

ATORVASTATIN / АТОРВАСТАТИН

Atorvastatin

филм-обложени таблети

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ATORVASTATIN / АТОРВАСТАТИН

atorvastatin

ATC C10AA05

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Филм-обложени таблети 10 mg; 20 mg; 40 mg; 80 mg

Состав:

1 филм-обложена таблета содржи 10 mg аторвастатин (во форма на аторвастатин калциум трихидрат), помошни супстанции.

1 филм-обложена таблета содржи 20 mg аторвастатин (во форма на аторвастатин калциум трихидрат), помошни супстанции.

1 филм-обложена таблета содржи 40 mg аторвастатин (во форма на аторвастатин калциум трихидрат), помошни супстанции.

1 филм-обложена таблета содржи 80 mg аторвастатин (во форма на аторвастатин калциум трихидрат), помошни супстанции.

*За целосна листа на ексципиенси види точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

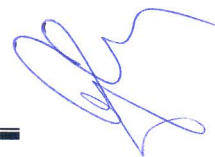
4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Хиперхолестеролемија:

Аторвастатин е индициран како додаток на соодветна диета за намалување на зголеменото ниво на вкупниот холестерол, LDL холестеролот, аполипопротеинот В и триглицеридите, кај возрасни и деца на 10 годишна возраст или постари со примарна хиперхолестеролемија, вклучувајќи фамилијарна хиперхолестеролемија (хетерозиготна варијанта) или комбинирана (мешана) хиперлипидемија (која одговара на tip IIa и IIb според Fredrickson класификацијата) кога со диетата и другите нефармаколошки мерки не се постигнати задоволителни резултати.





Исто така, аторвастатин е индициран за намалување на нивото на вкупниот холестерол и LDL холестеролот кај возрасни со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, како дополнителна терапија на другите третмани за намалување на липидите (на пример LDL афереза) или доколку таква терапија не е на располагање.

Превенција од кардиоваскуларни болести

Превенција од појава на кардиоваскуларни настани кај пациенти кои се со висок ризик за прв кардиоваскуларен настан (Видете дел 5.1), како дополнително на корекцијата на другите ризик фактори.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање:

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

Дозата треба да се прилагоди индивидуално во зависност од LDL-C нивоата, поставената терапевтска цел и одговорот на пациентот.

Вообичаената почетна доза е 10 mg аторвастатин еднаш на ден. Прилагодување на дозата треба да се прави во интервали од 4 недели или повеќе. Максимална дневна доза е 80 mg аторвастатин еднаш на ден.

Примарна хиперхолестеролемија и комбинирана (мешана) хиперлипидемија

Најголем број на пациентите добро се контролирани со доза од 10 mg аторвастатин еднаш дневно. Терапевтското дејство е видно во тек на 2 недели, а максимален терапевтски одговор се постигнува во тек на 4 недели. Постигнатиот ефект се одржува во тек на хронична терапија.

Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Почетната дневна доза на аторвастатин е 10 mg. Дозите треба да се прилагодат индивидуално на секои 4 недели до 40 mg дневно. После тоа, или дозата може да се зголеми до 80 mg аторвастатин дневно или дозата од 40 mg аторвастатин еднаш дневно да се комбинира со супстанции кои ги врзуваат жолчните киселини.

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Достапни се само ограничени податоци (Видете дел 5.1).

Дозата на аторвастатин кај пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија е 10 mg до 80 mg дневно (Видете дел 5.1). Кај овие пациенти аторвастати треба да се применува како дополнително на други





третмани за намалување на липидите (пример LDL афереза) или докложување на ваквите третмани не се достапни.

Превенција на кардиоваскуларни заболувања

Во студиите за примарна превенција дозата била 10 mg дневно. Повисоки дози може да бидат потребни за да се постигнат LDL-C нивоата во согласност со тековните препораки.

Дозирање кај пациенти со ренална инсуфициенција

Не е потребно подесување на дозата (Видете дел 4.4).

Дозирање кај пациенти со хепатална дисфункција

Кај пациенти со хепатална дисфункција, аторвастатин треба да се применува претпазливо (Видете дел 4.4 и 5.2). Аторвастатин е контраиндициран кај пациенти со активно хепатално заболување (Видете дел 4.3).

Дозирање кај повозрасни пациенти

Ефикасноста и безбедноста на аторвастатин кај пациенти над 70 години, при примена на препорачаните дневни дози, е слична со онаа во општата популација.

Педијатриска популација

Хиперхолестеролемија

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

Кај педијатриски пациенти на возраст од 10 години па нагоре, препорачаната почетна доза на аторвастатин е 10 mg дневно, со постепено зголемување на дозата до 20 mg дневно. Титрацијата на дозата треба да е во зависност од индивидуалниот одговор и толеранцијата кај педијатриските пациенти. Постојат ограничени податоци за безбедноста од употребата на аторвастатин кај педијатриски пациенти, во дози над 20 mg, соодветни на 0.5 mg/kg.

Ограничено е искуството кај деца помеѓу 6-10 годишна возраст (Видете дел 5.1). Аторвастатин не е индициран за третман кај деца под 10 годишна возраст. За оваа популација несоодветна е примената на други фармацевтски форми односно јачини.

Начин на примена

Аторвастатин е наменет за перорална примена. Дневната доза се зема наеднаш и може да се земе во било кое време од денот, со или без храна.

4.3 Контраиндикации

Аторвастатин е контраиндициран кај пациенти:



- со преосетливост на активната супстанција или некоја од помошните супстанции на лекот,
- со активно хепатално заболување или необјаснето перзистентно зголемени вредности на серумските трансминази, над 3 пати повисоки од горната граница на нормалните вредности,
- во период на бременост и доење и кај жени во фертилен период кои не употребуваат соодветна контрацепција (Видете дел 4.6).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Влијание врз хепарот

Пред започнување на третманот со аторвастатин и периодично во тек на третманот, потребно е да се направат тестови за одредување на хепаталната функција. Кај пациентите кај кои во тек на терапијата се појават знаци или симптоми за оштетување на хепарот, потребно е да ги повторат тестовите за хепаталната функција. Потребно е да се следи состојбата на пациентите кај кои нивото на серумските трансминази е зголемено, се додека вредностите не се вратат на нормала. Доколку вредноста на серумските трансминази е 3 пати поголема од горната граница на нормалните вредности (ГГНВ), потребно е да се намали дозата или да се прекине терапијата со аторвастатин.

Аторвастатин се дава со претпазливост кај пациенти кои конзумираат алкохол во поголеми количини или имаат анамнестички податоци за заболување на црниот дроб.

Превенција на мозочен удар (SPARCL-Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)

Post-hoc анализата на субтиповите на инсулти кај пациентите без коронарно срцево заболување кои неодамна имале мозочен инсулт или транзиторна исхемична атака, покажала зголемена инциденца на хеморагичен мозочен инсулт кај пациентите кои земале аторвастатин 80 mg, во споредба со плацебо. Зголемен ризик е забележан посебно кај пациентите со претходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт на почетокот на испитувањето. Кај пациентите со претходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт, односот ризик/бенефит за примена на аторвастатин од 80 mg е неодреден, поради што пред започнување на третманот со аторвастатин треба внимателно да се земе во предвид потенцијалниот ризик за хеморагичен инсулт (Видете дел 5.1).

Влијание врз мускулите

Аторвастатин, како и другите HMG-CoA редуктаза инхибитори, може во ретки случаи да влијае врз скелетните мускули и да предизвика миалгија,



миозитис и миопатија кои може да прогредираат со рабдомиолиза, состојба која е потенцијално опасна по живот. Таа се карактеризира со значително зголемено ниво (> 10 пати ГГНВ) на креатин киназа (СК), миоглобинемија и миоглобинурија кои може да доведат до ренална слабост.

Пред третман

Аторвастатин треба со претпазливост да се пропишува кај пациенти со предиспонирачки фактори за појава на рабдомиолиза.

Пред започнување на третманот со аторвастатин, вредноста на креатинин киназата треба да се одреди во следниве случаи:

- Ренално оштетување,
- Хипотироидизам,
- Лична или фамилијарна анамнеза за херeditарни мускулни заболувања,
- Претходна анамнеза за мускулна токсичност после примена на статини или фибрати,
- Претходна анамнеза за хепатално заболување и/или конзумирање на алкохол во значителни количини,
- Постари пациенти (> 70 години), особено во случај на присуство на други ризични фактори за појава на рабдомиолиза,
- Ситуации каде може да дојде до зголемување на плазматските концентрации, како што се интеракции (Видете дел 4.5) и посебни популации вклучувајќи ги и генетските субпопулации (Видете дел 5.2).

Во такви ситуации треба внимателно да се разгледа ризикот од примената на аторвастатин во однос на можниот бенефит, при што пациентот треба клинички да се мониторира.

Доколку вредностите на СК се многу повисоки (> 5 пати од горната граница на нормалните вредности), не треба да се започне со терапија со аторвастатин.

Одредување на креатин киназа (СК)

Креатинин киназа (СК) не треба да се одредува после напорно вежбање или состојби кои можат да доведат до пораст на вредноста на СК, затоа што може да ја отежне интерпретацијата на резултатите. Доколку вредноста на СК е значително зголемена над горната граница на нормалните вредности (5 пати повисока), одредувањето треба да се повтори после 5 до 7 дена, за да се потврдат резултатите.

Во тек на третман

- Пациентите треба да се информираат дека веднаш мора да се советуваат со лекар доколку се појави болка во мускулите, грчеви или слабост, особено ако се пропратени со малаксаност или треска.



- Доколку овие симптоми се појават во тек на третманот со аторвастатин, потребно е да се одреди вредноста на СК. Доколку вредноста на СК е многу повисока (> 5 пати од горната граница на нормалните вредности), третманот со аторвастатин треба да се прекине.
- Доколку мускулните симптоми се тешки и пречат во секојдневното функционирање на пациентот, дури и ако вредноста на СК ≤ 5 пати од горната граница на нормалните вредности, треба да се земе во предвид прекинување на третманот со аторвастатин.
- Доколку симптомите се повлечат и вредноста на СК се врати во нормални граници, може да се земе во предвид повторно воведување на аторвастатин или некој друг статин, но со најмала доза и постојано мониторирање на пациентот.
- Третманот со аторвастатин мора да се прекине доколку се појави клинички значаен пораст на вредноста на СК (> 10 пати од горната граница на нормалните вредности), или ако се дијагностицира или се сомнева на рабдомиолиза.

Истовремена употреба со други лекови

Ризикот од рабдомиолиза се зголемува при истовремена примена на аторвастатин со одредени лекови кои може да ја зголемат плазматската концентрација на аторвастатин, како што се силни инхибитори на CYP3A4 или транспортните протеин (пример циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирепентол, кетоназол, вориконазол, итраконазол, посаконазол и HIV протеаза инхибитори вклучувајќи ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т.н.). Исто така, ризикот од миопатија може да се зголеми при истовремена примена со гемфиброзил и други деривати на фибрична киселина, боцепревир, еритромицин, ниацин, езетимибе, телапревир, или комбинација на типранавир/ритонавир. Во овие случаи, ако е можно наместо овие лекови, треба да се земе во предвид алтернативна (без интеракции) терапија.

Многу ретко, забележани се случаи на имуно-посредувана некротизирачка миопатија, за време или после третманот со некои статини. Имуно-посредуваната некротизирачка миопатија клинички се карактеризира со перзистентна проксимална мускулна слабост и зголемена вредност на серумската креатинин киназа, која перзистира и после прекинувањето на третманот со статинот.

Доколку истовремената примена на аторвастатин со споменатите лекови е неопходна, треба внимателно да се процени ризикот и бенефитот од нивната истовремена примена. Во случаи кога пациентите примаат лекови кои ја зголемуваат плазматската концентрација на аторвастатин, се препорачува примена на пониска максимална доза на аторвастатин. Како дополние, во случаи на примена на силни CYP3A4 инхибитори, треба да се земе во предвид





пониска почетна доза на аторвастатин, а се препорачува и соодветен клинички мониторинг на овие пациенти (Видете дел 4.5).

Истовремена примена на аторвастатин и фузидична киселина не се препорачува, па затоа, треба да се земе во предвид привремено прекинување на терапијата со аторвастатин за време на терапијата со фузидична киселина.

Педијатриска примена

Безбедноста на аторвастатин врз растот и развојот кај педијатриската популација не е утврдена (Видете дел 4.8).

Интерстицијално белодробно заболување

Опишани се изолирани случаи на интерстицијално белодробно заболување при терапија со статини, особено при долготраен третман (Видете дел 4.8). Присутните симптоми вклучуваат: диспнеа, непродуктивна кашлица и влошување на општата состојба (замор, намалување на телесна тежина, треска). Во случај на сомневање за појава на интерстицијално белодробно заболување, терапијата со статини треба да се прекине.

Дијабетес мелитус

Некои податоци покажуваат дека статините го зголемуваат нивото на глукоза во крвта, и кај некои пациенти кои се со висок ризик од можен дијабетес, може да предизвикаат хипергликемија каде е потребен соодветен третман за дијабетес. Овој ризик, се надминува со редуцирање на васкуларниот ризик со статини и поради тоа не треба да биде причина за прекин на третманот со статини. Пациентите со ризик (глукоза на гладно 5.6 до 6.9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², зголемени триглицериди, хипертензија) треба да се мониторираат клинички и биохемиски според националните водичи.

Експииенси

Аторвастатин филм-обложените таблети содржат лактоза монохидрат. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, Ларр лактоза дефицит или глукозо-галактозна малапсорпција не може да го употребуваат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Влијание на истовремената употреба на други лекови врз аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира преку цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и претставува супстрат за транспортните протеини, на пример за OATP1B1 транспортерот (хепаталниот транспортер за внес). Истовремената примена





на лекови кои се инхибитори на CYP3A4 или на транспортните протеини, може да доведат до зголемени плазматски концентрации на аторвастатин и зголемен ризик од миопатија. Ризикот, исто така може да биде зголемен и при истовремена примена на аторвастатин со други лекови кои имаат потенцијал да предизвикаат миопатија, како што се дериватите на фибрична киселина и езетимиб (Видете дел 4.4).

CYP3A4 инхибитори

Забележано е дека силните CYP3A4 инхибитори доведуваат до значително зголемување на концентрациите на аторвастатин (Видете подолу Табела 1 и специфични информации). Истовремената примена на аторвастатин со силни CYP3A4 инхибитори (пример циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делафурдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол и HIV протеаза инхибитори вклучувајќи ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т.н.), доколку е можно треба да се избегнува. Во случај кога истовремената примена на овие лекови со аторвастатин не може да биде избегната, треба да се земат во предвид пониски почетни и максимални дози на аторвастатин, а се препорачува и соодветен клинички мониторинг на пациентот (Видете Табела 1).

Умерените CYP3A4 инхибитори (пример еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) може да ја зголемат плазматската концентрација на аторвастатин (Видете Табела 1). Забележан е зголемен ризик од миопатија при примена на еритромицин во комбинација со статини. Не се спроведени интеракциски студии за евалуација на ефектите на амиодарон или верапамил на аторвастатин. Познато е дека и амиодарон и верапамил ја инхибираат активноста на CYP3A4, и истовремената примена со аторвастатин може да резултира со зголемена изложеност на аторвастатин. Поради тоа, при истовремена примена на аторвастатин со умерени CYP3A4 инхибитори, треба да се земе во предвид пониска максимална доза на аторвастатин и се препорачува соодветен клинички мониторинг на пациентот. Соодветниот клинички мониторинг на пациентот се препорачува по иницирање на третманот или после прилагодување на дозата на инхибиторот.

CYP3A4 индуктори

Истовремената примена на аторвастатин со индуктори на цитохром P450 3A (пример евафиренз, рифампин, кантарион) може да доведе до променливо намалување на плазматските концентрации на аторвастатин. Како резултат на механизмот на двојна интеракција на рифампинот (P450 3A индукција и инхибиција на хепаталниот OATP1B1 транспортер), се препорачува истовремена примена на аторвастатин со рифампин, затоа што одложената примена на аторвастатин после примената на рифампин е поврзана со значително намалување на плазматските концентрации на аторвастатин. Влијанието на рифампин врз концентрацијата на аторвастатин во хепатоцитите не е познато, и доколку истовремената примена не може да се



избегне, потребно е пациентите внимателно да се мониторираат за ефикасноста.

Инхибитори на транспортните протеини

Инхибиторите на транспортните протеини (пример циклоспорин) може да ја зголемат системската изложеност на аторвастатин (Видете Табела 1). Ефектот од инхибицијата на хепаталните транспортери за превземање врз концентрацијата на аторвастатин во хепатоцитите, не е познат. Доколку истовремената примена не може да се избегне, се препорачува намалување на дозата и клиничко мониторирање на ефикасноста (Видете Табела 1).

Гемфиброзил/деривати на фибрична киселина

Употребата на фибрати понекогаш е поврзана со појава на мускулни проблеми, вклучувајќи рабдомиолиза. Ризикот од појава на овие настани може да се зголеми при истовремена примена на деривати на фибрична киселина и аторвастатин. Доколку истовремената примена не може да се избегне, треба да се примени најниската доза на аторвастатин која ќе даде соодветен терапевтски ефект, а пациентите треба да бидат соодветно мониторирани.

Езетимиб

Употребата на езетимиб е поврзана со појава на мускулни проблеми, вклучувајќи рабдомиолиза. Ризикот од појава на овие настани може да се зголеми при истовремена примена на езетимиб и аторвастатин. Се препорачува соодветен клинички мониторинг на овие пациенти.

Колестипол

Плазматските концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити биле намалени (приближно за 25%), кога колестипол бил даден истовремено со аторвастатин. Меѓутоа ефектите врз липидите биле поголеми кога аторвастатин и колестипол се применувале истовремено, отколку кога секој лек бил даден поединечно.

Фусидична киселина

Не се спроведени студии за интеракции помеѓу аторвастатин и фусидична киселина. Како и кај другите статини, во постмаркетиншкиот период, при истовремена примена на аторвастатин и фусидична киселина, забелкежана е појава на мускулни проблеми, вклучувајќи рабдомиолиза. Механизмот на оваа интеракција не е познат. Пациентите треба да бидат внимателно следени и доколку е тоа потребно, терапијата со аторвастатин да биде привремено пекината.





Колхицин

И покрај тоа што не се спроведени студии за интеракции помеѓу аторвастатин и колхицин, пријавени се случаи на миопатија при истовремена примена на аторвастатин и колхицин. Потребно е внимание кога се препишува аторвастатин со колхицин.

Влијание на аторвастатин врз други лекови кои истовремено се употребуваат

Дигоксин

При истовремена примена на повеќекратни дози на дигоксин и 10 mg аторвастатин, доаѓа до мало зголемување на steady state плазма концентрациите на дигоксин. Пациентите кои се на терапија со дигоксин треба соодветно да се мониторираат.

Орални контрацептиви

Истовремена примена на аторвастатин и орални контрацептиви доведува до зголемување на плазма концентрациите на норетистерон и етинил-естрадиол

Варфарин

Во клиничка студија кај пациенти кои примале хронична терапија со варфарин, истовремената употреба на 80 mg аторвастатин дневно, предизвикало мало намалување на протромбинското време за околу 1,7 секунди во тек на првите 4 дена од употребата, кое се нормализирало во текот на 15 дневната терапија со аторвастатин. Иако се забележани многу ретки клинички значајни случаи на интеракција со антикоагуланси, протромбинското време треба да се одреди пред започнување со терапијата со аторвастатин кај пациенти кои се на терапија со кумарински антикоагуланси, како и доволно често да се следи за време на почетокот на терапијата, со цел да се потврди дека не доаѓа до негови значајни промени. Кога ќе се воспостави стабилно протромбинско време, може да се вршат контроли во интервали кои се препорачуваат за пациенти кои употребуваат кумарински антикоагуланси. Ако дозата на аторвастатин се менува или прекинува, треба да се повтори истата процедура. Терапијата со аторвастатин не се поврзана со крварење или со промени на протромбинското време кај пациенти кои не употребуваат антикоагуланси.

Педијатриска популација

Студии за интеракции помеѓу лековите биле спроведувани само кај возрасни. Обемот на интеракциите кај педијатриската популација не е позната. За



педијатриската популација треба да се земат во предвид погоре споменатите интеракции кај возрасни и предупредувањата во дел 4.4.

Табела 1: Ефекти на истовремено употребуваните лекови врз фармакокинетиката на аторвастатин¹

Истовремено употребувани лекови и режим на дозирање	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Промена во AUC ¹	Клиничка препорака ²
Типранавир 500 mg два пати дневно/ Ритонавир 200 mg два пати дневно, 8 дена (од 14 до 21 ден)	40 mg на прв ден, 10 mg на 20-ти ден	↑ 9,4 пати	Во случаи кога истовремената употреба со аторвастатин е неопходна, да не се надминува дозата од 10 mg аторвастатин дневно. Кај овие пациенти се препорачува клиничко следење.
Телапревир 500 mg, 10 дена	20 mg како единечна доза	↑ 7,9 пати	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, стабилна доза	10 mg еднаш дневно, во тек на 28 дена	↑ 8,7 пати	
Лопинавир 400 mg два пати дневно / Ритонавир 100 mg два пати дневно, 14 дена	20 mg еднаш дневно, во тек на 4 дена	↑ 5,9 пати	Во случаи кога истовремената употреба со аторвастатин е неопходна, се препорачува пониска доза на одржување на аторвастатин. При доза на аторвастатин над 20 mg се препорачува клиничко следење на пациентите.
Каритромицин 500 mg два пати дневно, 9 дена	80 mg еднаш дневно, во тек на 4 дена	↑ 4,4 пати	
Саквинавир 400 mg два пати дневно / Ритонавир (300 mg два пати дневно од 5 до 7 дена, зголемено на 400 mg два пати дневно на 8-от ден), од 5 до 18 дена, 30 минути по дозирањето на аторвастатин	40 mg еднаш дневно, во тек на 4 дена	↑ 3,9 пати	Во случаи кога истовремената употреба со аторвастатин е неопходна, се препорачува пониска доза на одржување на аторвастатин. При дози на аторвастатин над 40 mg, се препорачува клиничко следење на пациентите.
Дарунавир 300 mg два пати дневно / Ритонавир 100 mg два пати дневно /, 9 дена	10 mg еднаш дневно, во тек на 4 дена	↑ 3,3 пати	
Итраконазол 200 mg еднаш дневно, 4 дена	40 mg еднаш дневно	↑ 3,3 пати	
Фосампренавир 700 mg два пати дневно / ритонавир 100 mg два пати дневно, 14 дена	10 mg еднаш дневно, во тек на 4 дена	↑ 2,5 пати	
Фосампренавир 1400 mg	10 mg еднаш	↑ 2,3 пати	



ATORVASTATIN / АТОРВАСТАТИН - Збирен извештај за особините на лекови

два пати дневно, 14 дена	дневно, во тек на 4 дена		
Нелфинавир 1250 mg два пати дневно, 14 дена	10 mg еднаш дневно, во тек на 28 дена	↑ 1,7 пати ³	Нема посебни препораки.
Сок од грејпфрут, 240 ml, еднаш дневно ⁴	40 mg како единечна доза	↑ 37%	Не се препорачува истовремено внесување на големи количини на сок од грејпфрут и аторвастатин.
Дилтиазем 240 mg, еднаш дневно, 28 дена	40 mg како единечна доза	↑ 51%	По започнување на терапијата или по прилагодување на дозата на дилтиазем, се препорачува соодветно клиничко следење на овие пациенти.
Еритромицин 500 mg, 4 пати на ден, 7 дена	10 mg како единечна доза	↑ 33%	Се препорачува пониска максимална доза и клиничко следење на овие пациенти.
Амлодипин 10 mg, како единечна доза	80 mg како единечна доза	↑ 18%	Нема посебни препораки.
Циметидин 300 mg, 4 пати на ден, 2 недели	10 mg еднаш дневно во тек на 4 недели	↓ помалку од 1% ³	Нема посебни препораки.
Антацидна суспензија од магнезиум и алуминиум хидроксид, 30 ml, 4 пати на ден, 2 недели	10 mg еднаш дневно во тек на 4 недели	↓ 35% ³	Нема посебни препораки.
Ефавиренц 600 mg, еднаш дневно, 14 дена	10 mg, во тек на 3 дена	↓ 41%	Нема посебни препораки.
Рифампин 600 mg OD, 7 дена (ко-администрирани)	40 mg како единечна доза	↑ 30%	Доколку истовремената употреба не може да се избегне, се препорачува истовремена употреба на аторвастатин со рифампин со клиничко следење.
Рифампин 600 mg, еднаш дневно, 5 дена (одделни дози)	40 mg како единечна доза	↓ 80%	
Гемфиброзил 600 mg, два пати дневно, 7 дена	40 mg како единечна доза	↑ 35%	Се препорачува пониска почетна доза и клиничко следење на овие пациенти.
Фенофибрат 160 mg, еднаш дневно, 7 дена	40 mg како единечна доза	↑ 3%	Се препорачува пониска почетна доза и клиничко следење на овие пациенти.
Боцепревир 800 mg, три пати дневно, 7 дена	40 mg како единечна доза	↑ 2,3% пати	Се препорачува пониска почетна доза и клиничко следење на овие пациенти. За време на истовремената употреба со боцепревир, дозата на аторвастатин



			не треба да биде поголема од 20 mg дневно.
--	--	--	--

¹Податоци наведени како x-пати промена представуваат однос меѓу истовремената употреба на лековите и употребата само на аторвастатин (односно 1 пат = нема промена). Податоците наведени како % на промена претставуваат % на разлика во однос на употребата само на аторвастатин (односно 0% = нема промена).

²Видете во 4.4 и 4.5 за клиничка сигнификантност.

³Вкупна еквивалентна активност на аторвастатин.

⁴ Содржи една или повеќе компоненти кои го инхибираат CYP3A4 и може да ги зголемат концентрациите на лековите кои се метаболизираат преку CYP3A4 во плазмата. Земањето на една чаша од 240 ml сок од грејпфрут исто така доведува до намалување на вредноста на AUC од 20,4% на активниот ортохидрокси метаболит. Големи количини на сок од грејпфрут (повеќе од 1,2 l дневно, во рок од 5 дена) ги зголема вредностите на AUC на аторвастатин за 2,5 пати и вредностите на AUC на активните форми (аторвастатин и метаболитите).

Зголемувањето е означено како ↑, намалувањето како ↓.

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

Аторвастатин и режим на дозирање	Истовремено употребуван лек		
	Лек / Доза (mg)	Промена во AUC ¹	Клиничка препорака
80 mg еднаш дневно, 10 дена	Дигоксин 0,25 mg еднаш дневно, 20 дена	↑ 15%	Потребно е соодветно следење на пациентите кои употребуваат дигоксин.
40 mg еднаш дневно, 22 дена	Орални контрацептиви еднаш дневно, 2 месеци - норетиндрон 1 mg - етинил естрадиол 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Нема посебни препораки.
80 mg еднаш дневно, 15 дена	Феназон 600 mg, како единечна доза ²	↑ 3%	Нема посебни препораки.
10 mg како единечна доза	Типранавир 500 mg два пати дневно/ Ритонавир 200 mg два пати дневно, 7 дена	Нема промени	Нема посебни препораки.
10 mg еднаш дневно, 4 дена	Фосапренавир 1400 mg два пати дневно, 14 дена	↓ 2,7%	Нема посебни препораки.
10 mg еднаш дневно, 4 дена	Фосапренавир 700 mg два пати дневно/	Нема промени	Нема посебни препораки.



	Ритонавир 100 mg два пати дневно, 14 дена		
--	---	--	--

¹Податоците наведени како % на промена претставуваат % на разлика во однос на на употребата само на аторвастатин (односно 0% = нема промена).

²Истовремената употреба на поекратни дози на аторвастатин и феназон покажала мало или незабележливо влијание врз клиренсот на феназон.

Зголемувањето е означено како ↑, намалувањето како ↓.

4.6 Употреба за време на бременост и лактација

Жени со потенцијал за забременување

Жени со потенцијал за забременување треба да употребуваат соодветни контрацептивни мерки за време на лекувањето (Видете дел 4.3).

Бременост

Аторвастатин е контраиндициран за време на бременост (Видете дел 4.3). Безбедноста кај бремени жени не е утврдена. Не се спроведени клинички студии со аторвастатин кај бремени жени. Добиени се ретки извештаи за конгенитални аномалии по интраутерина изложеност на HMG-CoA редуктазните инхибитори. Студиите кај животни покажале токсичност врз репродукцијата (Видете дел 5.3).

Терапијата на мајката со аторвастатин, може да ги намали феталните нива на мевалонат, кој е прекурсор за биосинтезата на холестеролот. Атеросклерозата е хроничен процес и обично прекинувањето на терапијата со лекови за намалување на нивото на липидите за време на бременоста треба да има помало влијание врз долготрајниот ризик поврзан со примарната хиперхолестеролемија.

Поради овие причини, аторвастатин не смее да се употребува кај жени кои се бремени, кои се обидуваат да забременат или се сомневаат дека се бремени. Лекувањето со аторвастатин треба да се прекине за време на бременоста или додека не се утврди дека жената не е бремена (Видете дел 4.3).

Доење

Не е познато дали аторвастатин или неговите метаболити се екскретираат во мајжиното млеко. Кај стаорци, плазма концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити се слични со оние во млекото (Видете дел 5.3). Поради потенцијалот од сериозни несакани дејства, жените кои употребуваат аторвастатин не треба да ги дојат своите деца (Видете дел 4.3). Аторвастатин е контраиндициран за време на доењето (Видете дел 4.3).

Фертилитет

Во студии спроведени на животни се покажало дека аторвастатин нема влијание врз плодноста на машките и женските единки (Видете дел 5.3).



4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Аторвастатин има занемарливо влијание врз способноста на возење и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Според податоците од плацебо контролирани клинички студии со аторвастатин во кои биле следени 16 066 (8 755 аторвастатин vs. 7 311 плацебо) пациенти лекувани во просечен временски период од 53 недели, утврдено е дека кај 5,2% од пациентите на аторвастатин била прекината терапијата поради појава на несакани дејства во споредба со 4% од пациентите на плацебо.

Врз основа на податоците од клиничките студии и широкото пост-маркетиншко искуство, следната табела го претставува профилот на несаканите дејства на аторвастатин.

Фреквенцијата на појава на несаканите дејства се дефинира на следниот начин:

чести: ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

помалку чести: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

ретки: ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$),

многу ретки: ($\leq 1/10000$),

непознато: (не може да се процени од достапните податоци).

Инфекции и инфестации

Чести: назофарингитис.

Пореметувања на крвта и лимфниот систем

Ретки: тромбоцитопенија.

Пореметувања на имунолошкиот систем

Чести: алергиски реакции.

Многу ретки: анафилакса.

Пореметувања на метаболизам и исхрана

Чести: хипергликемија.

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

Психијатриски пореметувања

Помалку чести: кошмари, несоница.



Пореметувања на нервниот систем

Чести: главоболка.

Помалку чести: вртоглавица, парестезија, хипоестезија, дисгезија, амнезија.

Ретки: периферна невропатија.

Пореметувања на окото

Помалку чест: замаглен вид.

Ретки: порететување на видот.

Пореметувања на ушите и вестибуларниот апарат

Помалку чести: тиннитус.

Многу ретки: губење на слухот.

Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања

Чести: фаринголарингеална болка, епистакса.

Гастроинтестинални пореметувања

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

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

Хепатобилијарни пореметувања

Помалку чести: хепатитис.

Ретки: холестаза.

Многу ретки: хепатална инсуфициенција.

Пореметувања на кожата и поткожното ткиво

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

Ретки: ангионевротски едем, булозен дерматитис (вклучително еритема мултиформе, Stevens-Johnson-ов синдром и токсична епидермална некролиза).

Пореметувања на мускулноскелетното и сврзното ткиво

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

Помалку чести: болки во вратот, мускулна слабост.

Ретки: миопатија, миозитис, рабдомиолиза, тендопатија, понекогаш придружено со руптура.

Непознато: имунолошка некротизирачка миопатија (Видете дел 4.4).

Пореметувања на репродуктивниот систем и градите

Многу ретки: гинекомастија.

Општи пореметувања и состојби на местото на апликација

Помалку чести: малаксалост, астенија, болки во градите, периферен едем, замор, пирексија.



Лабораториски испитувања

Чести: функционални тестови кои укажуваат на пореметување на хепаталната функција, зголемено ниво на креатин киназа во крвта.

Помалку чести: присуство на леуцити во урината.

Како и другите HMG-CoA редуктаза инхибитори, кај пациенти кои употребуваат аторвастатин биле забележани зголемени нивоа на серумските трансминази. Овие промени обично биле лесни, минливи и не барале прекинување на лекувањето. Клинички значајни (>3 пати над нормалната горна вредност) зголемувања на серумските трансминази се појавиле кај 0,8% од пациентите кои употребувале аторвастатин. Овие зголемувања биле дозно-зависни и реверзибилни кај сите пациенти.

Зголемени серумски нивоа на кератин киназа (СК) поголеми од 3 пати над нормалната горна вредност се појавиле кај 2,5% од пациентите кои употребувале аторвастатин, слично на други HMG-CoA редуктаза инхибитори во клинички испитувања. Зголемени нивоа околу 10 пати над нормалната горна вредност се појавиле кај 0,4% од пациентите кои се лекуваат со аторвастатин.

Педијатриска популација

Клиничката база за безбедноста содржат безбедносни податоци за 249 педијатриски пациенти кои примале аторвастатин, меѓу кои 7 пациенти биле на возраст под 6 години. 14 пациенти биле на возраст од 6 до 9 години и 228 пациенти биле на возраст од 10 до 17 години.

Пореметувања на нервниот систем

Чести: главоболка.

Гастроинтестинални пореметувања

Чести: абдоминална болка.

Лабораториски испитувања

Чести: зголемени вредности на аланин аминотрансферазата, зголемени вредности на кератин фосфокиназа во крвта.

Врз основа на достапните податоци, се очекува фреквенцијата, типот и сериозноста на несаканите дејства кај педијатриската популација да биде иста со онаа кај возрасни. Постои лимитирано искуство во однос на безбедноста при долготрајна употреба на аторвастатин кај педијатриската популација.

Следните несакани дејства се забележани при примена на некои статини:

- сексуална дисфункција,
- депресија,
- ретки случаи на интерстицијално белодробно заболување, особено при долготрајна терапија (Видете дел 4.4),



- дијабетес меллитус: фреквенцијата зависи од присуството или отсуството на ризик фактори (глукоза $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², зголемени триглицериди, историја на хипертензија).

4.9 Предозирање

Нема специфичен третман за предозирање со аторвастатин. Во случај на предозирање, пациентот треба да се третира симптоматски и по потреба да се воведат дополнителни мерки. Потребно е да се направат анализи на функцијата на хепарот и да се следи нивото на серумската креатин киназа. Поради екстензивното врзување на аторвастатин за плазма протеините, не се очекува дека хемодијализата значително ќе го подобри клиренсот на аторвастатин.

5 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамија

Фармакотерапевтска група: Липид модифицирачки агенси, инхибитори на HMG-CoA редуктаза
АТС код: C10AA05

Аторвастатин е селективен, компетитивен инхибитор на HMG-CoA редуктаза, ензим одговорен за степенот на конверзија на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А во мевалонат, прекурсор на стероли, вклучително и холестерол. Триглицеридите и холестеролот во хепарот се вградуваат во липопротеини со многу ниска густина (VLDL) и се ослободуваат во плазмата за да бидат дистрибуирани до периферните ткива. Липопротеините со ниска густина (LDL) се формираат од липопротеините со многу ниска густина (VLDL) и се катаболизираат примарно преку рецептор со висок афинитет кон LDL (LDL-рецептор).

Аторвастатин ги намалува плазма нивоата на холестерол и серумските липопротеини, преку инхибиција на HMG-CoA редуктазата и последователно синтезата на холестерол во хепарот и го зголемува бројот на хепатални LDL-рецептори на површината на клетките, што овозможува зголемено превземање и катаболизам на LDL.

Аторвастатин го намалува создавањето на LDL и бројот на LDL партикули. Аторвастатин предизвикува големо и трајно зголемување на активноста на LDL-рецепторите поврзано со корисна промена на квалитетот на циркулирачките LDL партикули. Аторвастатин е ефикасен во намалување на LDL холестерол (LDL-C) кај пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, популација која вообичаено не реагира на лекови за намалување на липидите.

Во една дозно-зависна студија, се покажало дека аторвастати ги намалува концентрациите на вкупниот холестерол (30% - 46%), на LDL-C (41% - 61%),



аполипопротеин В (34% - 50%) и триглицериди (14% - 33%), додека кај HDL-C и аполипопротеин А1 условува варијабилно зголемување. Овие резултати се конзистентни кај пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, нефамилијарни форми на хиперхолестеролемија и мешана хиперлипидемија, вклучително и пациенти со инсулин независен дијабетес меллитус.

Докажано е дека намалувањето на вкупниот холестерол, LDL-C и аполипопротеин В го намалува ризикот од кардиоваскуларни заболувања и кардиоваскуларен морталитет.

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Во една 8-неделна мултицентрична open-label compassionate-use студија со опција за продолжување на фазата со варијабилно траење, биле вклучени 335 пациенти, од кои 89 пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија. Од овие 89 пациенти, средниот процент на намалување на LDL-C изнесувал приближно 20%. Аторвастати е употребуван во дози од 80 mg дневно.

Атеросклероза

Во REVERSAL студија (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study – Реверзна атеросклероза со агресивна студија за намалување на липидите) ефектот на интензивно намалување на липидите со употреба на 80 mg аторвастатин и стандардниот степен со употреба на 40 mg правастатин на коронарна атеросклероза, бил проценуван со помош на интраваскуларен ултразвук (IVUS), за време на ангиографија, кај пациенти со коронарно срцево заболување. Во оваа рандомизирана, двојно-слепа, мултицентрична, контролирана клиничка студија, IVUS е правен на почетокот и после 18 месеци, кај 502 пациенти. Во групата со аторвастати (n = 253), немало прогресија на атеросклерозата.

Средниот процент на промена на вкупниот волумен на атеромата (примарниот критериум на студијата) бил - 0,4% (p=0,98) во групата со аторвастатин и + 2,7% (p=0,001) во групата со правастатин (n=249). Во споредба со правастатин, било заклучено дека ефектите на аторвастатин се статистички значајни (p=0,02). Ефектот на интензивно намалување на липидите на кардиоваскуларните крајни точки - “end points” (пр. потреба за реваскуларизација, нефатален миокардијален инфаркт, коронарна смрт) не бил испитан во оваа студија.

Во групата со аторвастатин, LDL-C бил намален на средна вредност од 2,04 mmol/L $\pm$ 0,8 (7,9 mg/dl $\pm$ 30) од почетниот 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28), а во групата со правастатин LDL-C бил намален на средна вредност од 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26) од почетниот 3.89 mmol/l $\pm$ 0.7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p< 0.0001). Аторвастатин, исто така, значајно ја намалил средната вредност на вкупниот холестерол за 34,1% (правастатин : - 18,4%, p< 0,0001), средните вредности на триглицеридите за 20% (правастатин : - 6.8%, p< 0.0009) и средната вредност на аполипопротеин В за 39,1% (правастатин : - 22%, p< 0,0001). Аторвастатин ја зголемил средната вредност на HDL-C за 2,9% (правастатин : + 5,6%, p=NS).



Средната вредност на намалувањето на нивото на С реактивниот протеин (CRP) е 36,4% во групата која примала аторвастатин, во споредба со намалување за 5,2% во групата со правастатин ($p < 0,0001$).

Резултатите од студијата биле добиени со употреба на аторвастатин од 80 mg. Поради тоа, овие податоци не може да се екстраполираат на пониските дози. Безбедноста и толерантноста на двете групи биле споредливи.

Ефектот на интензивно намалување на липидите на главните кардиоваскуларни крајни точки - "end points", не бил испитан во оваа студија. Поради тоа, клиничката значајност на резултатите во однос на примарната и секундарната превенција на кардиоваскуларните заболувања не е позната.

Акутен коронарен синдром

Во MIRACL студијата, испитувана е употребата на аторвастатин 80 mg кај 3086 пациенти (аторвастатин $n=1538$, плацебо $n=1548$) со акутен коронарен синдром (инфаркт на миокард без Q-бран или нестабилна ангина). Лекувањето било започнато во тек на акутната фаза, веднаш по прием во болница и траело 16 недели. Лекувањето со аторвастатин 80 mg/ден го зголемило времето до појава на комбинирана примарна крајна точка, дефинирана како смрт од било која причина, нефатален миокардијален инфаркт, реанимиран кардио застој или ангина пекторис со докажана миокардијална исхемија која има потреба од хоспитализација, укажувајќи на намалување на ризикот за 16% ($p=0,048$). Ова главно се должи на намалување за 26% на рехоспитализацијата за ангина пекторис со миокардијална исхемија ($p=0,018$). Останатите секундарни крајни точки не постигнале статистичка значајност сами по себе (општо: плацебо: 22,2%, аторвастатин: 22,4%).

Безбедносниот профил на аторвастатин во MIRACL студијата бил сличен на оној што е опишано во делот 4.8.

Превенција од кардиоваскуларна болест

Ефектот на аторвастатин врз фатална или нефатална коронарна срцева болест бил евалуиран во рандомизирана, двојно-слепа плацебо контролирана студија, the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Пациентите биле со хипертензија, на возраст од 40-79 години, без претходен миокардијален инфаркт или терапија за ангина и со ниво на вкупен холестерол $\leq 6,5$ mmol/l (251mg/dl). Сите пациенти имале најмалку 3 од претходно дефинираните кардиоваскуларни ризик фактори: машки пол, возраст ≥ 55 години, пушење, дијабетес, историја на коронарни срцеви заболувања кај роднини од прво колено, односн вкупен холестерол/ HDL-C >6 , периферна васкуларна болест, лева вентрикуларна хипертрофија, претходни цереброваскуларни заболувања, специфична ЕКГ абнормалност, протеинурија/албуминурија. Било проценето дека не сите вклучени пациенти во студијата имаат висок ризик од појава на прва кардиоваскуларна реакција. Пациентите биле лекувани со анти-хипертензивна терапија (или со амлодипин или со атенолол) и аторвастатин 10 mg дневно ($n=5168$) или плацебо ($n=5137$).



Абсолютното и релативното намалување на ризикот, со третман со аторвастатин е следново:

Настан	Релативно намалување на ризикот (%)	Број на настани (аторвастатин vs. плацебо)	Апсолутно намалување на ризикот ¹ (%)	P-вредност
- Фатална CHD плус нефатален MI	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
- Вкупно кардиоваскуларни настани и процеси на ревакуларизација	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
- Вкупно коронарни настани	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

1 Проценето врз основа на разликата при појави кои се појавуваат во среден период од 3,3 години.

CHD = коронарна срцева болест; MI = миокардијален инфаркт.

Вкупниот морталитет и кардиоваскуларен морталитет не биле значително намалени (185 vs. 212, $p=0,17$ и 74 vs. 82, $p=0,51$). Во подгрупата во која анализите се направени според пол (81% машки, 19% женски), позитивниот ефект на аторвастатин бил забележан кај мажите, но не можел да се утврди кај жените, веројатно поради малиот процент на појава на овие настани кај женската подгрупа. Вкупниот и кардиоваскуларниот морталитет бил бројно поголема кај женските пациенти (38 vs. 30 и 17 vs. 12), но ова не било статистички значајно. Била забележана значајна интеракција со основната антихипертензивна терапија. Примарната крајна точка (фатален CHD плус нефатален MI) била значително намалена од страна на аторвастатин кај пациенти кои се лекувале со амлодипин (HR 0.47 (0.32-0.69), $p=0.00008$), но не и кај оние кои се лекувале со атенолол (HR 0.83 (0.59-1.17), $p=0.287$).

Ефектот на аторвастатин врз фаталните и нефаталните кардиоваскуларни заболувања бил исто така проценет во рандомизирана, двојно-слепа, мултицентрична, плацебо-контролирана студија, the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), кај пациенти со дијабетес тип 2, на возраст од 40-75 години, без претходна историја на кардиоваскуларно заболување и со LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) и TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Сите пациенти имале барем еден од следниве ризик фактори: хипертензија, моментален пушач, ретинопатија, микроалбуминурија или макроалбуминурија.

Пациентите биле лекувани со аторвастатин 10 mg дневно ($n=1428$) или плацебо ($n=1410$), просечната должина на следење била 3,9 години.

Абсолютното и релативното намалување на ризикот, со третман со аторвастатин е следново:



Настан	Релативно намалување на ризикот (%)	Број на настани (аторвастатин vs. плацебо)	Апсолутно намалување на ризикот ¹ (%)	P-вредност
- Главни кардиоваскуларни настани (фатален и нефатален АМИ, тивок МИ, акутна CHD смрт, нестабилна ангина, CABG, PTCA, реваскуларизација, удар)	37%	83 vs. 127	3.2%	0,0010
- МИ (фатален и нефатален АМИ, тивок МИ)	42%	38 vs. 64	1.9%	0,0070
- Мозочни удари (фатални и нефатални)	48%	21 vs. 39	1.3%	0,0163

¹ Проценето врз основа на разликата при појави кои се појавуваат во среден период од 3,9 години.

АМИ = акутен миокардијален инфаркт, CABG = коронарен артериски байпас графт; CHD = коронарна срцева болест; МИ = миокардијален инфаркт; PTCA = перкутана транслуминална коронарна ангиопластија.

Немало докази дека на терапевтскиот ефект влијае полот, возраста или почетното ниво на LDL-C на пациентот. Бил забележан поволан тренд кај стапката на морталитет ((82 смртни случаи во плацебо групата vs, 61 смртни случаи во аторвастатин групата, p=0,0592).

Рекурентен мозочен инсулт

Во SPARCL студијата (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), дејството на аторвастатин 80 mg дневно во споредба со плацебо, врз мозочен инсулт, било испитувано кај 4731 пациенти со мозочен инсулт или транзиторна исхемична атака во изминатите 6 месеци и без коронарни срцеви заболувања во анамнезата. Од пациентите 60% биле мажи, на возраст од 21 до 92 (просечно возраст 63 години) со просечна вредност на LDL од 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Во текот на терапијата со аторвастатин, средната вредност на LDL-C изнесувала 73 mg/dl (1,9 mmol/l), а во текот на терапијата со плацебо 129 mg/dl (3,3 mmol/L). Средниот период на следење бил 4,9 години.

Аторвастатин во доза од 80 mg го намалил ризикот од примарна крајна точка на фатален и нефатален инсулт за 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; p=0.05 или 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03 по прилагодување на почетните фактори) во споредба со плацебо. Стапката на смртност од сите причини била 9,1% (216/2365) во групата со аторвастатин, додека во групата со плацебо била 8,9% (211/2366).



Во post-hoc анализата, аторвастатин во доза од 80 mg, ја намалил инциденцата на исхемичен инсулт (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, $p=0.01$) и ја зголемил инциденцата на хеморагичен инсулт (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, $p=0.02$) во споредба со плацебо.

- Ризикот од хеморагичен инсулт бил зголемен кај пациентите кои во студијата биле вклучени со претходен хеморагичен инсулт во анамнезата (7/45 за аторвастатин vs. 2/48 за плацебо; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), додека ризикот од исхемичен инсулт бил сличен помеѓу двете групи (3/45 за аторвастатин vs. 2/48 за плацебо; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Ризикот од хеморагичен инсулт бил зголемен кај пациентите кои во студијата биле вклучени со претходен лакунарен инфаркт (20/708 за аторвастатин vs. 4/701 за плацебо; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), меѓутоа ризикот од исхемичен инсулт бил намален кај овие пациенти (79/708 за аторвастатин vs. 102/701 за плацебо; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Можно е дека ризикот од мозочен инсулт е зголемен кај пациенти со претходен лакунарен инфаркт во анамнезата, кај кои бил администриран аторвастатин 80 mg дневно.

Вкупниот морталитет бил 15,6% (7/45) за аторвастатин vs. 10,4% (5/48) во подгрупата на пациенти со претходен хеморагичен инсулт. Свкупната смртност била 10,9% (77/708) за аторвастатин vs. 9,1% (64/701) во подгрупата на пациенти со претходен лакунарен инфаркт.

Педијатриска популација

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

8-неделна отворена студија за евалуација на фармакокинетиката, фармакодинамиката и безбедноста и толеранцијата на аторвастатин, била спроведена кај деца и адолесценти со генетски потврдена хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија со основан вредност на LDL-C ≥ 4 mmol/l. Вклучени биле вкупно 39 деца и адолесценти на возраст од 6 до 17 години. Кохорт А ја сочинувале 15 деца на возраст од 6 до 12 години во Танер фаза 1. Кохорт Б ја сочинувале 24 деца на возраст од 10 до 17 години во танер фаза ≥ 2 .

Почетната доза на аторвастатин изнесувала 5 mg дневно во облик на таблета за цвакање во Кохорт А и 10 mg дневно во облик на таблета во Кохорт Б. Дуплирањето на дозата на аторвастатин било дозволено доколку испитаникот не ја оствари поставената целна вредност на LDL-C $\geq 3,35$ mmol/l во четвртата недела и доколку аторвастатин добро се поднесува.

Средната вредност на вкупниот холестерол, LDL-C и аполипопротеинот В се намалиле до втората недела кај сите испитаници. Кај испитаниците чија доза е дуплирана, забележани се додатни намалувања на вредностите најрано по 2



недели, при првиот преглед по зголемувањето на дозата. Средната процентуална вредност на намалувањето на липидните параметрици во проценти била слична кај двата кохорти, независно од тоа дали испитаниците продолжиле да ја примаат својата почетна доза или таа им е дуплирана. Во 8-ма недела, во просек, процентуалната промена на LDL-C и вкупниот холестерол во однос на почетната вредност, изнесувала приближно 40% и 30% соодветно на степенот на изложеност.

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

Во двојно-слепа, плацебо контролирана студија, која подоцна продолжила како отворена фаза, 187 момчиња и девојчина во постменструален период од 10-17 години (средна вредност 14,1 година), со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (ФХ) или тешка хиперхолестеролемија, биле рандомизирани во 2 групи кои во тек на 26 недели примале аторвастатин (n=140) или плацебо (n=47), после што сите вклучени примале аторвастатин во тек на следните 26 недели. Дозата на аторвастатин изнесувала 10 mg (еднаш дневно) во тек на првите 4 недели, а потоа била зголемена до 20 mg доклку нивото на LDL-C било > 3,36 mmol/l. Аторвастатинот значително ги намалил нивоата на вкупниот холестерол, LDL-C, триглицеридите и аполипопротеинот В во плазмата во тек на 26 неделната двојно-слепа фаза. Средната вредност на LDL-C која е постигната изнесувала 3,38 mmol/l (oncer: 1,81–6,26 mmol/l) во групата која примала аторвастатин, во споредба со 5,91mmol/ (oncer: 3,93-9,96 mmol/l) во групата која примала плацебо во тек на 26 неделната двојно-слепа фаза.

Дополнителна педијатриска студија за аторвастатин во однос на колестипол кај пациенти со хиперхолестеролемија, на возраст од 10 до 18 години, покажала дека аторвастатинот (n=25), во 26-тата недела довел до значително намалување на вредностите на LDL-C (p>0,05) во споредба колестипол (n=31). Студија со внимателна употреба кај пациенти со тешка хиперхолестеролемија (вклучително хомозиготна хиперхолестеролемија) спроведена е на 46 педијатриски пациенти третирани со аторвастатин титриран во однос на одговорот (некои испитаници примале 80 mg аторвастатин дневно). Студијата траела 3 години: LDL-холестеролот бил намален за 36%.

Не е докажана ефикасноста на долготрајната терапија со аторвастатин во детството, во поглед на намалување на морбидитетот и морталитетот во периодот на зрелост.

Европската Агенција за лекови ја укинала обврската за доставување на резултатите од студиите со аторвастатин кај деца на возраст од 0 до под 6 години во третман на хетерозиготна хиперхолестеролемија, како и кај деца на возраст од 0 до 18 години во третман на хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, комбинирана (мешана) хиперхолестеролемија и во превенција на кардиоваскуларни заболувања (Видете дел 4.2 за информации за педијатриска употреба).



5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Аторвастатин брзо се ресорбира по орална употреба, максималната плазма концентрација (C_{max}) се постигнува по 1-2 часа. Степенот на апсорпција се зголемува пропорционално со дозата. По орална употреба, аторвастатин филм-обложениите таблети се 95-99% биорасположиви, во споредба со оралната суспензија. Апсолутната биорасположивост на аторвастати е приближно 12% и системската биорасположивост на инхибиторната активност на HMG-CoA редуктазата е приближно 30%. Ниската системска расположивост се должи на предсистемскиот клиренс во гастроинтестиналната мукоза и/или брзиот хепатален метаболизам при прв премин.

Дистрибуција

Средниот волумен на дистрибуција на аторвастатин е околу 381 литар. Аторвастатин е $\geq 98\%$ врзан за плазматските протеини.

Метаболизам

Аторвастатин екстензивно се метаболизира преку цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани деривати и различни продукти на бета-оксидација. Покрај овие патишта, овие производи понатаму се метаболизираат преку глюкуронидација. In vitro, инхибицијата на HMG-CoA редуктазата на орто- и парахидроксилираните метаболите е еквивалентна на таа од аторвастатинот. Приближно 70% од циркулирачката инхибиторна активност врз HMG-CoA редуктазата се должи на активните метаболите.

Екскреција

Аторвастатин се елиминира примарно преку жолчката по хепатален и/или екстрахепатален метаболизам. Сепак, изгледа дека аторвастатин не подлегнува значително на ентерохепатална рециркулација. Средното полувреме на елиминација на аторвастатинот кај луѓе е околу 14 часа, но полувремето на инхибиторната активност врз HMG-CoA редуктазата изнесува 20 до 30 часа што се должи на активните метаболите.

Посебни популации

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

Педијатриска популација: Во отворена 8-неделна студија, педијатриски пациенти со Танер фаза 1 ($n = 15$) и Танер фаза ≥ 2 ($n = 24$) (возраст од 6 до 17 години), со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија и почетни



вредности LDL-C од ≥ 4 mmol/l, биле третирани со таблети за дваќање од 5 или 10 mg аторвастатин или филм-обложени таблети од 10 или 20 mg аторвастатин, еднаш дневно, соодветно. Телесната тежина била единствената значителна коварианта во фармакокинетичкиот модел на популацијата која примала аторвастатин. Очигледно, оралниот клиренс на аторвастатин кај педијатриските испитаници бил сличен на оној забележан кај возрасните, по алометриско прилагодување според телесната тежина. Постојано намалување на вредноста на LDL-C и вкупниот холестерол било забележано во текот на изложеноста аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

Пол: Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити кај жени се разликуваат од оние кај мажи (жени: приближно 20% повисока C_{max} и приближно 10% пониска за AUC). Овие разлики не се клинички значајни и нема клинички значајни разлики во ефектите врз липидите меѓу мажите и жените.

Ренална инсуфициенција: Заболувањата на бубрезите немаат влијание на плазма концентрацијата или на ефектите врз липидите на аторвастатин или неговите активни метаболити.

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

SLOC1B1 полиморфизам: Хепаталното превземање на сите HMG-CoA редуктазни инхибитори, вклучително аторвастатин, вклучува OATP1B1 транспортер. Кај пациенти со SLOC1B1 полиморфизам постои ризик од зголемена изложеност на аторвастатин, што може да доведе до зголемен ризик од рабдомиолиза (Видете дел 4.4). Полморфизам на генот кој го кодира транспортниот протеин OATP1B1 (SLOC1B1 c.521CC) поврзан е со 2,4 пати повисока системска изложеност на аторвастатин (AUC) во однос со лица кои ја немаат оваа генетска варијанта (c.521TT). Кај овие пациенти, исто така, можно е генетско оштетување на хепаталното превземање на аторвастатин. Можните последици по ефикасноста не се познати.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста на лекот

Аторвастатин не покажал мутаген и кластоген потенцијал во 4 in vitro теста и во 1 in vivo модел. Аторвастатин не бил карциноген кај стаорци, но високи дози кај глувци (кои доведуваат до 6-11 пати зголемени вредности на AUC_{0-24h} во однос на вредностите кои се постигнуваат кај луѓе со највисока препорачана доза) довеле до појава на хепатоцелуларен аденом кај мажјаците и хепатоцелуларен карцином кај женките.

Постојат докази од експериментални студии кај животни дека HMG-CoA редуктаза инхибиторите може да влијаат врз развојот на ембрионот или



фетусот. Кај стаорци, зајаци и кучиња аторвастатин немал влијание на фертилитетот и не бил тератоген. Сепак, при употреба на токсични дози за мајката, била забележана фетална токсичност кај стаорци и зајаци. Развојот на младенчињата на стаорците бил одложен и пост-наталното преживување намалено, за време на изложеноста на гравидните женки на високи дози на аторвастатин. Постои доказ за плацентално преминување кај стаорци. Плазма концентрацииите на аторвастатин кај стаорци, биле слични со оние во млекото. Не е познато дали аторвастатин или неговите метаболите се излучуваат во млекото кај луѓето.

6 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на експииенци

Калциум карбонат, лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, натриум кроскармелоза, повидон, полисорбат 60, силициум диоксид колоиден безводен, талк, магнезиум стеарат, хипромелоза, макрогол 6000, титан диоксид.

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

Според резултатите од испитувањата на стабилноста, докажано е дека препаратот е стабилен две години во комерцијално пакување.

Да не се употребува после истекот на рокот на употреба!

6.4 Начин на чување

Лекот се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Пакување

Кутија со 30 филм-обложени таблети од 10 mg
(3 блистери со по 10 филм-обложени таблети)

Кутија со 30 филм-обложени таблети од 20 mg
(3 блистери со по 10 филм-обложени таблети)

Кутија со 30 филм-обложени таблети од 40 mg
(3 блистери со по 10 филм-обложени таблети)

Кутија со 30 филм-обложени таблети од 80 mg
(3 блистери со по 10 филм-обложени таблети)



6.6 Упатство за употреба/ракување

Само за орална употреба.

6.7 Начин на издавање на лекот

Лекот се издава во аптека само на рецепт.

7 ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

РЕПЛЕК ФАРМ ДООЕЛ Скопје

ул: Козле бр. 188, 1000 Скопје, Р. Македонија

8 БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9 ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

16.06.2011

10 ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

10.2015

