

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Torvex[®]/Торвекс

10 mg, 20 mg, 40 mg или 80 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 10 mg, 20 mg, 40 mg или 80 mg аторвастатин (во форма на аторвастатин калциум трихидрат).

Помошни супстанции со познато дејство:

Торвекс 10 mg: една таблета содржи 45,82 mg лактоза.

Торвекс 20 mg: една таблета содржи 91,63 mg лактоза.

Торвекс 40 mg: една таблета содржи 183,26 mg лактоза.

Торвекс 80 mg: една таблета содржи 366,53 mg лактоза.

За целосна листа на помошните супстанции видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- филм-обложени таблети

Торвекс 10 mg филм-обложени таблети: бели, тркалезни, биконвексни, со делбена линија на едната страна и со втиснато 10 на другата страна.

Торвекс 20 mg филм-обложени таблети: бели, тркалезни, биконвексни, со делбена линија на едната страна и со втиснато 20 на другата страна.

Торвекс 40 mg филм-обложени таблети: бели, тркалезни, биконвексни, со делбена линија на едната страна и со втиснато 40 на другата страна.

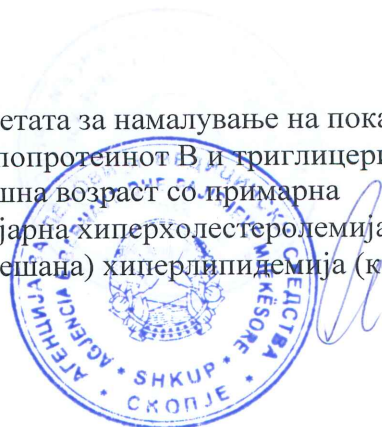
Торвекс 80 mg филм-обложени таблети: бели, долгнавести, биконвексни, со делбена линија на едната страна и со втиснато 80 на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Хиперхолестеролемија

Торвекс е индициран како дополнување на диетата за намалување на покачениот вкупен холестерол, LDL-холестеролот, аполипопротеинот В и триглицеридите кај возрасни, адолесценти и кај деца над 10-годишна возраст со примарна хиперхолестеролемија, вклучувајќи и фамилијарна хиперхолестеролемија (хетрозиготна варијанта) или комбинирана (мешана) хиперлипидемија (која одговара



на тип IIa и IIb според класификацијата по Fredrickson) кога одговорот на применетата диета и на другите нефармаколошки третмани е несоодветен.

Торвекс е индициран за намалување на вкупниот холестерол и на LDL-холестеролот кај возрасни со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, како дополнување на другите третмани за намалување на нивото на липидите (на пр., LDL-афереза) или во случај кога вакви третмани не се достапни.

Превенција од кардиоваскуларни заболувања

Торвекс е индициран за превенција од кардиоваскуларни заболувања кај возрасни пациенти кои имаат висок ризик за појава на кардиоваскуларно заболување (видете го делот 5.1), како дополнителна терапија на корекцијата на другите фактори на ризик.

4.2 Дозирање и начин на примена

Дозирање

Пациентот треба да се придржува кон стандардната диета за снижување на нивото на холестеролот пред да ја почне терапијата со Торвекс и истата треба да продолжи за време на терапијата со Торвекс.

Дозирањето е индивидуално и зависи од почетното ниво на LDL-холестеролот, од целта на терапијата и од одговорот на пациентот.

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

Примарна хиперхолестеролемија и комбинирана (мешана) хиперлипидемија

Кај мнозинството пациенти се постигнува контрола со 10 mg Торвекс, еднаш дневно. Терапевтскиот одговор се постигнува за 2 недели, а максималниот одговор вообичаено се постигнува за 4 недели и се одржува при хронична терапија.

Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Пациентите би требало да започнат со 10 mg Торвекс дневно. Дозирањето треба да биде индивидуално и да се приспособува на секои 4 недели до 40 mg дневно. Потоа дозата може да се зголеми до максимално 80 mg дневно или може да се комбинира секвестрант на жолчна киселина со 40 mg аторвастатин, еднаш дневно.

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Достапни се ограничени податоци (видете го делот 5.1).

Дозата на аторвастатин кај пациентите со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија е од 10 mg до 80 mg дневно (видете го делот 5.1).

Аторвастатинот треба да се користи кај овие пациенти како дополнување на другите третмани за намалување на липидите (на пр., LDL-афереза) или во случај кога такви третмани не се достапни.

Превенција на кардиоваскуларни заболувања

Во клиничките испитувања за примарна превенција дозата била 10 mg дневно. Може да бидат неопходни поголеми дози на лекот за да се постигне нивото на LDL-холестерол кое се препорачува во актуелните водичи.

Истовремена примена со други лекови

Дозата на аторвастатинот не треба да надминува 20 mg дневно кај пациенти што истовремено со аторвастатин земаат и елбасвир/гразопревир (антивирусни лекови за лекување хепатитис Ц) или летермовир за профилакса на цитомегаловирусна инфекција (видете ги деловите 4.4 и 4.5). Не се препорачува примена на аторвастатин кај пациенти што истовремено земаат летермовир со циклоспорин (видете ги деловите 4.4 и 4.5).

Нарушување на бубрежната функција

Не е потребно приспособување на дозата (видете го делот 4.4).

Нарушување на хепаталната функција

Кај пациентите со нарушена хепатална функција Торвекс треба да се употребува со претпазливост (видете ги деловите 4.4 и 5.2). Употребата на Торвекс е контраиндицирана кај пациенти со активно заболување на црниот дроб (видете го делот 4.3).

Постари пациенти

Кај пациентите над 70-годишна возраст ефикасноста и безбедноста на лекот се слични со оние кај општата популација.

Педијатриска популација

Хиперхолестеролемија

Терапијата кај деца треба да ја спроведуваат само доктори што имаат искуство во третман на хиперлипидемија кај педијатриска популација и неопходно е пациентите редовно да се следат со цел да се утврди напредокот.

Кај пациентите со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на 10-годишна возраст и постари, препорачаната почетна доза на аторвастатин изнесува 10 mg дневно (видете го делот 5.1). Во зависност од одговорот и од подносливоста на лекот, дозата може да се зголеми до 80 mg дневно. Дозите треба да се одредат индивидуално во согласност со препорачаната терапевска цел. Приспособувањето на дозите треба да се прави во интервал од 4 недели или повеќе. Титрацијата на дозата до 80 mg на ден е поткрепена со податоци од студии кај возрасни и со ограничени клинички податоци од студии кај деца со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (видете ги деловите 4.8 и 5.1).

Постојат ограничени достапни податоци од отворените студии за ефикасноста и за безбедноста кај деца со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на возраст помеѓу 6 и 10 години. Аторвастатинот не е индициран за терапија на пациенти помлади од 10-годишна возраст. Моментално достапните податоци се опишани во деловите 4.8, 5.1 и 5.2, но не можат да се направат соодветни препораки за дозирањето на лекот. Кај оваа популација може да биде посоодветна употребата на други фармацевтски форми/јачини на лекот.

Начин на примена

Торвекс е наменет за перорална употреба. Дневната доза на аторвастатин се зема одеднаш и може да се земе во кое било време од денот, со храна или без храна.

4.3 Контраиндикации

Торвекс е контраиндициран во следните случаи:



- кај пациенти што се преосетливи на активната супстанција или на некоја од другите супстанции на лекот наведени во делот 6.1;
- кај пациенти што имаат активно заболување на хепарот или необјаснето перзистентно зголемување на серумските трансаминази, кое 3 пати ја надминува горната граница на нормалните вредности;
- кај пациенти што се лекувани со глецапревир/пибренасвир – антивирусни лекови за лекување хепатитис Ц;
- за време на бременост и на лактација, како и кај жени во репродуктивниот период што не користат соодветни мерки за контрацепција (видете го делот 4.6).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Хепатални ефекти

Треба да се направат тестови за испитување на функцијата на црниот дроб пред почетокот и, периодично, во текот на терапијата со аторвастатин. Овие тестови треба да се направат и кај пациенти кај кои ќе се појави некој знак или симптом што укажува на оштетување на црниот дроб.

Пациентите кај кои се појавило зголемување на нивото на серумските трансаминази треба да се опсервираат сè додека оваа абнормалност не се повлече. Доколку зголемувањето на трансаминазите е поголемо повеќе од 3 пати од горната граница на нормалните вредности, се препорачува намалување на дозата или прекин на употребата на лекот (видете го делот 4.8).

Аторвастатин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти што консумираат значително количество алкохол и/или коишто имаат историја на хепатално заболување.

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

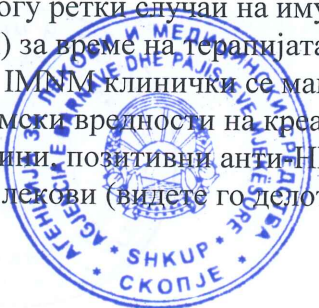
Во post hoc анализа на поттиповите мозочен удар, кај пациентите без коронарна срцева болест (CHD) што неодамна имале мозочен удар или транзитoren исхемичен атак (TIA) била утврдена повисока инциденција на хеморагични мозочни удари кај тие што ја почнале терапијата со 80 mg аторвастатин во споредба со оние што примале плацебо. Зголемен ризик бил особено забележан кај пациентите што имале хеморагичен мозочен удар или лакунарен инфаркт пред започнување на студијата.

За пациентите што претходно имале хеморагичен мозочен удар или лакунарен инфаркт, односот ризик – корист од употребата на 80 mg аторвастатин не е со сигурност утврден и внимателно треба да се процени потенцијалниот ризик за појава на хеморагичен мозочен удар пред започнување на терапијата (видете го делот 5.1).

Ефекти врз скелетните мускули

Аторвастатинот, како и другите инхибитори на HMG-CoA-редуктазата, ретко може да дејствува на скелетните мускули и да предизвика мијалгија, миозитис и миопатија коишто може да прогресираат до рабдомиолиза - потенцијално животозагрозувачка состојба што се карактеризира со значително зголемување на нивото на креатинкиназата (> 10 пати од горната граница на нормалните вредности) - со миоглобинемиија и со миоглобинурија кои може да доведат до бубрежна инсуфициенција.

Забележани се многу ретки случаи на имунолошки посредувана некротизирачка миопатија (IMNM) за време на терапијата или по терапијата со статини, вклучувајќи го и аторвастатинот. IMNM клинички се манифестира со проксимална мускулна слабост и со зголемени серумски вредности на креатинкиназата, кои траат и покрај прекилот на терапијата со статини, позитивни анти-HMG-CoA редуктаза антитела, а се подобрува со имunosупресивни лекови (видете го делот 4.8).



Пред започнување на терапијата

Неопходна е претпазливост при препишување на аторвастатинот кај пациенти што имаат предиспонирачки фактори за рабдомиолиза. Нивото на креатин-киназата треба да се измери пред започнување на терапијата со статини во следните случаи:

- нарушување на бубрежната функција;
- хипотироидизам;
- лична или фамилијарна анамнеза за наследно заболување на мускулите;
- претходна историја на мускулна токсичност со статини или со фибрати;
- претходна историја на заболување на црниот дроб и/или на консумирање големи количества алкохол;
- кај постари пациенти (возраст > 70 години) неопходноста за мерки на претпазливост треба да се процени во зависност од присуството на други предиспонирачки фактори за рабдомиолиза;
- ситуации во кои може да настане зголемување на нивото на лекот во плазмата, како при интеракции со други лекови (видете го делот 4.5) и кај специјални популации вклучувајќи и генетски суппопулации (видете го делот 5.2).

Во овие ситуации, ризикот од терапијата треба да се процени во однос на можната корист и се препорачува клиничко следење.

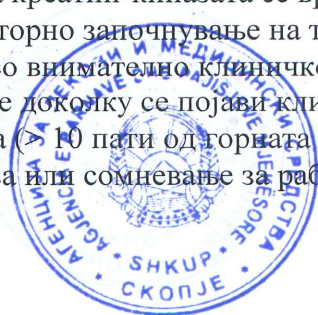
Ако нивото на креатин-киназата е значително покачено (> 5 пати од горната граница на нормалните вредности) пред почетокот на терапијата, терапијата не треба да се почнува.

Мерење на креатин-киназата

Креатин-киназата не треба да се мери по напорно вежбање или во присуство на каква било можна алтернативна причина за зголемување на нивото на креатин-киназата бидејќи во тие случаи се отежнува интерпретацијата на вредностите. Доколку вредностите на креатин-киназата се значително зголемени пред почетокот на терапијата (> 5 од горната граница на нормалните вредности), тие треба да се измерат повторно по 5 до 7 дена за да се потврдат резултатите.

За време на терапијата

- Пациентите мора да се советуваат веднаш да пријават болка во мускулите, грчеви или слабост, особено ако тие се придружени со општо лошо чувство или со треска.
- Ако овие симптоми се појават за време на терапијата со аторвастатин, треба да се измери нивото на креатин-киназата. Доколку вредностите на креатин-киназата се значително зголемени (> 5 од горната граница на нормалните вредности), терапијата со аторвастатин треба да се прекине.
- Ако мускулните симптоми се сериозни и претставуваат секојдневна неудобност за пациентот, дури и ако вредностите на креатин-киназата се зголемени до 5 пати од горната граница на нормалните вредности, треба да се земе предвид прекинување на терапијата.
- Ако симптомите се повлечат и вредностите на креатин-киназата се вратат на нормалните вредности, треба да се размисли за повторно започнување на терапијата со аторвастатин или со друг статин со најмала доза и со внимателно клиничко следење.
- Терапијата со аторвастатин мора да се прекине доколку се појави клинички значајно покачување на нивото на креатин-киназата (> 10 пати од горната граница на нормалните вредности) или ако се постави дијагноза или сомневање за рабдомиолиза.



Истовремена терапија со други лекови

Ризикот од појава на рабдомиолиза е зголемен кога аторвастатинот се дава истовремено со одредени лекови што може да ја зголемат концентрацијата на аторвастатинот во плазмата, какви што се лековите коишто се потентни инхибитори на СYP3A4 или на транспортните протеини (на пр., циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делафавирдин, стирепентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол, летермовир и инхибитори на ХИВ-протеазата, вклучувајќи ги и ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир итн.). Исто така, може да биде зголемен и ризикот од појава на миопатија при истовремена употреба на гемфиброзил, на други деривати на фибринската киселина, антивирусни лекови за лекување хепатитис Ц – ХЦВ (на пр., боцепревир, телапревир, елбасвир/гразопревир, ледипасвир/софосбувир), еритромицин, нијацин или на езетимиб. Доколку е можно, наместо овие лекови, треба да се земе предвид употребата на друга терапија која не дава интеракции со аторвастатин.

Во случај кога е неопходна истовремена употреба на овие лекови со аторвастатин, внимателно треба да се проценат ризикот и користа од таквата терапија. Кога пациентите земаат лекови што ја зголемуваат концентрацијата на аторвастатин во плазмата, се препорачува употреба на помала максимална доза аторвастатин. Исто така, во случај на употреба на потентни инхибитори на СYP3A4 треба да се земе предвид употребата на помала почетна доза аторвастатин и се препорачува соодветно клиничко следење на овие пациенти (видете го делот 4.5).

Аторвастатинот не смее да се употребува истовремено со фузидинска киселина наменета за системска примена или во следните 7 дена по прекинот на лекувањето со овој лек. Кај пациентите кај кои е неопходна системската примена на фузидинска киселина, третманот со аторвастатин треба да биде прекинат во текот на лекувањето со фузидинска киселина. Забележани се случаи на рабдомиолиза (вклучувајќи ги и оние со фатален исход) кај пациенти што ја земале оваа комбинација (видете го делот 4.5). Пациентите треба да бидат советувани да побараат итна медицинска помош доколку почувствуваат слабост, осетливост или болка во мускулите. Лекувањето со статини може да се започне повторно 7 дена по приемот на последната доза фузидинска киселина. Во исклучителни околности, каде што е потребно продолжено лекување со фузидинска киселина, на пр. за лекување тешки инфекции, потребата од истовремена примена на аторвастатин со фузидинска киселина треба да се разгледа индивидуално од случај до случај и под строг медицински надзор.

Ризикот од миопатија и/или од рабдомиолиза може да се зголеми со истовремена примена на инхибитори на HMG-CoA редуктаза (на пр. аторвастатин) и даптомицин (видете го делот 4.5). Треба да се земе предвид привремен прекин на терапијата со Торвекс кај пациенти што примаат даптомицин, освен ако придобивките од истовремената примена не го надминуваат ризикот. Доколку не може да се избегне истовремена примена, нивоата на СК треба да се мерат 2-3 пати неделно и пациентите треба да се следат внимателно за какви било знаци или симптоми што би можеле да претставуваат миопатија.

Педијатриска популација

Во 3-годишната студија базирана на процена на целокупното созревање и развој не се забележани значајни дејства врз растот и врз половото созревање. Процената е направена според Танеровата скала и со мерење на висината и на тежината (видете го делот 4.8).



Интерстицијална белодробна болест

При употреба на некои статини, особено при долготрајна терапија, се пријавени исклучително ретки случаи на интерстицијална белодробна болест (видете го делот 4.8). Интерстицијалната белодробна болест може да се презентира со диспнеја, непродуктивна кашлица и со влошување на општото здравје (замор, губење телесна тежина и треска). Ако постои сомнение дека пациентот има интерстицијална белодробна болест, терапијата со статини треба да се прекине.

Дијабетес мелитус

Некои податоци укажуваат на тоа дека статините, како класа лекови, доведуваат до пораст на нивото на гликозата во крвта и кај пациенти што имаат висок ризик за појава на дијабетес може да доведат до хипергликемија на ниво за кое е соодветна формална терапија за дијабетес. Овој ризик, сепак, е надминат со намалувањето на васкуларниот ризик со статините и затоа не треба да претставува причина за прекинување на терапијата со статини. Состојбата на пациентите што се под ризик (ниво на гликоза на гладно – од 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI > 30kg/m², покачени триглицериди, хипертензија) треба да се следи клинички и биохемиски, во согласност со националните водичи.

Мијастенија

Во неколку случаи е забележано дека статините индуцираат појава или ја влошуваат веќе постојната мијастенија гравис или окуларна мијастенија (видете го делот 4.8). Третманот со аторвастатин треба да се прекине во случај на влошување на симптомите. Забележана е повторна појава на симптомите при (повторна) употреба на истиот или на друг статин.

Експииенти

Торвекс содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, вкупен дефицит на лактаза или гликозно-галактозна малапсорпција не треба да го употребуваат овој лек.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23mg) на доза, т.е. би можело да се каже дека е без натриум.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Влијание на лековите што се применуваат истовремено врз аторвастатинот

Аторвастатинот се метаболизира од цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е супстрат на хепаталните транспортери, транспортерите на органските анионски транспортни полипептиди 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатинот се супстрати на OATP1B1. Исто така, аторвастатинот е идентификуван како супстрат на повеќекратниот резистентен протеин 1 (MDR1) и на резистентниот протеин за карцином на дојка (BCRP), кои може да ги ограничат интестиналната апсорпција и билијарниот клиренс на аторвастатинот (видете го делот 5.2). Истовремената примена на лекови што се инхибитори на CYP3A4 или на транспортните протеини може да доведе до зголемување на концентрацијата на аторвастатинот во плазмата и до зголемен ризик од миопатија.

Ризикот, исто така, може да биде зголемен при истовремена употреба на аторвастатин со други лекови што имаат потенцијал за предизвикување миопатија, како што се дериватите на фибринска киселина и езетимибот (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

Инхибитори на CYP3A4



Покажано е дека потентните инхибитори на CYP3A4 доведуваат до значително зголемување на концентрацијата на аторвастатин (видете ја табелата 1 и деталните информации подолу). Истовремената употреба на потентни инхибитори на CYP3A4 (на пр., циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол, некои антивирусни лекови за лекување хепатитис Ц (на пр., елбасвир/гразопревир) и на инхибитори на ХИВ-протеазата (вклучувајќи ги и ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир итн.) треба да се избегнува, доколку е тоа можно. Во случаите каде што истовремената употреба на овие лекови со аторвастатин не може да се избегне, треба да се земе предвид употреба на помала почетна доза и на помала максимална доза аторвастатин, како и соодветно клиничко следење на пациентот (видете ја табелата 1).

Умерените инхибитори на CYP3A4 (на пр., еритромицин, дилтијазем, верапамил и флуконазол) може да ја зголемат концентрацијата на аторвастатин во плазмата (видете ја табелата 1). Зголемен ризик од миопатија е забележан при употреба на еритромицин заедно со некои статини. Не биле изведени студии кои ги испитуваат интеракциите за процена на ефектите на амиодарон или на верапамил врз аторвастатинот.

Познато е дека амиодаронот и верапамилот ја инхибираат активноста на CYP3A4 и доколку се применуваат заедно со аторвастатинот може да доведат до зголемена експозиција на аторвастатин. Поради тоа, треба да се земе предвид помала максимална доза аторвастатин и се препорачува соодветно клиничко следење на пациентот при истовремена употреба на аторвастатинот со умерени инхибитори на CYP3A4.

Се препорачува соодветно клиничко следење по започнување на терапијата или по приспособување на дозата на инхибиторот.

Индуктори на CYP3A4

Истовремената употреба на аторвастатин со индуктори на цитохромот P450 3A (на пр., ефавиренц, рифампицин, кантарион) може да доведе до различни намалувања на концентрацијата на аторвастатин во плазмата. Како резултат на двојниот механизам на интеракција на рифампицинот (индукција на цитохром P450 3A и инхибиција на хепаталниот транспортер на преземање OATP1B), се препорачува истовремена употреба на аторвастатин со рифампицин поради тоа што одложената употреба на аторвастатин по земањето рифампин била поврзана со значително намалување на концентрацијата на аторвастатин во плазмата.

Влијанието на рифампицинот врз концентрацијата на аторвастатинот во хепатоцитите е непознато и доколку не може да се избегне истовремена употреба, пациентите треба да се следат внимателно за да се процени ефикасноста на терапијата.

Транспортни инхибитори

Инхибиторите на транспортните протеини може да ја зголемат системската експозиција на аторвастатин. Циклоспорин и летемовир се инхибитори на транспортерите вклучени во диспозицијата на аторвастатин, како OATP1B1/1B3, P-gp и BCRP, што доведува до зголемена системска изложеност на аторвастатин (видете табела 1).

Не е познато влијанието на инхибицијата на хепаталните транспортери на преземањето врз концентрацијата на аторвастатинот во хепатоцитите. Доколку не може да се избегне истовремена примена, се препорачува намалување на дозата и клиничко следење на ефикасноста на терапијата (видете табела 1).

Не се препорачува примена на аторвастатин кај пациенти што истовремено земаат летемовир со циклоспорин (видете во делот 4.4).

Гемфиброзил/деривати на фиброинска киселина

Употребата на фибрати како монотерапија повремено е поврзана со мускулни проблеми, вклучувајќи и рабдомиолиза. Ризикот од појава на овие проблеми може да се зголеми при истовремена употреба на деривати на фибринската киселина и на аторвастатин. Доколку не може да се избегне истовремената употреба, се препорачува употреба на најмалата доза аторвастатин со која се постигнува тераписката цел и соодветно следење на пациентите (видете го делот 4.4).

Езетимиб

Употребата на езетимиб како монотерапија е поврзана со мускулни проблеми, вклучувајќи и рабдомиолиза. Ризикот од појава на овие проблеми може да се зголеми при истовремена употреба на езетимиб и на аторвастатин. Се препорачува соодветно клиничко следење на овие пациенти.

Колестипол

При истовремена употреба на колестипол и аторвастатин плазматските концентрации на аторвастатинот и на неговите активни метаболити се намалуваат (однос на концентрацијата на аторвастатин – 0,74). Сепак, ефектот врз намалувањето на нивото на липидите бил поголем кога аторвастатинот и колестиполот биле употребени заедно отколку кога биле давани одделно.

Фузидинска киселина

Ризикот од миопатија, како и од рабдомиолиза, може да биде зголемен при истовремена системска примена на фузидинска киселина и на статини. Механизмот на оваа интеракција е непознат (без разлика дали е фармакодинамичка или фармакокинетичка, или и двете). Кај пациентите што ја примале оваа комбинација се забележани пријави на рабдомиолиза (дури и фатални). Доколку е неопходна системската примена на фузидинска киселина, третманот со аторвастатин треба да биде прекинат во текот на лекувањето со фузидинска киселина (видете го делот 4.4).

Колхицин

Иако студии на интеракции со аторвастатин и колхицин не се спроведени, пријавувани се случаи на миопатија при истовремена употреба на колхицин и на аторвастатин. Се препорачува внимателно следење при пропишување на аторвастатин со колхицин.

Даптомицин

Пријавени се случаи на миопатија и/или рабдомиолиза со инхибитор на HMG-CoA редуктаза (на пр. аторвастатин) при истовремена примена со даптомицин. Доколку не може да се избегне истовремена примена, се препорачува соодветно клиничко следење (видете го делот 4.4).

Ефект на аторвастатинот врз лековите што се земаат истовремено

Дигоксин

При истовремено земање повеќе дози дигоксин со 10 mg аторвастатин, концентрацијата на дигоксин која се постигнува во динамична рамнотежа малку се зголемува. Потребно е соодветно следење на пациентите што примаат дигоксин.

Перорални контрацептиви

Истовремената употреба на аторвастатин со перорални контрацептиви довела до зголемување на концентрацијата на норетиндрон и на етинил естрадиол во плазмата.



Варфарин

Во клиничка студија кај пациенти што примале хронична терапија со варфарин, истовремената употреба на 80 mg аторвастатин дневно со варфаринот довела до мало намалување на протромбинското време, од околу 1,7 секунди, во текот на првите 4 дена од терапијата со аторвастатин. Протромбинското време повторно се вратило во нормалните граници во период од 15 дена од почетокот на терапијата со аторвастатин. Иако биле пријавени само многу ретки случаи на клинички значајни интеракции со антикоагуланти, кај пациентите што земаат кумарински антикоагуланти треба да се утврди протромбинското време пред почетокот на терапијата со аторвастатин и доволно често во раниот тек на терапијата за да се утврди со сигурност дека нема да настане значајна промена во протромбинското време.

Откако ќе се утврди дека протромбинското време е стабилно, опсервацијата може да се врши во интервали кои вообичаено се препорачуваат за пациенти што примаат кумарински антикоагуланти. Доколку дозата на аторвастатинот се промени или доколку терапијата се прекине, треба да се повтори истата процедура. Терапијата со аторвастатин не била поврзана со крвање или со промени во протромбинското време кај пациенти што не земаат антикоагуланти.

Педијатриска популација

Студии што ги испитуваат интеракциите на лековите биле изведени само кај возрасни. Опсегот на интеракции во педијатриската популација не е познат. Гореспоменатите интеракции за возрасните и предупредувањата наведени во делот 4.4 треба да се земат предвид за педијатриската популација.

Табела 1. Влијание на лековите што се даваат истовремено врз фармакокинетиката на аторвастатин

Лекови што се даваат истовремено и режим на дозирање	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Промен и во AUC ^{&}	Клинички препораки [#]
Типранавир 500 mg 2 пати дневно/ Ритонавир 200 mg 2 пати дневно, 8 дена (од 14. до 21. ден)	40 mg во 1. ден, 10 mg во 20. ден	9,4 пати	Во случаите кога е неопходна истовремена употреба со аторвастатин: да не се надмине дозата од 10 mg аторвастатин дневно. Се препорачува клиничко следење на овие пациенти.
Телапревир 750 mg на 8 часа, 10 дена	20 mg, единечна доза	7,9 пати	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, стабилна доза	10 mg еднаш дневно, во текот на 28 дена	8,7 пати	
Лопинавир 400 mg, 2 пати дневно/ Ритонавир 100 mg, 2 пати дневно, 14 дена	20 mg, еднаш дневно, во текот на 4 дена	5,9 пати	Во случаите при коишто е неопходна истовремена употреба со аторвастатин се препорачува помала доза на одржување. При употреба на доза поголема од 20 mg, се препорачува клиничко следење на пациентите.
Кларитромицин 500 mg, 2 пати дневно, 9 дена	80 mg, еднаш дневно, во текот на 8 дена	4,5 пати	



Глецапревир 400 mg, еднаш дневно; Пибрентасвир 120 mg, еднаш дневно, 7 дена	10 mg еднаш дневно, во текот на 7 дена	8,3 пати	Контраиндицирана е истовремената примена со лекови што содржат глецапревир или пибрентасвир (видете го делот 4.3).
Елбасвир 50 mg, еднаш дневно; Гразопревир 200 mg, еднаш дневно, 13 дена	10 mg една доза	1,95 пати	Дозата на аторвастатин не треба да ја надминува дневната доза од 20 mg при истовремена примена со лекови што содржат елбасвир или гразопревир.
Саквинавир 400 mg, 2 пати дневно; Ритонавир (300 mg, 2 пати дневно, од 5 до 7 дена, се зголемува до 400 mg, 2 пати дневно, 8. ден), од 4. до 18. ден, 30 минути по земањето аторвастатин	40 mg еднаш дневно, во текот на 4 дена	3,9 пати	Во случаите кога е неопходна истовремена употреба со аторвастатин се препорачува помала доза на одржување. При употреба на доза поголема од 40 mg се препорачува клиничко следење на пациентите.
Дарунавир 300 mg, 2 пати дневно; Ритонавир 100 mg, 2 пати дневно, 9 дена	10 mg еднаш дневно, во текот на 4 дена	3,4 пати	
Итраконазол 200 mg, еднаш дневно, 4 дена	40 mg, единечна доза	3,3 пати	
Фосампренавир 700 mg, 2 пати дневно; Ритонавир 100 mg, 2 пати дневно, 14 дена	10 mg, еднаш дневно, во текот на 4 дена	2,5 пати	
Фосампренавир 1400 mg, 2 пати дневно, 14 дена	10 mg, еднаш дневно, во текот на 4 дена	2,3 пати	
Летермовир 480 mg еднаш дневно, 10 дена	20 mg една доза	3,29	Дозата на аторвастатин не треба да ја надминува дневната доза од 20 mg при истовремена примена со лекови кои содржат летермовир.
Нелфинавир 1250 mg, 2 пати дневно, 14 дена	10 mg, еднаш дневно, во текот на 28 дена	1,74 пати	Нема посебни препораки
Сок од грејпфрут, 240 ml, еднаш дневно*	40 mg, единечна доза	1,37	Не се препорачува истовремена употреба на големо количество сок од грејпфрут со



			аторвастатин.
Дилтијазем 240 mg, еднаш дневно, 28 дена	40 mg, единечна доза	1,51	По започнување на терапијата или по приспособување на дозата на дилтијазем се препорачува соодветно клиничко следење на овие пациенти.
Еритромицин 500 mg, 4 пати дневно, 7 дена	10 mg, единечна доза	1,33 [^]	Се препорачува помала максимална доза и клиничко следење на овие пациенти.
Амлодипин 10 mg, единечна доза	80 mg, единечна доза	1,18	нема посебни препораки
Циметидин 300 mg, 4 пати дневно, 2 недели	10 mg, еднаш дневно, во тек на 2 недели	1,00	нема посебни препораки
Колестипол 10 g, 2 пати дневно, 24 недели	40 mg еднаш дневно, во текот на 8 недели	0,74**	нема посебни препораки
Антацидна суспензија којашто содржи магнезиум хидроксид и алуминиум хидроксид 30 ml, 4 пати дневно, 2 недели	10 mg, еднаш дневно, во текот на 4 недели	0,66	нема посебни препораки
Ефавиренц 600 mg, еднаш дневно, 14 дена	10 mg, во текот на 3 дена	0,59	нема посебни препораки
Рифампин 600 mg, еднаш дневно, 7 дена (истовремена употреба)	40 mg, единечна доза	1,12	Ако не може да се избегне истовремената употреба, се препорачува симултана употреба на аторвастатин и на рифампин, со клиничко следење.
Рифампин 600 mg, еднаш дневно, 5 дена (одвоено дозирање)	40 mg, единечна доза	0,20	
Гемфиброзил 600 mg, 2 пати дневно, 7 дена	40 mg, единечна доза	1,35	Кај овие пациенти се препорачува помала почетна доза и клиничко следење.
Фенофибрат 160 mg, еднаш дневно, 7 дена	40 mg, единечна доза	1,03	Кај овие пациенти се препорачува помала почетна доза и клиничко следење.
Боцепревир 800 mg, 3 пати дневно	40 mg, единечна доза	2,3	Кај овие пациенти се препорачува помала почетна доза и клиничко следење.



			Дозата на аторвастатинот не треба да ја надмине дневната доза од 20 mg за време на примената на боцепревир.
--	--	--	---

& Претставува сооднос на лекувањето (при истовремена примена на друг лек со аторвастатин и при примена само на аторвастатин).

Видете ги делот 4.4 и делот 4.5 за клиничкото значење.

* Содржи една или повеќе компоненти што го инхибираат ензимот CYP3A4 и може да ја зголеми концентрацијата на лековите во плазмата кои се метаболизираат од ензимот CYP3A4. Внесот на една чаша од 240 ml сок од грејпфрут, исто така, резултирал со намалување на AUC на активниот ортохидрокс метаболит за 20,4 %. Големо количество сок од грејпфрут (преку 1,2 l дневно во тек на 5 дена) довело до зголемување на AUC на аторвастатинот за 2,5 пати и AUC на активните (аторвастатин и метаболити) инхибитори на HMG-CoA редуктаза за 1.3 пати.

**сооднос базиран на еден примерок земен 8 – 16 часа по земањето на дозата

Табела 2. Влијание на аторвастатинот врз фармакокинетиката на лековите што се даваат истовремено

Аторвастатин и режим на дозирање	Лекови кои се даваат истовремено		
	Лек/Доза (mg)	Промен и во AUC ^{&}	Клинички препораки
80 mg, еднаш дневно, во текот на 10 дена	Дигоксин 0,25 mg, еднаш дневно, 20 дена	1,5	Пациентите што земаат дигоксин треба да се следат соодветно.
40 mg, еднаш дневно, во текот на 22 дена	Перорални контрацептиви, еднаш дневно, 2 месеца - норетиндрон 1 mg - етинил естрадиол 35 µg	1,28 1,19	нема посебни препораки
80 mg, еднаш дневно, во текот на 15 дена	* Феназон, 600 mg, единечна доза	1,03	нема посебни препораки
10 mg, единечна доза	Типранавир 500 mg двапати дневно; ритонавир 200 mg двапати дневно, 7 дена	1,08	нема посебни препораки
10 mg, еднаш дневно во текот на 4 дена	Фосампревир 1400 mg двапати дневно, 14 дена	0,73	нема посебни препораки
10 mg, еднаш дневно во текот на 4 дена	Фосампревир 700 mg двапати дневно; ритонавир 100 mg двапати дневно, 14 дена	0,99	нема посебни препораки



& Претставува сооднос на лекувањето (при истовремена примена на друг лек со аторвастатин и при примена само на аторвастатин).

* Истовременото земање повеќе дози аторвастатин и феназон покажало мало влијание или влијание кое не може да се детектира врз клиренсот на феназонот.

4.6 Плодност, бременост и доење

Жени во репродуктивен период

Жените во репродуктивен период треба да користат соодветни контрацептивни мерки за време на терапијата (видете го делот 4.3).

Бременост

Аторвастатинот е контраиндициран во текот на бременоста (видете го делот 4.3). Безбедноста на употребата на аторвастатинот кај бремени жени не е утврдена. Не се изведени контролирани клинички студии со аторвастатин кај бремени жени. Пријавени се ретки случаи на конгенитални аномалии при интраутерина експозиција на инхибитори на HMG-CoA-редуктазата. Испитувањата кај животни покажале репродуктивна токсичност (видете го делот 5.3).

Лекувањето на мајката со аторвастатин може да доведе до намалување на нивото на мевалонат кај фетусот, кој претставува прекурсор во биосинтезата на холестерол. Атеросклерозата е хроничен процес и вообичаено прекилот на лековите за намалување на нивото на липидите во текот на бременоста би требало да има мало влијание врз долгорочниот ризик кој е поврзан со примарната хиперхолестеролемија. Поради тоа, аторвастатинот не треба да се употребува кај бремени жени, кај жени што се обидуваат да забременат или кај оние што се сомневаат дека се бремени. Терапијата со аторвастатин треба да се прекине за време на бременоста или сè додека не се утврди дека жената не е бремена (видете го делот 4.3).

Доење

Не е познато дали аторвастатинот или неговите метаболити се излучуваат во мајчиното млеко. Кај стаорци, концентрацијата на аторвастатинот и на неговите активни метаболити во плазмата е слична со онаа во млекото (видете го делот 5.3). Поради можноста за појава на сериозни несакани ефекти, жените што земаат аторвастатин не треба да ги дојат своите деца (видете го делот 4.3). Аторвастатинот е контраиндициран во текот на доењето (видете го делот 4.3).

Плодност

Во испитувањата кај животни аторвастатинот немал влијание врз фертилноста кај животните од машки или од женски пол (видете го делот 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

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

4.8 Несакани дејства

Во базата податоци на клинички студии за аторвастатинот контролирани со плацебо, извршени кај 16.066 пациенти (8.755 третирани со аторвастатин наспроти 7.311 пациенти третирани со плацебо) што биле лекувани во период со просечно времетраење од 53 недели, 5,2 % од пациентите што примале аторвастатин ја прекинале



терапијата поради појава на несакани ефекти, во споредба со 4,0 % од пациентите што примале плацебо.

Врз основа на податоците од клиничките студии и на екстензивното постмаркетиншко искуство, податоците што следат го прикажуваат профилот на несакани ефекти на аторвастатинот.

Несаканите дејства се класифицирани според фреквенција, според следнава дефиниција: многу чести ($> 1/10$); чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); не многу чести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$); многу ретки ($\leq 1/10\ 000$) и со непозната фреквенција (не може да биде проценета од достапните податоци).

Инфекции и паразитизам

Чести: назофарингитис.

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем

Ретки: тромбоцитопенија.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Чести: алергиски реакции.

Многу ретки: анафилакса.

Нарушувања на метаболизмот и на исхраната

Чести: хипергликемија.

Не многу чести: хипогликемија, покачување на телесната тежина, анорексија.

Психијатриски нарушувања

Не многу чести: кошмари, несоница.

Нарушувања на нервниот систем

Чести: главоболка.

Не многу чести: вртоглавица, парестезии, хипоестезија, дисгеузија, амнезија.

Ретки: периферна невропатија.

Непозната фреквенција: мијастенија гравис.

Нарушувања на очите

Не многу чести: заматен вид.

Ретки: нарушување на видот.

Непозната фреквенција: окуларна мијастенија.

Нарушувања на увото и на лавиринтот

Не многу чести: тинитус.

Многу ретки: губење на слухот.

Васкуларни нарушувања

Ретки: васкулитис.

Респираторни, градни и медијастинални нарушувања

Чести: фаринголарингална болка, епистакса.

Нарушувања на гастроинтестиналниот систем



Чести: констипација, флатуленција, диспепсија, гадење, дијареја.
Не многу чести: повраќање, болка во горниот и во долниот дел од абдоменот, еруктација, панкреатитис.

Хепатобилијарни нарушувања

Не многу чести: хепатитис.
Ретки: холестаза.
Многу ретки: хепатална инсуфициенција.

Нарушувања на кожата и на поткожните ткива

Не многу чести: уртикарија, исип на кожата, јадеж, алопеција.
Ретки: ангионевротски едем, булозен дерматитис, вклучувајќи и мултиформен еритем, Стивенс-Џонсонов синдром и токсична епидермална некролиза, лихеноидна реакција на лекот.

Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и на сврзните ткива

Чести: мијалгија, артралгија, болка во екстремитетите, мускулни спазми, отекување на зглобовите, болка во грбот.
Не многу чести: болка во вратот, мускулна слабост.
Ретки: миопатија, миозитис, рабдомиолиза, мускулна руптура, тендинопатија – понекогаш искомпликувана со руптура.
Многу ретки: синдром сличен на лупус.
Непозната фреквенција: имунолошки посредувана некротизирачка миопатија (видете го делот 4.4).

Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите

Многу ретки: гинекомастија.

Опити нарушувања и промени што се појавуваат на местото на апликација

Не многу чести: општо лошо чувство, астенија, болка во градите, периферен едем, замор, пирексија.

Лабораториски испитувања

Чести: абнормални резултати на функционалните тестови на хепарот, покачено ниво на креатин-киназата во крвта.
Не многу чести: позитивен наод на леукоцити во урината.

Како и другите инхибитори на HMG-CoA-редуктазата, и при употребата на аторвастатинот биле пријавени случаи на покачено ниво на трансаминазите. Овие промени вообичаено биле мали, минливи и немало потреба од прекинување на терапијата. Клинички значајно (> 3 пати од горната граница на нормалните вредности) покачување на серумските трансаминази се јавило кај 0,8 % од пациентите што примале аторвастатин. Ова покачување зависело од дозата и било реверзибилно кај сите пациенти.

Покачување на нивото на креатин-киназата поголемо 3 пати од горната граница на нормалните вредности се појавило кај 2,5 % од пациентите што примале аторвастатин, слично на клиничките испитувања со други инхибитори на HMG-CoA-редуктазата. Нивоа 10 пати поголеми од горната граница на нормалните вредности се појавиле кај 0,4 % од пациентите што примале аторвастатин (видете го делот 4.4).

Педијатриска популација

Педијатриските пациенти на возраст од 10 до 17 години што биле лекувани со аторвастатин имале, главно, сличен профил на несакани дејства како оние што биле лекувани со плацебо, најчесто со појава на инфекции и во двете групи, без разлика на причината. Не се забележани значајни дејства врз растот и врз половото созревање во 3-годишната студија базирана на процена на целокупното созревање и развој – процената е направена според Танеровата скала и со мерење на висината и на тежината. Безбедноста и подносливоста кај педијатриската популација била слична со веќе познатиот безбедносен профил на аторвастатинот кај возрасната популација.

Базата на податоци за клиничка безбедност вклучува податоци за безбедност за 520 педијатриски пациенти што примале аторвастатин, од кои 7 пациенти биле под 6-годишна возраст, 121 пациент биле на возраст помеѓу 6 и 9 години и 392 пациенти биле на возраст помеѓу 10 и 17 години. Врз основа на достапните податоци, фреквенцијата, типот и тежината на несаканите реакции кај децата се слични со тие кај возрасните.

При употребата на некои статини се пријавени следните несакани ефекти:

- сексуална дисфункција;
- депресија;
- исклучително ретки случаи на интерстицијална белодробна болест, особено при долготрајна терапија (видете го делот 4.4);
- дијабетес мелитус: фреквенцијата ќе зависи од присуството или од отсуството на фактори на ризик (ниво на гликоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², покачени триглицериди, анамнеза за хипертензија).

Пријавување несакани дејства

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

4.9 Предозирање

Специфична терапија за предозирање со аторвастатин не е достапна. Доколку настане предозирање, пациентот треба да се лекува симптоматски и треба да се спроведат супортивни мерки, според потребите. Потребно е да се направат тестови за испитување на функцијата на црниот дроб и треба да се следи серумското ниво на креатинкиназата. Поради екстензивното врзување на аторвастатинот за плазматските протеини, не се очекува дека хемодијализата значително ќе го зголеми клиренсот на аторвастатинот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: хиполипемик, инхибитори на HMG-CoA-редуктаза
Анатомско-терапевтско-хемиска класификација (АТЦ): C10AA05



Аторвастатинот е селективен компетитивен инхибитор на HMG-CoA-редуктазата, ензим кој е одговорен за конверзијата на 3-хидрокси-3-метил-глутарил- коензим А во мевалонат, прекурсор на стеролите, вклучувајќи го и холестеролот.

Во хепарот триглицеридите и холестеролот се вградуваат во липопротеините со многу мала густина (VLDL) и се ослободуваат во плазмата за пренос до периферните ткива. Липопротеините со мала густина (LDL) се создаваат од VLDL и се катаболизираат примарно преку рецептори со висок афинитет за LDL (LDL-рецептор).

Аторвастатинот ја намалува концентрацијата на холестеролот и на липопротеините во серумот преку инхибиција на HMG-CoA-редуктазата и, последователно на тоа, преку биосинтезата на холестерол во хепарот и зголемување на бројот на хепаталните LDL-рецептори на површината на клетките за зголемено преземање и катаболизам на LDL. Аторвастатинот го намалува создавањето на LDL и бројот на LDL-честичките.

Аторвастатинот доведува до силно и одржливо зголемување на активноста на LDL-рецепторите, како и до корисна промена во квалитетот на циркулирачките LDL-честички.

Аторвастатинот е ефикасен во намалување на LDL-холестеролот кај пациентите со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, популација која вообичаено не дава одговор на лекови за намалување на нивото на липидите.

Се покажало дека аторвастатинот довел до намалување на концентрацијата на вкупниот холестерол (30 % – 46 %), LDL-холестеролот (41 % – 61 %), аполипопротеинот В (34 % – 50 %) и на триглицеридите (14 % – 33 %) и довел до варијабилан пораст во HDL-холестеролот и на аполипопротеинот А1 во зависност од дозата. Овие резултати се конзистентни кај пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, форми на хиперхолестеролемија кои не се фамилијарни и мешана хиперлипидемија, вклучувајќи и пациенти со дијабетес мелитус независен од инсулин.

Докажано е дека намалувањето на вкупниот холестерол, LDL-холестеролот и на аполипопротеинот В го намалува ризикот од појава на кардиоваскуларни заболувања и на морталитет поради кардиоваскуларните заболувања.

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Во мултицентрична отворена студија со времетраење од 8 недели, со можност за екстензија со варијабилно траење, биле вклучени 335 пациенти, од кои 89 пациенти имале хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија. Кај овие 89 пациенти просечното намалување на LDL-холестеролот изнесувало приближно 20 %.

Аторвастатинот бил применуван во доза до 80 mg/дневно.

Атеросклероза

Во клиничката студија REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) бил испитуван ефектот на интензивното намалување на липидите (со 80 mg аторвастатин и стандардна терапија за намалување на нивото на липидите со 40 mg правастатин) врз коронарната атеросклероза, со помош на интраваскуларен ултразвук, при ангиографија, кај пациенти со коронарна срцева болест. Во оваа рандомизирана двојно слепа мултицентрична контролирана клиничка студија бил направен интраваскуларен ултразвук во почетокот и по 18 месеци, кај 502 пациента. Во групата пациенти што примале аторвастатин (n=253) немало прогресија на атеросклерозата.

Просечната промена изразена во проценти, од почетокот, во вкупниот волумен на атеромот (примарен критериум во испитувањето) бил -0,4 % (p=0,98) во групата што примала аторвастатин и +2,7 % (p=0,001) во групата што примала правастатин (n=249).

Во споредба со правастатинот, ефектите на аторвастатинот биле статистички значајни ($p=0,02$). Ефектот на интензивното намалување на липидите врз кардиоваскуларните крајни точки (на пр., потребата за реваскуларизација, нефатален инфаркт на миокардот, смрт поради коронарна болест) не бил испитуван во оваа студија.

Во групата што примала аторвастатин, LDL-холестеролот бил намален до $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$) во просек, од почетните вредности $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 28$), додека во групата што примала правастатин, LDL-холестеролот бил намален до $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dl} \pm 26$) во просек, од почетните вредности $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 26$) ($p<0,0001$). Аторвастатинот, исто така, значително го намалил просечното ниво на вкупниот холестерол за $34,1 \%$ (правастатин: $-18,4 \%$, $p<0,0001$), просечното ниво на триглицеридите за 20% (правастатин: $-6,8 \%$, $p<0,0009$) и просечното ниво на аполипопротеинот В за $39,1 \%$ (правастатин: $-22,0 \%$, $p<0,0001$). Аторвастатинот довел до зголемување на просечното ниво на HDL-холестеролот за $2,9 \%$ (правастатин: $+5,6 \%$, $p=\text{незначајно}$). Во групата што примала аторвастатин вредноста на CRP била намалена во просек за $36,4 \%$ во споредба со намалување од $5,2 \%$ во групата што примала правастатин ($p<0,0001$).

Резултатите од испитувањето биле постигнати со доза на аторвастатинот од 80 mg .

Затоа тие не може да се екстраполираат на помалите дози на лекот.

Профилот на безбедност и толерантност бил сличен во двете групи.

Во оваа студија не бил испитуван ефектот на интензивното намалување на нивото на липидите врз кардиоваскуларните крајни точки на студијата. Затоа клиничкото значење на резултатите во однос на примарната и на секундарната превенција на кардиоваскуларните заболувања е непознато.

Акутен коронарен синдром

Во студијата MIRACL бил испитуван ефектот на 80 mg аторвастатин кај 3.086 пациенти (аторвастатин $n=1.538$; плацебо $n=1.548$) со акутен коронарен синдром (миокарден инфаркт без Q-бран или нестабилна ангина пекторис). Терапијата била започната во текот на акутната фаза по приемот во болница и траела во период од 16 недели.

Терапијата со 80 mg аторвастатин на ден го продолжила времето до појава на комбинираната примарна крајна цел, дефинирана како смрт поради која било причина, нефатален миокарден инфаркт, ресуспитација поради срцев застој или ангина пекторис, со доказ за исхемија на миокардот поради која било неопходна хоспитализација, укажувајќи на намалување на ризикот за 16% ($p=0,048$). Ова било, во најголем дел, резултат на намалување од 26% во повторната хоспитализација поради ангина пекторис со доказ за исхемија на миокардот ($p=0,018$). Другите секундарни крајни цели не постигнале статистичка значајност (вкупно: плацебо – $22,2 \%$, аторвастатин – $22,4 \%$).

Безбедносниот профил на аторвастатинот во студијата MIRACL бил конзистентен со она што е наведено во делот 4.8.

Превенција на кардиоваскуларни заболувања

Во рандомизирана двојно слепа ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm) плацебо-контролирана студија бил испитуван ефектот на аторвастатинот врз фаталната и врз нефаталната коронарна срцева болест. Пациентите биле хипертензивни, на возраст од 40 до 79 години и претходно немале инфаркт на миокардот ниту, пак, примале терапија за ангина и со ниво на вкупен холестерол $\leq 6,5 \text{ mmol/l}$ (251 mg/dl). Сите пациенти имале најмалку 3 претходно дефинирани кардиоваскуларни фактори на ризик: машки пол, возраст ≥ 55 години, пушење, дијабетес, анамнеза за хронична срцева болест кај роднини од прво колено, вкупен

холестерол: HDL-холестерол > 6, периферна васкуларна болест, хипертрофија на левата комора, претходно цереброваскуларно заболување, специфични абнормални вредности во ЕКГ, протеинурија/албуминурија. Сите пациенти што биле вклучени во студијата немале висок ризик за прво кардиоваскуларно заболување. Пациентите биле лекувани со антихипертензивна терапија (амлодипин или атенолол) и со 10 mg аторвастатин дневно (n=5.168) или со плацебо (n=5.137).

Ефектот на аторвастатинот врз апсолутното и врз релативното намалување на ризикот е прикажан подолу:

Настан	Релативно намалување на ризикот (%)	Број на настани (аторвастатин наспроти плацебо)	Апсолутно намалување на ризикот ¹ (%)	р-вредност
Фатална кардиоваскуларна болест плус нефатален миокарден инфаркт	36 %	100 наспроти 154	1,1 %	0,0005
Вкупен број кардиоваскуларни заболувања и процедури за ревакуларизација	20 %	389 наспроти 483	1,9 %	0,0008
Вкупен број коронарни заболувања	29 %	178 наспроти 247	1,4 %	0,0006

¹Проценето врз основа на разликата во општата стапка на заболувања кои се случиле во тек на просечен период на следење од 3,3 години.

Вкупниот морталитет и кардиоваскуларниот морталитет биле незначително намалени (185 наспроти 212 заболувања, p=0,17 и 74 наспроти 82 заболувања, p=0,51). При анализа на подгрупите според пол (81 % пациенти од машки пол, 19 % пациенти од женски пол), корисен ефект на аторвастатинот бил забележан кај пациентите од машки пол, а не бил утврден кај пациентите од женски пол веројатно како резултат на ниската стапка на заболувања кај подгрупата пациенти од женски пол.

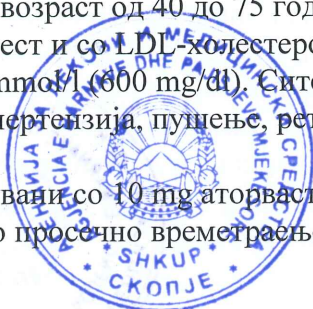
Вкупната и кардиоваскуларната смртност биле со поголем број кај пациентите од женски пол (38 наспроти 30 и 17 наспроти 12), но ова не било статистички значајно.

Основната антихипертензивна терапија имала значајно влијание врз третманот.

Аторвастатинот значајно ја намалил примарната крајна точка (фатална коронарна срцева болест плус нефатален инфаркт на миокардот) кај пациенти што биле лекувани со амлодипин (HR 0,47 (0,32 – 0,69), p=0,00008), но не и кај оние што биле лекувани со атенолол (HR 0,83 (0,59 – 1,17), p=0,287).

Во CARDS студијата (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) – рандомизирана, двојно слепа, мултицентрична студија контролирана со плацебо – бил проценет ефектот на аторвастатинот врз фаталната и врз нефаталната кардиоваскуларна болест кај пациенти со тип 2 дијабетес, на возраст од 40 до 75 години, без претходна анамнеза за кардиоваскуларна болест и со LDL-холестерол $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) и триглицериди $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Сите пациенти имале најмалку 1 од следните фактори на ризик: хипертензија, пушење, ретинопатија, микроалбуминурија или макроалбуминурија.

Пациентите биле лекувани со 10 mg аторвастатин дневно (n=1.428) или со плацебо (n=1.410) во период со просечно време следење на следењето од 3,9 години.



Ефектот на аторвастатинот врз апсолутното и врз релативното намалување на ризикот е прикажан подолу:

Настан	Релативно намалување на ризикот (%)	Број на настани (аторвастатин наспроти плацебо)	Апсолутно намалување на ризикот ¹ (%)	р-вредност
Мајорни кардиоваскуларни настани (фатален и нефатален акутен инфаркт на миокардот, тивок миокарден инфаркт, смрт поради акутна коронарна срцева болест, нестабилна ангина, коронарен бајпас со артериски графт, перкутана транслуминална коронарна ангиопластика, реваскуларизација, мозочен удар)	37 %	83 наспроти 127	3,2 %	0,0010
Миокарден инфаркт (фатален и нефатален акутен миокарден инфаркт, тивок миокарден инфаркт)	42 %	38 наспроти 64	1,9 %	0,0070
Мозочен удар (фатален и нефатален)	48 %	21 наспроти 39	1,3 %	0,0163

¹Проценето врз основа на разликата во општата стапка на заболувања кои се случиле во тек на просечен период на следење од 3,9 години.

Немало доказ за разлика во ефектот на терапијата во зависност од полот, возраста или од почетното ниво на LDL-холестеролот. Позитивен тренд бил забележан во однос на стапката на смртност (82 случаи на смрт во групата што примала плацебо наспроти 61 случај на смрт во групата што примала аторвастатин, $p=0,0592$).

Рекурентен мозочен удар

Во SPARCL студијата (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study) бил испитуван ефектот на 80 mg аторвастатин дневно, во споредба со ефектот на плацебо, врз мозочниот удар кај 4.731 пациент што во претходните 6 месеци имале мозочен удар или транзитoren исхемичен атак (TIA), а немале коронарна срцева болест. Шеесет проценти од пациентите биле од машки пол, на возраст од 21 до 92 години (во просек 63 години), и имале просечно почетно ниво на LDL-холестерол од 133 mg/dL (3,4 mmol/l). Просечното ниво на LDL-холестерол било 73 mg/dL (1,9 mmol/l) во текот на терапијата со аторвастатин и 129 mg/dL (3,3 mmol/l) во текот на терапијата со плацебо. Просечното времетраење на следењето било 4,9 години.

Аторвастатинот во доза од 80 mg го намалил ризикот од примарната крајна цел (фатален или нефатален мозочен удар) за 15 % (HR 0,85; 95 % CI, 0,72 – 1,00; $p=0,05$ или 0,84; 95 % CI, 0,71 – 0,99; $p=0,03$), во споредба со плацебо, по приспособување на почетните вредности. Вкупниот морталитет бил 9,1 % (216/2365) за аторвастатинот наспроти 8,9 % (211/2366) за плацебо.

Во post hoc-анализата аторвастатинот во доза од 80 mg ја намалил инциденцијата на исхемичен мозочен удар (218/2365, 9,2 % наспроти 274/2366, 11,6 %, $p=0,01$) и ја зголемил инциденцијата на хеморагичен мозочен удар (55/2365, 2,3 % наспроти 33/2366, 1,4 %, $p=0,02$), во споредба со плацебо.

- Ризикот од појава на хеморагичен мозочен удар бил зголемен кај пациентите што пред почетокот на студијата веќе имале хеморагичен мозочен удар (7/45 за аторвастатинот наспроти 2/48 за плацебо; HR 4,06; 95 % CI, 0,84 – 19,57), а ризикот од појава на исхемичен мозочен удар бил сличен меѓу групите (3/45 за аторвастатин наспроти 2/48 за плацебо; HR 1,64; 95 % CI, 0,27 – 9,82).

- Ризикот од појава на хеморагичен мозочен удар бил зголемен кај пациентите што пред почетокот на студијата имале лакунарен инфаркт (20/708 за аторвастатин наспроти 4/701 за плацебо; HR 4,99; 95 % CI, 1,71 – 14,61), но ризикот од појава на исхемичен мозочен удар бил намален кај овие пациенти (79/708 за аторвастатин наспроти 102/701 за плацебо; HR 0,76; 95 % CI, 0,57 – 1,02). Вкупниот ризик од појава на мозочен удар може да биде зголемен кај пациентите со претходен лакунарен инфаркт што примаат аторвастатин во доза од 80 mg дневно.

Смртноста, поради која било причина, изнесувала 15,6 % (7/45) за аторвастатин наспроти 10,4 % (5/48) во подгрупата пациенти со претходен хеморагичен мозочен удар.

Смртноста поради која било причина била 10,9 % (77/708) за аторвастатин наспроти 9,1 % (64/701) за плацебо во подгрупата пациенти со претходен лакунарен инфаркт.

Педијатриска популација

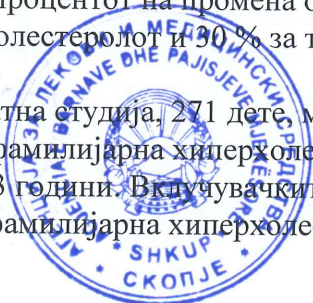
Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија кај педијатриски пациенти на возраст од 6 до 17 години

Со цел да се проценат фармакокинетиката, фармакодинамиката, безбедноста и толерантноста на аторвастатинот, била спроведена отворена студија со времетраење од 8 недели кај деца и кај адолесценти со генетски потврдена хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија и со почетно ниво на LDL-холестеролот ≥ 4 mmol/l. Биле вклучени вкупно 39 деца и адолесценти на возраст помеѓу 6 и 17 години. Во кохортата А биле вклучени 15 деца, на возраст помеѓу 6 и 12 години, во Танеров стадиум 1. Во кохортата В биле вклучени 24 деца, на возраст помеѓу 10 и 17 години, во Танеров стадиум ≥ 2 .

Почетната доза аторвастатин била 5 mg дневно во форма на таблета за цваќање, во кохортата А, и 10 mg дневно во форма на таблета, во кохортата В. Доколку не се постигнело целното ниво на LDL-холестерол $< 3,35$ mmol/l во четвртата недела и доколку аторвастатинот добро се толерирал, било дозволено да се удвои дозата аторвастатин.

Средните вредности за LDL-холестеролот, триглицеридите, VLDL-холестеролот и за аполипопротеинот В до втората недела се намалиле кај сите субјекти. Кај субјектите кај кои дозата била удвоена било забележано дополнително намалување уште во втората недела, при првичната процена, по зголемувањето на дозата. Просечниот процент на намалување на параметрите на липидите бил сличен кај двете кохорти, независно од тоа дали субјектот продолжил да ја зема почетната доза или земал удвоена доза. Во осмата недела, во просек, процентот на промена од почетните вредности изнесувал приближно 40 % за LDL-холестеролот и 30 % за триглицеридите, преку опсегот на изложеност.

Во друга отворена еднократна студија, 271 дете, машки и женски, на возраст од 6 до 15 години, со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, биле вклучени и лекувани со аторвастатин 3 години. Вклучувачките критериуми на оваа студија биле потврдена хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија и LDL-холестерол ≥ 4



mmol/l (приближно 152 mg/dL). Во студијата биле вклучени 139 деца во развојната фаза Танер 1 (главно движејќи се од 6- до 10-годишна возраст). Дозирањето на аторвастатинот (еднаш дневно) било започнато со доза од 5 mg (таблети за цвакање) кај деца помали од 10 години. Кај децата над 10-годишна возраст била иницирана доза од 10 mg (еднаш дневно). Кај сите деца било можно титрирање на дозите со цел да се постигне ниво на LDL-холестерол < 3,35 mmol/l. Средната доза, според телесната тежина, за деца на возраст од 6 до 9 години била 19,6 mg, а за децата од 10 години и постари од 10 години била 23,9 mg.

Средната вредност за LDL-холестеролот била 6,12 (1,26) mmol/l, што е приближно 233 (48) mg/dL. Видете ја табелата 3 за крајните резултати.

Податоците укажуваат на тоа дека лекот нема дејство на ниту еден од параметрите на раст и на развој (како на пр., висина, тежина, БМИ, Танеровата скала, процена на целокупното созревање и развој) кај педијатриската популација и кај адолесцентите со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, кои примале аторвастатин за време на лекувањето во 3-годишната студија. При процената на ефектите на лекот не се забележани промени во висината, тежината, БМИ, во однос на возраста и на полот.

Табела 3. Влијанието на аторвастатинот врз намалувањето на липидите кај машки и кај женски адолесценти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (mmol/l)

Временска точка	N	Вкупен холестерол (S.D.)	LDL-холестерол (S.D.)	HDL-холестерол (S.D.)	Триглицерид и (S.D.)	Аполипопротеин В (S.D.)#
Почетна вредност	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
30. месец	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
36. месец/ЕТ	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

„36. месец/ЕТ“ вклучува податоци од завршната посета на субјектите кај кои испитувањето било готово пред планираната временска рамка од 36 месеци, како и целосните 36-месечни податоци од субјектите.

30. месец/N за овој параметар бил 207;

**=почетната вредност N за овој параметар бил 270;

***= 36. месец/ЕТ N за овој параметар бил 243;

#=g/l за аполипопротеин В.

Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија кај педијатриски пациенти на возраст помеѓу 10 и 17 години

Во двојно слепа студија контролирана со плацебо, по која следела отворена фаза, 187 момчиња и девојчиња по менарха, на возраст меѓу 10 и 17 години (средна вредност 14,1 години), со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија или со тешка хиперхолестеролемија биле одбрани да примаат аторвастатин (n=140) или плацебо (n=47) во тек на 26 недели, а потоа сите примале аторвастатин во тек на 26 недели. Дозата аторвастатин била 10 mg (еднаш дневно) во тек на првите 4 недели и била зголемена до 20 mg доколку нивото на LDL-холестеролот било > 3,36 mmol/l.

Аторвастатинот значително го намалил нивото на вкупниот холестерол, LDL-холестеролот, на триглицеридите и на аполипопротеинот В во плазмата во тек на двојно слепата фаза, со времетраење од 26 недели. Просечната вредност на LDL-холестеролот била 3,38 mmol/l (опсег: 1,81 – 6,26 mmol/l) во групата што примала аторвастатин, во споредба со 5,91 mmol/l (опсег: 3,93-9,96 mmol/l) во групата што примала плацебо во тек на двојно слепата фаза, со времетраење од 26 недели.

Дополнителното педијатриско испитување на аторвастатинот во споредба со колестиполот кај пациенти со хиперхолестеролемија, на возраст од 10 до 18 години, покажало дека

аторвастатинот (N=25) довел до значајно намалување на LDL-холестеролот во 26. недела ($p < 0,05$) во споредба со колестипол (N=31).

Испитувањето кај пациенти со тешка хиперхолестеролемија (вклучувајќи и хомозиготна хиперхолестеролемија) вклучувало 46 педијатриски пациенти лекувани со аторвастатин, со доза приспособена на одговорот (некои субјекти примале 80 mg аторвастатин на ден). Студијата траела 3 години: LDL-холестеролот бил намален за 36 %.

Долготрајната ефикасност на терапијата со аторвастатин во детството, за намалување на морбидитетот и на морталитетот, во возрастна доба не е утврдена.

Европската агенција за лекови ја прекинала обврската за поднесување на резултатите од испитувањата со аторвастатин кај деца на возраст од 0 до 6 години за терапија на хетерозиготна хиперхолестеролемија и кај деца на возраст од 0 до 18 години за терапија на хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, комбинирана (мешана) хиперхолестеролемија, примарна хиперхолестеролемија и за превенција на кардиоваскуларни заболувања (видете го делот 4.2 за информации за употреба на лекот кај деца).

5.2 Фармакокинетички својства

Апсорпција

Аторвастатинот брзо се апсорбира по перорална употреба; максималната концентрација во плазмата се постигнува за 1 до 2 часа. Степенот на апсорпција се зголемува пропорционално со аплицираната доза на лекот. По орална примена расположливоста на филм-обложените таблети аторвастатин е од 95 % до 99 %, во споредба со оралниот раствор. Апсолутната биорасположливост на аторвастатинот изнесува околу 12 %, додека системската расположливост на инхибиторната активност врз HMG-CoA-редуктаза изнесува приближно 30 %. Малата системска биорасположливост се должи на пресистемскиот клиренс во гастроинтестиналниот тракт и/или на метаболизмот на првиот премин во црниот дроб.

Дистрибуција

Средниот волумен на дистрибуција на аторвастатинот изнесува околу 381 l. Врзувањето на аторвастатинот за протеините на плазмата изнесува 98 %.

Биотрансформација

Аторвастатинот се метаболизира преку цитохромот P450 3A4 до ортодеривати и парахидроксилни деривати и до различни бета-оксидациони производи. Независно од другите патишта, овие продукти понатаму се метаболизираат преку глукуронидација. In vitro инхибицијата на HMG-CoA-редуктазата од ортометаболитите и парахидроксилните метаболити е еквивалентна на инхибицијата на аторвастатинот. Приближно 70 % од циркулирачката инхибиторна активност врз HMG-CoA-редуктазата се должи на активните метаболити.

Елиминација

Аторвастатинот се елиминира примарно преку жолчката, по хепатичен и/или екстрахепатичен метаболизам. Сепак, аторвастатинот не подлежи на значајна ентерохепатична циркулација. Средното полувреме на елиминација кај луѓето изнесува приближно 14 часа. Полувремето на инхибиторната активност врз HMG-CoA-

редуктазата е приближно 20 до 30 часа и се должи на дејството на активните метаболити.

Аторвастатинот е супстрат на хепаталните транспортери, транспортерите на органските анијонски транспортни полипептиди 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатинот се супстрати на OATP1B1. Исто така, аторвастатинот е идентификуван како супстрат на повеќекратниот резистентен протеин 1 (MDR1) и на резистентниот протеин за карцином на дојка (BCRP), кои може да ја ограничат интестиналната апсорпција и билијарниот клиренс на аторвастатинот.

Посебни популации:

Постари пациенти

Концентрацијата на аторвастатинот и на неговите активни метаболити во плазмата е повисока кај здрави постари индивидуи отколку кај здрави млади индивидуи, додека ефектот врз липидите бил сличен со ефектот кај помладите пациенти.

Педијатриска популација

Во отворена студија со времетраење од 8 недели педијатриски пациенти во Танеров стадиум 1 (N=15) и Танеров стадиум ≥ 2 (N=24), на возраст од 6 до 17 години, со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија и со почетно ниво на LDL-холестеролот ≥ 4 mmol/l биле лекувани со 5 mg или со 10 mg таблети за цвакање или со 10 mg или со 20 mg филм-обложени таблети еднаш дневно, соодветно. Телесната тежина била единствената значајна променлива вредност во популацискиот фармакокинетички модел за аторвастатинот.

Клиренсот на аторвастатинот кај педијатриските субјекти бил сличен кај возрасните кога бил алометрички пресметан врз основа на телесната тежина. Било забележано конзистентно намалување на LDL-холестеролот и на вкупниот холестерол при употреба на различни дози аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

Пол

Концентрацијата на аторвастатинот и на неговите активни метаболити кај жените се разликува од онаа кај мажите (жени: приближно 20 % повисоки вредности за C_{max} и приближно 10 % пониски за AUC). Овие разлики не биле клинички значајни и не довеле до клинички значајни разлики во ефектот врз липидите кај мажите и кај жените.

Бубрежна инсуфициенција

Бубрежното заболување нема влијание врз концентрацијата на аторвастатинот во плазмата или врз неговиот ефект на липидите.

Хепатална инсуфициенција

Концентрацијата на аторвастатинот и на неговите активни метаболити во плазмата се значително зголемени (приближно 16 пати за C_{max} и приближно 11 пати за AUC) кај пациенти со хронично алкохолно црнодробно заболување (Childs – Pugh B).

Полиморфизам на SLC1B1

OATP1B1 транспортерот учествува во преземањето во хепарот на сите инхибитори на HMG-CoA-редуктазата, вклучувајќи го и аторвастатинот. Кај пациентите со полиморфизам на SLC1B1 постои ризик од зголемена експозиција на аторвастатин, што може да доведе до зголемување на ризикот за појава на рабдомиолиза (видете го делот 4.4). Полиморфизмот во генот кој го кодира OATP1B1

(SLCO1B1 c.521CC) е поврзан со 2,4 пати повисока експозиција на аторвастатин (AUC) отколку кај индивидуи без оваа генотипска варијанта (c.521TT). Кај овие пациенти е можно генетски нарушено преземање на аторвастатинот во хепарот. Можните последици за ефикасноста не се познати.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Аторвастатинот немал мутаген ниту кластоген потенцијал во 4 in vitro тестови и едно in vivo испитување. Аторвастатинот не бил канцероген за стаорци, но големи дози аторвастатин кај глувци (кои резултирале со 6 – 11 пати повисока AUC_{0 – 24 h} од онаа која се постигнува со највисоката препорачана доза кај луѓето) довеле до појава на хепатоцелуларен аденом кај животните од машки пол и хепатоцелуларен карцином кај женките. Постојат докази од експериментални испитувања кај животни дека инхибиторите на HMG-CoA-редуктазата може да влијаат врз развојот на ембрионите или на фетусите. Кај стаорци, зајаци и кај кучиња аторвастатинот немал влијание врз плодноста и не бил тератоген, но кога се давал во дози кои биле токсични за мајката, била забележана токсичност кај фетусите на стаорците и на зајациите. При изложување на бремените женки на големи дози аторвастатин, развојот кај потомството на стаорците бил забавен и било намалено постнаталното преживување. Кај стаорците постои доказ за минување на лекот преку плацентата. Кај стаорците концентрацијата на аторвастатинот во плазмата е слична на онаа во млекото. Не е познато дали аторвастатинот или неговите метаболити се излучуваат во мајчиното млеко.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Таблетно јадро:

калциум карбонат, лесен
коповидон VA 64
кросповидон тип В
натриум кроскармелоза
лактоза монохидрат/микрокристална целулоза
натриум лаурил сулфат
колоиден силициум диоксид, анхидричен
талк
магнезиум стеарат

Филм-обвивка:

хипромелоза
титан диоксид (E171)
макрогол 400

6.2 Инкомпатибилност

Не е апликативно.

6.3 Рок на употреба



Torvex/Торвекс; 20 mg; 40 mg и 80 mg: три (3) години.
Torvex/Торвекс 10 mg: две (2) години.

6.4 Начин на чување

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

6.5 Опис и содржина на пакувањето

ТОРВЕКС 10 mg, 20 mg и 80 mg: литографирана картонска кутија со 3 блистери (PVC/TE/PVDC фолија и алуминиумска фолија) со по 10 филм-обложени таблети (30 таблети) и упатство за пациентот.

ТОРВЕКС 40 mg: литографирана картонска кутија со 2 блистера (PVC/TE/PVDC фолија и алуминиумска фолија) со 15 филм-обложени таблети (30 таблети) и упатство за пациентот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување

Нема посебни барања.

Неискористениот производ или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски бр. 12
1 000 Скопје, Република Северна Македонија
тел.: + 389 2 3104 000
факс: + 389 2 3104 021
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари 2025 г.



