mg/dL} \pm 26$) со почетна вредност од $3.89 \text{ mmol/L} \pm 0.7$ ($150 \text{ mg/dL} \pm 28$) ($p < 0.0001$). Аторвастатинот исто така го намалил нивото на вкупен холестерол за 34,1% (правастатин: -18,4%, $p < 0.0001$), триглицеридите за 20% (правастатин: -6,8%, $p < 0.0009$) и аполипопротеинот 39,1% (правастатин: -22%, $p < 0.0001$). Аторвастатинот го зголемил средното ниво на ХДЛ холестерол за 2,9% (правастатин: -5,6%, нема статистичка значајност). Средното ниво на С реактивниот протеин е намалено за 36,4% во групата на аторвастатин, во споредба со 5,2% намалување во групата на правастатин ($p < 0.0001$).

Безбедноста и ефикасноста на лековите кај двете групи на пациенти не биле испитувани. Намалувањето на кардиоваскуларната смртност и морбидитет кај пациентите не се испитувани во текот на ова 18-месечно истражување. Според тоа, клиничката значајност на овие податоци во однос на примарната и секундарната превенција на кардиоваскуларни настани не е позната.

Хетерозиготна семејна хиперхолестеролемија кај педијатриски пациенти

Во двојно-слепа, плацебо-контролирана студија, која подоцна е продолжена во отворена фаза, 187 момчиња и постменструални девојчиња на возраст 10-17 години (средна вредност 14,1 години) со хетерозиготна семејна хиперхолестеролемија или тешка хиперхолестеролинемија, биле рандомизирани во две групи во текот на 26 недели, и земале аторвастатин ($n = 140$) или плацебо ($n = 47$), по што сите вклучени добивале аторвастатин во текот на следните 26 недели. Критериуми за вклучување во студијата биле следниве: 1) базична вредност на ЛДЛ холестеролот $\geq 4.91 \text{ mmol/L}$ или 2) базична вредност на ЛДЛ-холестеролот $\geq 4.14 \text{ mmol/L}$ и хетерозиготна семејна хиперхолестеролемија во семејната анамнеза документирана рана кардиоваскуларна болест во првото или второто сродство. Средната вредност на базичниот на ЛДЛ холестерол била 5.65 mmol/L ($3.58\text{-}9.96 \text{ mmol/L}$) во групата на аторвастатин и 5.95 mmol/L



(4,14-8,39 mmol/L) во плацебо групата. Во текот на првите четири недели пациентите земаале аторвастатин во дози од 10 mg/ден па потоа дозата била зголемена на 20 mg дневно доколку вредноста на ЛДЛ холестеролот била над 3,36 mmol/L. Бројот на пациенти на кои им било потребни зголемување на дозата после четири недели лекување изнесувал 80 (57,1%).

Аторвастатинот значително го намалил нивото на вкупниот и ЛДЛ-холестеролот, триглицеридите и аполипопротеин Б во плазма во тек на 26 недели од лекувањето (Табела 2).

Табела 2. Ефекти на аторвастатинот во намалувањето на липидите во плазма кај адолесцентни деца со хетерозиготна семејна хиперхолестеролемија или тешка хиперхолестеролинемија (средна вредност на промената %)

Доза(mg)	N	Вкупен холестерол	ЛДЛ	ХДЛ	Триглицериди	Аполипопротеин Б
Плацебо	47	-1,5	-0,4	-1,9	1,0	0,7
Аторвастатин	140	-31,4	-39,6	2,8	-12,0	-34,0

Средната вредност на ЛДЛ-холестеролот изнесувала 3,38 mmol/L (1,81-6,26 mmol/L) во групата на аторвастатин во споредба со 5,91 (3,93-9,96 mmol/L) во плацебо групата во текот на првите 26 недели од студијата. Во оваа ограничена контролирана студија, не се забележени ефекти на аторвастатинот врз растот или половиот развој на момчиња, како ни промени во менструалниот циклус кај девојчињата. Испитувања не се биле спроведени кај децата пред пубертет ниту пак кај деца помлади од 10 години. Исто така не се испитани нити долгорочните ефекти на лекувањето со аторвастатин во текот на детството со последователно намалување на кардиоваскуларниот морбидитетот и морталитетот кај возрасните.

Превенција на кардиоваскуларните болести

Ефектот на аторвастатинот врз смртноста и несмртноста од коронарни срцеви болести е анализиран во една рандомизирана, двојно слепа студија со плацебо контрола, односно англо-скандинавско испитување на ефектите врз срцето на пациентите кои примале лекови за намалување на липидите (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm, ASCOT-LLA*). Пациентите биле хипертензивни, на возраст од 40 до 79



години, без историја на миокарден инфаркт, не биле лекувани од ангина, а нивоата на вкупниот холестерол биле $\leq 6,5$ mmol/L (251 mg/dl). Сите пациенти имале најмалку 3 претходно дефинирани фактори на кардиоваскуларен ризик: мажите, возраст ≥ 55 години, пушење, дијабетес, историја на коронарна срцева болест кај роднини од прво колено, вкупен холестерол/ХДЛ холестерол > 6 , периферна васкуларна болест, хипертрофија на левиот вентрикул, цереброваскуларни настани во историјата, специфични абнормални вредности на ЕКГ, протеинурија/албуминурија. Не било проценето дека постои висок ризик од прв кардиоваскуларен настан кај сите пациенти вклучени во испитувањето. Пациентите примале антихипертензивна терапија (амлодипин или терапија на база на атенолол, или аторвастатинот во доза од 10 mg на ден ($n = 5,168$) или плацебо ($n = 5,137$)). По 3 години лекување со амлодипин или терапија на база на атенол, средниот крвен притисок паднал од 164,2/94,9 на 138,9/80.1 mmHg (аторвастатин), односно од 164,2/94,3-138,9/80,0 mm Hg (плацебо).

Табела 3. Апсолутно и релативно намалување на ризикот благодарение на аторвастатинот во ASCOT-LLA студијата

Настан	Релативно намалување на ризикот (%)	Број на настани (аторвастатин наспрема плацебо)	Апсолутно намалување на ризикот (%)*	p вредност
Смртоносна КБС и несмртоносен ИМ	36	100 наспрема 154	1,1	0,0005
Вкупни кардиоваскуларни настани и постапки на реваскуларизација	20	178 наспрема 247	1,9	0,0008
Вкупни коронарни настани	29	389 наспрема 483	1,4	0,0006

* Врз основа на разликите во стапките на настани во текот на средното време на следење од 3,3 години.



КСБ = коронарна срцева болест, ИМ = инфаркт на миокардот

Вкупната смртност и кардиоваскуларна смртност не биле значително намалени (185 наспрема 212 настани, $p=0,17$, односно 74 наспрема 82 настани, $p=0,51$). Во анализата на подгрупите според полот (81% мажи, 19% жени), корисно влијание на аторвастатинот било забележано кај мажите, но истиот не можел да биде проценет кај жените, што веројатно се должи на ниската стапка на настани кај оваа подгрупа. Целокупната и кардиоваскуларната смртност биле нумерички повисоки кај пациентките (38 наспрема 30 и 17 наспрема 12), но тоа е статистички значајно. Постои значителна интеракција со основната антихипертензивна терапија. Аторвастатинот значително ја намалил примарната завршна точка (смртоносна КБС и несмртоносен ИМ) кај пациентите лекувани со амлодипин (HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), но не и кај оние лекувани со ателолол (HR 0,83 (0,59-1,17, $p=0,287$).

Во колаборативно испитување на влијанието на аторвастатин кај пациенти со дијабетес (*Collaborative Atrovastatin Diabetes Study, CARDS*), ефектот на аторвастатинот врз смртоносните и несмртоносните кардиоваскуларни болести бил исто така анализиран кај 2838 пациенти со дијабетес тип 2, на возраст 40-75 години, без кардиоваскуларни болести во анамнезата и со вредности на ЛДЛ-холестеролот од 4,14 mmol/L (160 mg/dl), и триглицериди 6,78 mmol/L (600 mg/dl). Исто така, сите пациенти имале барем еден од следниве фактори на ризик: хипертензија, активно пушење, ретинопатија, микроалбуминурија или макроалбуминурија. Во тоа рандомизирано, двојно-слепо, мултицентарско испитување со плацебо контрола, пациентите биле лекувани или со аторвастатин во доза од 10 mg на ден ($n=1428$) или со плацебо ($n=1410$), а средното време на нивното следење било 3, 9 години.

Табела 4. Апсолутно и релативно намалување на ризикот благодарение на аторвастатинот во *CARDS* студијата

Настан	Релативно намалување на ризикот (%)	Број на настани (аторвастатин наспрема плацебо)	Апсолутно намалување на ризикот (%)*	p вредност
Значителни кардиоваскуларни	37	83 наспрема 127	3,2	0,001



настани (смртоносен и несмртоносен АИМ; тивок ИМ, смрт заради акутна КБС, нестабилна ангина, ЦАБГ, ПТКА, реваскуларизација, мозочен удар)				
ИМ (смртоносен и несмртоносен АИМ, тивок ИМ)	42	38 наспрема 64	1,9	0,007
Мозочен удар (смртоносен и несмртоносен)	48	21 наспрема 39	1,3	0,0163

* Врз основа на разликите во стапките на настани во текот на средното време на следење од 3,9 години.

АМИ = акутен миокарден инфаркт; ЦАБС = коронарна артериска премосница; КСБ = коронарна срцева болест; ИМ = инфаркт на миокардот; РТСА = перкутана транслуминална коронарна ангиопластика

Немало докази за разликата во ефектот на лекување според полот, возраста или основните нивоа на ЛДЛ холестерол. Поволен тренд бил забележан во стапката на смртност (82 смртни случаи во групата која примила плацебо, во однос на 61 смртен случај во групата која примала аторвастатин $p=0,0592$).

Рекурентен мозочен удар

Во едно испитување на превенција на мозочен удар со агресивно снижување на нивото на холестерол (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL*), бил анализиран ефектот на аторвастатин во дози од 80 mg на ден или плацебо, врз мозочен удар кај 4.731 пациенти, кои имале мозочен удар или минлив





исхемичен напад во последните 6 месеци, и без коронарна срцева болест во анамнезата. Од нив 60% биле мажи на возраст од 21 до 92 години (просечна возраст 63 години), со просечна основна линија на ЛДЛ-холестеролот од 133 mg/дл (3,4 mmol/l). Средната вредност на ЛДЛ холестеролот била 73 mg/дл (1,9 mmol/l) во текот на лекувањето со аторвастатин, односно 129 mg/дл (3,3 mmol/l) при земањето на плацебо. Средното време на следење на пациентите било 4,9 години. Аторвастатинот од 80 mg го намалил ризикот од примарна завршна точка кај смртоносниот и несмртоносниот мозочен удар за 15% (ХР 0,85, 95% ЦИ, 0,72-1,00, $p=0,05$ или 0,84, 95% ЦИ, 71-0,99, $p=0,03$ по прилагодувањето врз основа на факторите од основаната линија) во споредба со плацебо. Општата смртност била 9,1% (216/2365) кај пациентите кои земале аторвастатин во споредба со 8,9% (211/2366) кај оние кои биле на плацебо. Во пост-хок анализата, аторвастатинот 80 mg ја намалил инциденцата на исхемичен мозочен удар (218/2365, 274/2366 наспроти 9,2%, 11,6%, $p=0,01$) и ја зголемил инциденца на хеморагичен мозочен удар (55/2365, 2,3% наспроти 33/2366, 1,4%, $p=0,02$), во споредба со плацебо. Ризикот од хеморагичен мозочен удар бил зголемен кај пациентите кои биле вклучени во студијата со хеморагичен мозочен удар во анамнезата (7/45 во групата која примала аторвастатин, во споредба со 2/48 во групата која примала плацебо; ХР 4,06, 95% ЦИ, 0,84-19,57), додека пак ризикот од исхемичен мозочен удар бил сличен во двете групи (3/45 во група која примала аторвастатин, во споредба со 2/48 во групата на плацебо, со ХР 1,64, 95% ЦИ, 0,27-9,82). Ризикот од хеморагичен мозочен удар бил зголемен кај пациенти кои биле вклучени во испитувањето со лакунарен инфаркт во анамнезата (20/708 во групата која примала аторвастатин, во споредба со 4/701 во групата која примала плацебо, со ХР 4,99, 95%ЦИ, 1,71-14,61), но ризикот од исхемичен удар бил намален кај овие пациенти (79/708 во групата која примала аторвастатин, во споредба со 102/701 во групата која примала плацебо, со ХР 0,76, 95% ЦИ, 0,57-1,02). Можно е ризикот од мозочен удар да е зголемен кај пациенти лакунарен инфаркт во анамнезата кои примале аторвастатин во доза од 80 mg на ден. Општата смртност била 15,6% (7/45) во групата кои примала аторвастатин, во споредба со 10,4% (5/48) во подгрупата на пациенти со хеморагичен удар во анамнезата. Општата смртноста била 10,9% (77/708) во групата која примала аторвастатин, во споредба со 9,1% (64/701) во групата која примала плацебо во подгрупата на пациенти со лакунарен инфаркт во анамнезата.



5.2 Фармакокинетика

Апсорпција: Аторвастатинот брзо се апсорбира по орална примена; максимална концентрација во плазмата се постигнува во рок од 1 до 2 часа. Степенот на апсорпција расте пропорционално со дозата на аторвастатин. Апсолутната биорасположивост на аторвастатинот е околу 12%, што одговара на инхибициската активност од 30%. Ниската системска биорасположивост е последица на персистимскиот клиренс во гастроинтестиналната слузница и има изразен ефект при прво поминување низ црниот дроб.

Дистрибуција: Просечниот волумен на дистрибуција на аторвастатин е околу 381 L. Аторвастатинот се врзува за протеините на плазма $\geq 98\%$.

Метаболизам: Аторвастатинот се метаболизира преку системот на цитохром P450 3A4 во орто- и пара-хидрокси-дериват и различни бета оксидациони метаболити. Ин витро инхибицијата на HMG-CoA редуктаза преку метаболити е еднаква на онаа на аторвастатинот. Околу 70% од циркулаторната инхибициска активност е поврзана со метаболитите.

Елиминација: Аторвастатинот и неговите метаболити се супстрати на Р-гликопротеин. Аторвастатинот се елиминира примарно во жолчката после метаболизмот во црниот дроб и надвор од него. Нема изразена ентерохепатална циркулација на аторвастатинот. Просечниот полуживот на елиминација кај луѓето е околу 14 часа. Полуживотот на инхибициска активност е околу 20 до 30 часа благодарение на ефектот на метаболитите.

Посебни групи на пациенти:

Геријатрија: Концентрациите на аторвастатин во плазма се повисоки кај постарите здрави доброволци во споредба со младите здрави доброволци, додека ефектите врз липидите се еднакви.

Педијатрија: Фармакокинетички податоци за педијатриската популација не се достапни.

Пол: Концентрациите на аторвастатин кај жените се за околу 20% повисоки отколку кај мажите, а површината под кривата концентрација- време (AUC) е околу 10% пониска. Наведените разлики немаат клиничко значење, бидејќи не постои разлика во



клиничката ефикасност на аторвастатинот во намалувањето на нивоата на липидите и кај двата пола.

Ренална инсуфициенција: Болеста на бубрезите не влијае на фармакокинетиката нити на ефектот на аторвастатин врз липидите.

Инсуфициенција на црниот дроб: Концентрациите на аторвастатин биле значително покачени (16-кратно зголемување на C-мах и 11-кратно зголемување на AUC) кај пациенти со хронично алкохоличарско заболување на црниот дроб. (Childs-Pugh B).

5.3 Претклинички податоци за сигурноста

Аторвастатинот не покажал канцероген потенцијал во испитувањата изведувани на глувци. Максималната доза користена во испитувањата била 63 пати повисока од максималната доза применета кај луѓето на mg/kg телесна тежина (80 mg/ден) и 8 до 16 пати повисока врз на AUC₀₋₂₄. Двегодишната студија спроведена на глувци покажала зголемена инциденца на хепатоцелуларен аденом кај мажјаци и хепатоцелуларен карцином кај женки при максимално применети дози, кои се 250 пати поголеми од максимално определената доза која се применува кај луѓето во mg/kg телесна тежина. Системската експозиција била 6 до 11 пати поголема врз основа на AUC₀₋₂₄. Четири ин витро токсиколошки студии не покажувале мутаген, нити кластоген потенцијал на аторвастатинот, нити пак покажале спроведените ин vivo студии.

6 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Јадро:

Целулоза, микрокристална,

Лактоза монохидрат,

Калциум карбонат,

Хидроксипропилцелулоза,

Полисорбат 80,

Силициум диоксид, колоиден,

Кроскармелоза натриум,

Хидрогенизирано растително масло

Магнезиум стеарат.



Обвивка:
Хипромелоза,
Лактоза хидрат,
Титаниум диоксид (E171),
Макрогол 4000,
Натриум цитрат.

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо

6.3 Рок на употреба

24 месеци

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C, во оригиналното пакување заштитено од влага.
Таблетите Аторвокс се произведуваат во пакување од 30 (3x10) таблети во кутија.

6.5 Пакување (природа и содржина на пакувањето)

OPA/Al/PVC//Al блистер.

6.6. Упатство за употреба / ракување и посебни мерки на претпазливост за отстранување на неупотребениот лек или на отпадните материјали кои потекнуваат од лекот

Не постојат посебни упатства за употреба / ракување.

