

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Atorvox 10 mg таблети / Аторвокс 10 mg таблети

Atorvox 20 mg таблети / Аторвокс 20 mg таблети

Atorvox 40 mg таблети / Аторвокс 40 mg таблети

Atorvox 80 mg таблети / Аторвокс 80 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 10 mg, 20 mg, 40 mg или 80 mg аторвастатин во форма на аторвастатин калциум.

За комплетниот список на ексципиенси видете во дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Аторвокс таблетите се бели до скоро бели, овални, конвексни филм-обложени таблети со мазни површини со следниве димензии:

Аторвокс 10 mg филм-обложени таблети: приближно 9,7 mm x 5,2 mm.

Аторвокс 20 mg филм-обложени таблети: приближно 12,5 mm x 6,6 mm.

Аторвокс 40 mg филм-обложени таблети: приближно 15,6 mm x 8,3 mm.

Аторвокс 80 mg филм-обложени таблети: приближно 18,8 mm x 10,25 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Хиперхолестеролемија

Аторвокс во комбинација со соодветна диета е индициран за намалување на покачени концентрации на вкупен холестерол, LDL-холестерол, аполипопротеин Б и триглицериди кај возрасни лица, адолесценти и деца на возраст од 10 години и постари со примарна хиперхолестеролемија, вклучувајќи фамилијарна хиперхолестеролемија (хетерозиготна варијанта) или комбинирана (мешана) хиперлипидемија (која одговара на типовите IIa и IIb според Фредиксоновата класификација), кога одговорот на применетата диета и на другите нефармаколошки мерки е несоодветен.

Аторвокс е индициран и за намалување на вкупниот холестерол и LDL-холестеролот кај возрасни со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, како дополнување на останатите мерки за намалување на концентрацијата на липидите (на пр. LDL-афереза) или кога тие мерки не може да се спроведат.

Превенција на кардиоваскуларни болести

Превенција на кардиоваскуларни болести кај возрасни пациенти за кои е проценето дека имаат висок ризик за појава на прв кардиоваскуларен настан (погледнете во делот 5.1), како дополнување на корекцијата за другите ризик-фактори.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Пред започнување на терапијата со аторвастатин, пациентот треба биде ставен на стандардна диета за намалување на нивото на холестерол и со неа треба да продолжи и во текот на терапијата.



Дозата се прилагодува индивидуално, согласно почетното ниво на LDL-холестеролот, целта на терапијата, како и одговорот на пациентот. Вообичаената почетна доза е 10 mg по еднаш дневно. Дозата се прилагодува во интервали од 4 недели или подолго. Максималната дневна доза е 80 mg по еднаш дневно.

Примарна хиперхолестеролемија и комбинирана (мешана) хиперлипидемија

Повеќето пациенти биле добро контролирани со доза на аторвастатин од 10 mg по еднаш дневно. Терапевтскиот одговор се постигнува во рок од 2 недели, а максимален одговор се постигнува за еден месец. Постигнатиот одговор се одржува во тек на долготрајна употреба.

Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Вообичаената почетна доза е 10 mg на ден. Дозата се прилагодува индивидуално, според потребите, на секои 4 недели, сè до доза од 40 mg на ден. Потоа, дозата може да се зголеми до максимум 80 mg дневно или доза од 40 mg аторвастатин на ден се комбинира со смоли кои врзуваат жолчна киселина.

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Достапни се само ограничени податоци (видете дел 5.1). Дозирањето со аторвастатин кај пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија е 10 - 80 mg на ден (видете дел 5.1). Аторвастатин треба да се применува како дополнителна терапија заедно со други методи за намалување на липиди (како на пример, LDL-афереза), а ако таквите методи не може да се изведат, аторвастатин се применува сам.

Превенција на кардиоваскуларни болести

Во клиничките испитувања на примарна превенција се користеле дози од 10 mg/ден. Може да се користат поголеми дози за постигнување на соодветно ниво на LDL-холестерол, согласно важечките препораки.

Дозирање кај пациенти со нарушена бубрежна функција

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

Дозирање кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб

Аторвокс треба претпазливо да се применува кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб (видете делови 4.4 и 5.2). Аторвокс е контраиндициран кај пациенти со активна болест на црниот дроб (видете дел 4.3).

Дозирање кај постари пациенти

Ефикасноста и безбедноста на аторвастатинот кај пациенти постари од 70 години кои земаат препорачани дневни дози е слична на онаа кај општата популација.

Истовремена употреба со други лекови

Кај пациенти кои заедно со аторвастатин земаат и антивирусни лекови за хепатитис Ц, елбасвир/гразопревир, или летермовир за профилакса на



инфекција со цитомегаловирус, дозата на аторвастатин не треба да надминува 20 mg на ден (видете делови 4.4 и 4.5).

Употребата на аторвастатин не се препорачува кај пациенти кои земаат летермовир заедно со циклоспорин (видете делови 4.4 и 4.5).

Постари лица

Ефективноста и безбедноста при употреба на аторвастатин во препорачани дози за пациенти над 70 годишна возраст е слична како и за општата популација.

Педијатриска популација

Хиперхолестеролемија

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

За пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на возраст од 10 години и постари, препорачаната доза на аторвастатин е 10 mg дневно (видете дел 5.1). Дозата може да се зголеми до 80 mg дневно, според одговорот и подносливоста. Дозите треба да се индивидуализираат според препорачаната цел на терапијата. Прилагодувањата треба да се прават во интервали од 4 недели или подолго. Титрацијата на дозата до 80 mg дневно е поддржана со податоци од испитување кај возрасни и со ограничени клинички податоци од испитувања кај деца со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (видете делови 4.8, 5.1 и 5.2).

Има ограничени податоци за безбедноста и ефикасноста кај деца со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија помеѓу 6 и 10 години, добиени од отворени испитувања. Аторвастатин не е индициран за лекување на пациенти под 10-годишна возраст. Во моментот, достапните податоци се опишани во деловите 4.8, 5.1 и 5.2 но, не може да се даде препорака за дозирање.

Другите фармацевтски форми/јачини може да бидат посоодветни за оваа популација.

Начин на примена

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

4.3 Контраиндикации

Аторвокс е контраиндициран кај пациенти:

- со преосетливост на активната супстанција и на некоја од состојките на лекот наведени во дел 6.1.
- со активна болест на црниот дроб или необјаснето долготрајно зголемување на серумските трансаминази кое е трипати над горната граница на нормалниот опсег.
- во бременост и лактација, како и кај жени со репродуктивен потенцијал кои не користат соодветна контрацепција (видете дел 4.6).
- лекувани со антивирусни лекови против хепатитис Ц глекапревир/пибрентасвир.



4.4 Мерки за претпазливост и посебни предупредувања

Ефекти врз црниот дроб:

Треба да се направат испитувања за функција на црниот дроб пред почетокот на терапијата со аторвастатин, како и периодично во текот на терапијата. Пациентите кај кои во текот на терапијата се јавуваат симптоми и знаци на оштетување на црниот дроб треба веднаш повторно да бидат предмет на повторување на испитувањата за функцијата на црниот дроб. Доколку дојде до зголемување на трансаминазите, состојбата треба да се следи сè додека нивоата не се вратат во нормала. Доколку зголемувањето на трансаминазите е трипати повисоко од горната граница на нормалниот опсег, треба да се размисли за намалување на дозата или прекинување на терапијата со аторвастатин (видете дел 4.8).

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

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

Во пост-хок анализа на поттиповите на мозочен удар кај пациенти без коронарна срцева болест (CHD) кои неодамна имале мозочен удар или транзитoren исхемичен напад (TIA), била утврдена повисока инциденција на хеморагични мозочни удари кај пациентите кои ја започнале терапијата со 80 mg аторвастатин споредено со оние кои примале плацебо. Зголемен ризик бил особено забележан кај пациентите кои претходно имале хеморагичен мозочен удар или лакунарен инфаркт при започнување на испитувањето. За пациентите кои претходно имале хеморагичен мозочен удар или лакунарен инфаркт, односот на ризикот и користа од употребата на 80 mg аторвастатин не е со сигурност утврден и треба внимателно да се процени потенцијалниот ризик за појава на хеморагичен мозочен удар пред започнување на терапијата (видете дел 5.1).

Ефекти врз скелетните мускули

Аторвастатин, како и други инхибитори HMG-CoA редуктаза, може во ретки случаи да делува врз скелетните мускули предизвикувајќи мијалгија, миозитис и миопатија кои може да прогресираат до рабдомиолиза, потенцијална состојба што е опасна по живот со карактеризирано значајно зголемени концентрации на креатинин киназа (СК – за повеќе од десетпати над горната граница на нормалниот опсег), миоглобинемија и миоглобинурија која може да доведе до бубрежна инсуфициенција.

Имало многу ретки извештаи за имуно-посредувана некротизирачка миопатија (IMNM) за време на или по лекувањето со статини. IMNM клинички се карактеризира со постојана проксимална мускулна слабост и покачена серумска креатин киназа, која опстојува и покрај прекинот на лекувањето со статини.

Пред почеток на лекувањето

Аторвастатин треба претпазливо да се пропишува кај пациенти кои имаат ризик-фактори за развој на рабдомиолиза. Вредностите на СК треба да се



одредат пред започнување на лекувањето со аторвастатин во следните случаи:

- оштетување на бубрезите;
- хипотироидизам;
- наследни нарушувања на мускулниот систем во личната и фамилијарната анамнеза;
- претходна појава на мускулна токсичност по примена на статини или фибрати;
- претходна историја за заболување на црниот дроб и/или консумирање големи количества алкохол;
- постари пациенти (> 70 години), неопходноста за мерки за претпазливост треба да се процени зависно од присуството на други predisponирачки фактори за рабдомиолиза;
- ситуации во кои може да дојде до зголемување на нивото на аторвастатин во плазмата, како што се интеракции (видете дел 4.5) и примена кај посебни популации, вклучувајќи и генетски суппопулации (видете дел 5.2).

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

Доколку пред почетокот на лекувањето нивото на СК е значително зголемено (> 5 -пати над горната граница на нормалниот опсег), терапијата со аторвастатин не треба да се започнува.

Мерење на вредностите на креатинин киназа

Креатинин киназа (СК) не смее да се мери по интензивна физичка активност или во присуство на која било друга можна причина за зголемување на СК, бидејќи може да ја отежни интерпретацијата на вредностите. Доколку вредностите на креатин киназата се значително зголемени пред почетокот на терапијата (> 5 -пати над горната граница на нормалниот опсег), мерењето треба да се повтори за време од 5 до 7 дена за да се потврдат резултатите.

За време на лекувањето

- Пациентите мора да бидат предупредени итно да пријават болки, грчеви или слабост на мускулите, особено доколку се придружени со слабост или покачена телесна температура.
- Доколку симптомите се појават за време на лекувањето со аторвастатин, треба да се измери СК. Доколку вредностите на креатин киназата се значително зголемени (> 5 -пати над горната граница на нормалниот опсег), терапијата со аторвастатин треба да се прекине.
- Доколку мускулните симптоми се тешки и го нарушуваат нормалното функционирање на пациентот, дури и ако СК е за ≤ 5 -пати над горната граница на нормалниот опсег, треба да се размисли за прекин на терапијата.
- Доколку симптомите се повлечат и нивото на СК се врати во нормала, може да се размисли за повторно воведување на терапија со аторвастатин или друг статин со најниска доза заедно со внимателно клиничко следење на пациентот.
- Терапијата со аторвастатин мора да се прекине, доколку се зголеми нивото на СК (> 10 -пати над горната граница на нормалниот опсег) или доколку е



дијагностицирана рабдомиолиза, или доколку постои сомнеж за рабдомиолиза.

Истовремена употреба со други лекови

Ризикот од настанување на рабдомиолиза се зголемува, доколку аторвастатин се применува истовремено со некои лекови кои можат да ја зголемат концентрацијата на аторвастатин во плазмата, како што се силни инхибитори на CYP3A4 или на транспортни протеини (на пр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делабиридин, стирипентол, итраконазол, кетоназол, вориконазол, позаконазол, летермовир и инхибитори на ХИВ-протеаза, вклучувајќи ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир итн.). Исто така, истовремена примена на гемфиброзил и други деривати на фибратна киселина, антивирусни лекови за лекување на хепатитис Ц (ХЦВ) (боцепревир, телапревир, елбасвир/гразопревир, ледипасвир/софосбувир), еритромицин, ниацин или езетимиб, може да дојде до зголемен ризик за појава на миопатија. Затоа, доколку е можно, наместо наведените лекови треба да се размисли за примена на други лекови кај кои не доаѓа до интеракција со аторвастатин.

Во случај кога е неопходна истовремена употреба на овие лекови со аторвастатин, треба внимателно да се проценат ризикот и користа од таквата терапија. Доколку пациентите земаат лекови кои ја зголемуваат концентрацијата на аторвастатин во плазмата, се препорачува да се намали максималната доза на аторвастатин. Во случаи на силни инхибитори на CYP3A4, треба да се размисли за примена на пониски почетни дози на аторвастатин и се препорачува клинички надзор на овие пациенти (видете дел 4.5).

Ризикот од миопатија и/или рабдомиолиза може да се зголеми со истовремена администрација на инхибитори на HMG-CoA редуктаза (на пример, аторвастатин) и даптомицин (видете дел 4.5.). Треба да се размисли за привремено суспендирање на Аторвокс кај пациенти кои земаат даптомицин, освен ако придобивките од истовремената администрација не го надминуваат ризикот. Доколку не може да се избегне истовремена администрација, нивоата на СК треба да се мерат 2-3 пати неделно и пациентите треба внимателно да се следат за какви било знаци или симптоми кои може да претставуваат миопатија.¹¹

Аторвастатин не смее да се применува истовремено со системски формулации на фузидинска киселина или во рок од 7 дена по прекинот на лекувањето со фузидинска киселина. Кај пациенти кај кои се смета дека употребата на системска фузидинска киселина е од суштинско значење, лекувањето со статини треба да се прекине за време на лекувањето со фузидинска киселина. Имало извештаи за рабдомиолиза (вклучувајќи и некои смртни случаи) кај пациенти кои примале фузидинска киселина и статини во комбинација (видете дел 4.5). Пациентот треба да биде советуван веднаш да побара медицинска помош доколку доживее какви било симптоми на мускулна слабост, болка или осетливост.

Статинската терапија може повторно да се воведо после седум дена од последната доза на фузидинска киселина.

Во исклучителни околности, каде што е потребна подолготрајна системска фузидинска киселина, на пример за лекување на тешки инфекции, потребата



за истовремена примена на аторвастатин и фузидинска киселина треба да се разгледа индивидуално, од случај до случај и под целосен медицински надзор.

Педијатриска популација

Клинички значајно дејство врз растот и сексуалното созревање не било забележано во 3-годишното испитување според на процената на целокупното созревање и развој, процената на Танеров стадиум и мерењето на висината и тежината (видете дел 4.8).

Интерстициска белодробна болест

При употреба на некои статини, особено при долготрајна терапија, се пријавени исклучително ретки случаи на интерстициска белодробна болест (видете дел 4.8). Присутните симптоми вклучуваат: диспнеја, непродуктивна кашлица, влошување на општата состојба (замор, губење на тежината, температура). Доколку се смета дека пациентот развива интерстициска болест на белите дробови, лекувањето со статини треба да се прекине.

Дијабетес мелитус

Некои податоци укажуваат дека статините, како класа на лекови, доведуваат до пораст на нивото на гликоза во крвта и кај некои пациенти, кои 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 од намалувањето на васкуларниот ризик со статините и затоа не треба да претставува причина за прекинување на терапијата со статини. Состојбата на пациентите кои се под ризик (ниво на гликоза на гладно од 5,6 до 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², покачени триглицериди, хипертензија) треба да се следи клинички и биохемиски, согласно националните водичи.

Мијастенија гравис

Во неколку случаи, забележано е дека статините предизвикуваат *de novo* или ја влошуваат веќе постоечката мијастенија гравис или окуларна мијастенија (видете дел 4.8). Аторвокс треба да се прекине во случај на влошување на симптомите. Пријавена е повторливост кога истиот или различен статин бил (повторно) администриран.

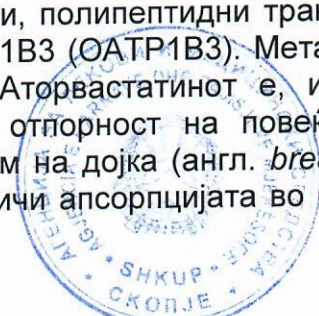
Експииенси

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум по доза, т.е. занемарлива количина на натриум.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Дејства на истовремено применети лекови врз аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира преку цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е супстрат за црнодробните транспортни протеини, полипептидни транспортери за пренос на органски анјони 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатин се супстрати за OATP1B1. Аторвастатинот е, исто така, идентификуван како супстрат за протеин за отпорност на повеќе лекови 1(MDR1) и за протеин за отпорност на карцином на дојка (англ. *breast cancer resistance protein, BCRP*), што може да ја ограничи апсорпцијата во цревата и



билијарниот клиренс на аторвастатин (видете дел 5.2). Истовремена примена на лекови кои инхибираат CYP3A4 или транспортни протеини може да доведе до зголемување на вредноста на аторвастатин во плазмата и зголемување на ризикот од миопатија. Ризикот, исто така, може да биде зголемен при истовремена употреба на аторвастатин со други лекови кои имаат потенцијал за инадуцирање на миопатија, како што се дериватите на фибратна киселина и езетимибот (видете делови 4.3 и 4.4).

Инхибитори на цитохром P450 3A4

Се покажало дека силните инхибитори на CYP3A4 доведуваат до изразено зголемување на концентрацијата на аторвастатин (видете табела 1 и специфични податоци подолу). Истовремената примена на силни инхибитори на CYP3A4 (на пример, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делабиридин, стирепентол, кетоназол, вориконазол, итраконазол, посаконазол, некои антивирусни средства што се користат за лекување на HCV (на пр. елбасвир/гразопревир) и инхибитори на ХИВ-протеаза вклучувајќи ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир итн.) треба да се избегнуваат, доколку е можно. Во случаи каде што истовремената примена на овие лекови со аторвастатин не може да се избегне, треба да се земе предвид употреба на пониска почетна и пониска максимална доза на аторвастатин и се препорачува соодветно клиничко следење на пациентот (видете табела 1).

Умерените CYP3A4 инхибитори (на пр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) може да ги зголемат концентрациите на аторвастатин во плазмата (видете табела 1). Зголемениот ризик од миопатија е забележан со употреба на еритромицин во комбинација со статини. Испитувањата за процена на дејствата на амиодарон или на верапамил врз аторвастатинот не биле изведени. Познато е дека амиодаронот и верапамилот ја инхибираат активноста на CYP3A4 и доколку се земат заедно со аторвастатинот може да доведат до зголемена изложеност на аторвастатин. Затоа, треба да се земе предвид пониска максимална доза на 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 прилагодување на дозата на инхибиторот.

CYP3A4 индуктори

Истовремена примена на аторвастатин со индуктори на цитохром P450 3A (на пример, ефавиренц, рифампицин, препарати со кантарион) може да доведе до променливи намалувања на плазматските концентрации на аторвастатин. Поради механизмот на двојна интеракција на рифампицин (индукција на цитохром P450 3A и инхибиција на транспортерот за преземање во хепатоцит OATP1B1), се препорачува истовремена примена на аторвастатин со рифампицин, бидејќи одложената примена на аторвастатин по примена на рифампицин е поврзана со значително намалување во плазматската концентрација на аторвастатин. Дејството на рифампицин врз концентрациите на аторвастатин во хепатоцитите сепак е непознато и доколку истовремената примена не може да се избегне, пациентите треба внимателно да се следат за да се процени ефикасноста на терапијата.

Инхибитори на транспортни протеини



Инхибиторите на транспортните протеини може да ја зголемат системската изложеност на аторвастатин. Циклоспорин и летермовир се инхибитори на транспортните протеини кои играат улога во распределбата на аторвастатинот, т.е. транспортерите OATP1B1/1B3, P-gp и BCRP, кои доведуваат до покачени системски концентрации на аторвастатинот (видете табела 1). Не е познато влијанието на инхибицијата на транспортерите за преземање во црниот дроб врз концентрацијата на аторвастатинот во хепатоцитите. Доколку истовремена примена не може да се избегне, се препорачува да се размисли за намалување на дозата и клиничко следење на ефикасноста (видете табела 1).

Гемфиброзил/ деривати на фибратна киселина

Употребата на фибрати како монотерапија понекогаш е поврзана со настани поврзани со мускулите, вклучувајќи и рабдомиолиза. Ризикот од овие настани може да се зголеми со истовремена употреба на деривати на фибратна киселина и аторвастатин. Доколку истовремена примена не може да се избегне, треба да се користи најниска доза на аторвастатин за да се постигне терапевтска цел и пациентите треба да се следат соодветно (видете дел 4.4).

Езетимиб

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

Холестипол

Плазматските концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити биле пониски (за околу 25%), кога холестипол бил истовремено применет со аторвастатин. Сепак, ефектот врз намалувањето на нивото на липидите бил поголем кога аторвастатинот и холестиполот биле земени заедно отколку кога овие лекови биле земени посебно.

Фузидинска киселина

Ризикот од миопатија, вклучувајќи рабдомиолиза, може да се зголеми со истовремена примена на системска фузидинска киселина со статини. Механизмот на оваа интеракција (без разлика дали е фармакодинамски или фармакокинетски, или и двата) сè уште е непознат. Имало извештаи за рабдомиолиза (вклучувајќи и некои смртни случаи) кај пациенти кои ја примале оваа комбинација.

Ако е неопходно лекување со системска фузидинска киселина, лекувањето со аторвастатин треба да се прекине за време на лекувањето со фузидинска киселина (видете дел 4.4).

Колхицин

Иако испитувањата за интеракции со аторвастатин и колхицин не биле спроведени, забележани се случаи на миопатија со аторвастатин при истовремена примена со колхицин и треба да се внимава при пропишување на аторвастатин со колхицин.



Даптомицин

Пријавени се случаи на миопатија и/или рабдомиолиза со инхибитори на HMG-CoA редуктаза (на пр. аторвастатин) коадминистрирани со даптомицин. Доколку не може да се избегне истовремена администрација, се препорачува соодветно клиничко следење (видете дел 4.4.)¹¹

Дејства на аторвастатин при истовремена примена на лекови

Дигоксин

Кога биле применети повеќекратни дози на дигоксин и 10 mg на аторвастатин, концентрациите на дигоксин во стабилна состојба се зголемиле малку. Пациентите кои земаат дигоксин треба соодветно да се следат.

Перорални контрацептиви

Истовремена примена на аторвастатин со перорална концентрација довела до зголемување на плазматските концентрации на норетиндрон и етинил естрадиол.

Варфарин

Во клиничко испитување кај пациенти кои примале хронична варфаринска терапија, истовремената примена на аторвастатин 80 mg дневно со варфарин предизвикала мало намалување од околу 1,7 секунди во протромбинското време во текот на првите 4 дена од дозирањето, кои се вратиле во нормала во рок од 15 дена на лекувањето со аторвастатин. Иако се пријавени само многу ретки случаи на клинички значајни антикоагулантни интеракции, треба да се утврди протромбинското време пред да се започне терапијата со аторвастатин кај пациенти кои земаат кумарински антикоагуланси и доволно често за време на раната терапија за да се осигури дека не настанува значајна промена на протромбинското време. Откако ќе се утврди дека протромбинското време е стабилно, следењето може да се врши во интервали кои вообичаено се препорачуваат за пациенти кои примаат кумарински антикоагуланси. Доколку дозата на аторвастатин се промени или прекине, истата постапка треба да се повтори. Терапијата со аторвастатин не била поврзана со крвање или со промени во протромбинското време кај пациенти кои не земале антикоагуланси.

Педијатриска популација

Испитувањата за интеракции со лекови се направени само кај возрасни. Степенот на интеракции кај педијатриската популација не е познат. Горенаведените интеракции за возрасни и предупредувањата во делот 4.4 треба да се земат во предвид за педијатриската популација.

Интеракции со лекови

Табела 1: Дејства на истовремено земени лекови врз фармакокинетиката на аторвастатин

Истовремена примена	Аторвастатин
---------------------	--------------



на лекови и режим на дозирање	Доза	Сооднос на AUC ^{&}	Клиничка препорака [#]
Глекапревир 400 mg OD/ Пибрентасвир 120 mg OD, 7 дена	10 mg, OD, во рок од 7 дена	8,3	Контраиндицирана е истовремената примена со лекови кои содржат глекапревир или пибрентасвир (видете дел 4.3)
Типранавир 500 mg BID/Ритонавир 200 mg BID, 8 денови (од ден 14 до ден 21)	40 mg на ден 1, 10 mg на ден 20	9,4	Во случаи каде што е потребна истовремена примена на аторвастатин, не надминувајте 10 mg аторвастатин дневно. Се препорачува клиничко следење на овие пациенти.
Телапревир 750 mg секои 8h, 10 дена	20 mg SD		
Циклоспорин 5,2 mg/kg/дневно, стабилна доза	10 mg OD за 28 дена	8,7	
Лопинавир 400 mg BID/Ритонавир 100 mg BID, 14 дена	20 mg OD за 4 дена	5,9	Во случаи каде што е потребна истовремена примена со аторвастатин, се препорачуваат пониски дози за одржување на аторвастатин. Кога дозата на аторвастатин надминува 20 mg, се препорачува клиничко следење на овие пациенти.
Кларитромицин 500 mg BID, 9 дена	80 mg OD за 8 дена	4,5	
Секвинавир 400 mg BID/Ритонавир (300 mg BID од ден 5 до ден 7, зголемување на 400 mg BID на ден 8), од ден 4 до ден 18, 30 минути по дозирање со аторвастатин	40 mg OD за 4 дена	3,9	Во случаи каде е потребна истовремена примена со аторвастатин, се препорачуваат пониски дози за одржување на аторвастатин. Кај дози на аторвастатин кои надминуваат 40 mg, се препорачува клиничко следење на овие пациенти.
Дарунавир 300 mg BID/Ритонавир 100 mg BID, 9 дена	10 mg OD за 4 дена	3,3	
Итраконазол 200 mg, OD, 4 дена	40 mg SD	3,3	



Фосампренавир 700 mg BID/Ритонавир 100 mg BID, 14 дена	10 mg OD за 4 дена	2,5	
Фосампренавир 1400 mg BID, 14 дена	10 mg OD за 4 дена	2,3	
Елбасвир 50 mg, еднаш дневно/ Гразопревир 200 mg, OD, 13 дена	10 mg, SD	1,95	Не треба да се надмине дневната доза на аторвастатин од 20 mg при истовремена примена со лекови кои содржат елбасвир или гразопревир.
Летермовир 480 mg OD, 10 дена	20 mg, SD	3,29	Не треба да се надмине дневната доза на аторвастатин од 20 mg при истовремена примена со лекови кои содржат летермовир.
Нелфинавир 1250 mg BID, 14 дена	10 mg OD за 28 дена	1,74	Нема конкретна препорака.
Сок од грејпфрут, 240 mL OD*	40 mg, SD	1,37	Истовремена употреба на големи количини на сок од грејпфрут и аторвастатин не се препорачува.
Дилтиазем 240 mg OD, 28 дена	40 mg, SD	1,51	По започнување или последователно прилагодување на дозата на дилтиазем, се препорачува соодветно клиничко следење на овие пациенти.
Еритромицин 500 mg QID, 7 дена	10 mg, SD	1,33	Се препорачува пониска максимална доза и клиничко следење на овие пациенти.
Амлодипин 10 mg, поединечна доза	80 mg, SD	1,18	Нема конкретна препорака.
Циметидин 300 mg, QID, 2 недели	10 mg OD за 4 недели	1,00	Нема конкретна препорака.
Холестипол 10 g BID, 24 недели	40 mg OD за 8 недели	0,74**	Нема конкретни препораки.
Антацидна суспензија на магнезиум и алуминиум хидроксид, 30 mL QID, 2 недели	10 mg OD за 4 недели	0,66	Нема конкретни препораки.



Ефавиренц 600 mg OD, 14 дена	10 mg за 3 дена	0,59	Нема конкретни препораки.
Рифампицин 600 mg OD, 7 дена (истовремена примена)	40 mg SD	1,12	Доколку истовремената примена не може да се избегне, се препорачува истовремена примена на аторвастатин со рифампин, со клиничко следење.
Рифампицин 600 mg OD, 5 дена (одвоени дози)	40 mg SD	0,20	
Гемфиброзил 600 mg BID, 7 дена	40 mg SD	0,20	Се препорачува пониска почетна доза и клиничко следење на овие пациенти.
Фенофибрат 160 mg OD, 7 дена	40 mg SD	1,35	Се препорачува пониска почетна доза и клиничко следење на овие пациенти.
Боцепревир 800 mg TID, 7 дена	40 mg SD	2,3	Се препорачува пониска почетна доза и клиничко следење на овие пациенти. Дозата на аторвастатин не треба да надминува дневна доза од 20 mg за време на истовремена примена со боцепревир.

& податоците кои се претставени како x-пати промена претставуваат сооднос на лекување (истовремена примена на лек плус аторвастатин наспроти аторвастатин како монотерапија) (на пр. 1-пати=нема промена). Податоците кои се изразени како % на промена ја претставуваат разликата во процентот во однос на самиот аторвастатин (на пр. 0%=нема промена).

видете дел 4.4 и 4.5 за клиничкото значење.

*содржи една или повеќе компоненти кои го инхибираат CYP3A4 и можат да ги зголемат плазматеските концентрации на лековите кои се метаболизираат со CYP3A4. Внесот на една чаша од 240 mL сок од грејпфрут, исто така, довел до намален AUC за 20,4% за активниот ортохидрокси метаболит. Големи количини на сок од грејпфрут (над 1,2 L дневно во тек на 5 дена) го зголемиле AUC на аторвастатин за 2,5-пати и AUC на активните (аторвастатин и метаболити).

**Сооднос според еден примерок земен од 8 до 16 часа по дозата.

OD=еднаш дневно; SD=една доза; BID= двапати дневно; TID= трипати дневно; QID= четирипати дневно.

Табела 2: Дејство на аторвастатин врз фармакокинетиката на истовремено применети лекови

Аторвастатин и режим на дозирање	Истовремена примена на лекови		
	Лек/Доза (mg)	Сооднос на AUC &	Клинички препораки
80 mg OD за 10 дена	Дигоксин 0,25 mg OD, 20 дена	1,15	Пациентите кои земаат дигоксин

			треба да бидат соодветно следени.
40 mg OD за 22 дена	Перорални контрацептиви OD, 2 месеци - Норетиндрон 1 mg - Етинил естрадиол 35 µg	1,28 1,19	Нема конкретни препораки
80 mg OD за 15 дена	*Феназон, 600 mg SD	1,03	Нема конкретни препораки
10 mg, SD	Типранавир 500 mg BID/ритонавир 200 mg BID, 7 дена	1,08	Нема конкретни препораки
10 mg, OD за 4 дена	Фосампренавир 1400 mg BID, 14 дена	0,73	Нема конкретни препораки
10 mg OD за 4 дена	Фосампренавир 700 mg BID/ритонавир 100 mg BID, 14 дена	0,99	Нема конкретни препораки

& Претставува сооднос на лекување (истовремена примена на лек плус аторвастатин наспроти аторвастатин како монотерапија)

*Истовремена примена на повеќе дози на аторвастатин и феназон покажала мало или никакво влијание врз клиреност на феназонот.
OD=еднаш дневно; SD= една доза; BID=двапати дневно.

4.6 Употреба за време на бременост и лактација

Жени со репродуктивен потенцијал

Жените со репродуктивен потенцијал треба да користат соодветни контрацептивни мерки за време на лекувањето (видете дел 4.3).

Бременост

Аторвастатинот е контраиндициран за време на бременоста (видете дел 4.3). Безбедноста кај бремени жени не е утврдена. Не се спроведени контролирани клинички испитувања со аторвастатин кај бремени жени. Пријавени се ретки извештаи за вродени аномалии по интраутерична изложеност на инхибиторите на HMG-CoA редуктаза. Испитувањата кај животните покажале репродуктивна токсичност (видете дел 5.3).

Терапијата на мајката со аторвастатин, кај фетусот може да доведе до намалување на нивото на мевалонат кој претставува прекурсор во биосинтезата на холестерол. Атеросклерозата е хроничен процес и вообичаено, прекинувањето на лековите за намалување на липидите за време на бременоста треба да има мало влијание врз долгорочниот ризик поврзан со примарната хиперхолестеролемија.

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



Доење

Не е познато дали аторвастатин или неговите метаболити се излучуваат во мајчиното млеко. Кај стаорци, плазматските концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити се слични на оние кај млекото (видете дел 5.3). Поради потенцијалот за сериозни несакани реакции, жените кои земаат аторвастатин не треба да ги дојат своите доенчиња (видете дел 4.3). Аторвастатин е контраиндициран за време на доење (видете дел 4.3).

Плодност

Во испитувања кај животни, аторвастатин немал дејство врз плодноста кај мажјациите или кај женките (видете дел 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Аторвастатин има незначително влијание врз способноста за возење и управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Во базата податоци на клинички испитувања за аторвастатинот контролирани со плацебо, извршени кај 16066 пациенти (8755 лекувани со аторвастатин наспроти 7311 пациенти лекувани со плацебо) кои биле лекувани во тек на период со просечно времетраење од 53 недели, 5,2% пациенти кои примале аторвастатин ја прекинале терапијата поради појава на несакани ефекти, во споредба со 4,0% пациенти кои примале плацебо.

Според податоците од клиничките испитувања и екстензивното постмаркетиншкото искуство, следната табела го прикажува профилот на несакани реакции со аторвастатин.

Проценетата зачестеност на реакции е групирана согласно следнава конвенција: чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); многу ретки ($< 1/10000$), непознато (неможе да се процени од достапните податоци).

Инфекции и инфестации

Чести: назофарингитис

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Ретки: тромбоцитопенија

Нарушувања на имунолошкиот систем

Чести: алергиски реакции

Многу ретки: анафилакса

Нарушувања на ушите и лабиринтот

Помалку чести: тинитус

Многу ретки: губење на слухот

Нарушувања на исхраната и метаболизмот

Чести: хипергликемија

Помалку чести: хипогликемија, покачување на телесна тежина, анорексија



Психијатриски нарушувања

Помалку чести: ноќни кошмари, инсомнија

Нарушувања на нервниот систем

Чести: главоболка

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

Ретки: периферна невропатија

Непознато: Мијастенија гравис

Нарушувања на очите

Помалку чести: заматен вид

Ретки: нарушувања на видот

Непознато: окуларна мијастенија

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Чести: фаринголарингеална болка, епистакса

Гастроинтестинални нарушувања

Чести: опстипација, надуеност, диспепсија, гадење, дијареја.

Помалку чести: повраќање, абдоминална болка во горниот и долниот дел, ждригање, панкреатитис.

Хепатобилијарни нарушувања

Помалку чести: хепатитис

Ретки: холестаза

Многу ретки: хепатална инсуфициенција

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Помалку чести: уртикарија, кожен осип, пруритис, алопеција.

Ретки: ангионевротичен едем, булозен дерматитис вклучувајќи мултиформен еритем, Стивенс-Џонсонов синдром и токсична епидермална некролиза; лихеноидна реакција на лекот.

Нарушувања на мускулоскелетното и сврзното ткиво

Чести: мијалгија, артралгија, болка во екстремитетите, мускулни спазми, отекување на зглобови, болка во грбот.

Помалку чести: болка во вратот, мускулна слабост.

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

Многу ретки: Синдром сличен на лупус

Непознато: имуно-посредувана некротизирачка миопатија (видете дел 4.4).

Нарушувања на репродуктивниот систем и градите

Многу ретки: гинекомастија

Васкуларни нарушувања

Ретко: васкулитис



Општи нарушувања и состојби на местото на апликација

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

Испитувања

Чести: абнормални испитувања на црниот дроб, зголемена креатин киназа во крвта

Помалку чести: позитивен наод за леукоцити во урината

Како и кај другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, кај пациенти кои примале аторвастатин се пријавени зголемени серумски трансминази. Овие промени биле обично слаби, минливи и не барале прекин на лекувањето. Клинички значајно (> 3 -пати над горната граница на нормалниот опсег) покачување во серумските трансминази се јавило кај 0,8% пациенти кои примале аторвастатин. Овие покачувања биле поврзани со дозата и биле реверзибилни кај сите пациенти.

Покачени нивоа на серумска креатин киназа (СК) за повеќе од 3-пати над горната граница на нормалниот опсег се јавиле кај 2,5 % од пациентите на аторвастатин, слично како со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза во клиничките испитувања. Нивоа над 10-пати поголеми од горната граница на нормалниот опсег се јавиле кај 0,4% пациенти лекувани со аторвастатин (видете дел 4.4).

Педијатриска популација

Педијатриски пациенти на возраст од 10 до 17 години кои биле лекувани со аторвастатин имале профил на несакани дејства, генерално сличен на оној кај пациенти лекувани со плацебо, најчестите несакани искуства забележани во двете групи, независно од процената на причината, биле инфекциите. Клинички значајно дејство врз растот и сексуалното созревање не било забележано во тригодишното испитување според процената на целокупното созревање и развој, процената на Танеров стадиум и мерењето на висината и тежината. Профилот на безбедноста и подносливоста кај педијатриските пациенти е сличен со познатиот безбедносен профил на аторвастатин кај возрасни пациенти.

Клиничките податоци за безбедност вклучуваат податоци за безбедноста на 520 педијатриски пациенти кои примаат аторвастатин, меѓу кои 7 пациенти биле на возраст помала од 6 години, 121 пациент бил на возраст од 6 до 9 години, а 392 пациенти биле на возраст од 10 до 17 години. Според достапните податоци, честотата, типот и сериозноста на несаканите реакции кај децата е слична на возрасните.

Следниве несакани дејства се пријавени кај некои статини:

- Сексуална дисфункција
- Депресија
- Исклучителни случаи на интерстициска белодробна болест, особено при долготрајна терапија (видете дел 4.4).
- Дијабетес мелитус: Зачестеноста ќе зависи од присуството или отсуството на факторите на ризик (гликоза во крв на гладно $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², зголемени триглицериди, историја на хипертензија).



Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите 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 креатин киназата. Поради екстензивното врзување на аторвастатинот за плазматските протеини, не се очекува дека хемодијализата значително ќе го зголеми клиренсот на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група:

Препарати кои ги модифицираат липидите ((хиполипемии), (чисти));
Инхибитори на HMG-CoA редуктаза; АТС код: C10AA05

Аторвастатинот е селективен, компетитивен инхибитор на HMG-CoA редуктаза, ензим кој ја катализира трансформацијата на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А во мевалонат, прекурсор на стероли, вклучувајќи го и холестеролот. Триглицеридите и холестеролот во црниот дроб се вградуваат во липопротеини со многу ниска густина (англ. *very low-density lipoproteins*, VLDL) и се отпуштаат во плазма за трансфер во периферните ткива. Липопротеинот со ниска густина (англ. *low-density lipoprotein*, LDL) се формира од VLDL и се катаболизира примарно преку LDL-рецепторите.

Аторвастатинот ја намалува концентрацијата на холестеролот и липопротеините во плазмата преку инхибиција на HMG-CoA редуктаза, а последователно и преку инхибиција на биосинтезата на холестеролот во црниот дроб и го зголемува бројот на црнодробни LDL-рецептори на површината на клетката за зголемено внесување и катаболизам на LDL.

Аторвастатинот го намалува производството на LDL и бројот на LDL-честичките и предизвикува значително и долготрајно зголемување на активноста на LDL-рецепторите заедно со промена во квалитетот на циркулирачките LDL честички. Аторвастатин е ефективен за намалување на LDL-холестерол кај пациентите со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, популација која обично не реагира на лекови за намалување на липидите.

Аторвастатин се покажал дека ги намалува концентрациите на вкупниот-холестерол (30% - 46%), LDL-холестерол (41% - 61%), аполипопротеин Б (34% - 50%) и триглицериди (14% - 33%), а довел и до варијабилан пораст на HDL-



холестерол и аполипротеин А1 во испитувањето за дозирање. Овие резултати се конзистентни кај пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, нефамилијарни форми на хиперхолестеролемија и мешана хиперлипидемија, вклучувајќи ги и пациентите со неинсулин-зависен дијабетес мелитус.

Се покажало дека намалувањето на вкупниот холестерол, LDL-холестерол и аполипротеин Б го намалува ризикот за кардиоваскуларни настани и кардиоваскуларна смртност.

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Во мултицентрично отворено испитување во времетраење од 8 недели, со можност за продолжување со променливо траење, биле вклучени 335 пациенти, од кои 89 пациенти имале хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија. Кај овие 89 пациенти, просечното намалување на LDL-холестерол било околу 20%. Аторвастатин бил даван во дози до 80 mg/дневно.

Атеросклероза

Во клиничкото испитување наречено REVERSAL (од англ. *Reversing Artherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study*) е испитан ефектот на аторвастатинот (80 mg/ден), во споредба со правастатинот (40 mg/ден) кај пациенти со коронарна болест со помош на интраваскуларен ултразвук (IVUS) во тек на ангиографијата, кај пациенти со коронарна срцева болест. Во ова рандомизирано, двојно слепо, мултицентрично, контролирано клиничко испитување, IVUS било изведено на почетокот и по 18 месеци кај 502 пациенти. Во групата на аторвастатин (n=253), немало прогресија на атеросклерозата.

Просечната процентуална промена, од основната вредност, во вкупниот обем на атеромата (примеарен критериум на испитување) била -0,4% (p=0,98) во групата на аторвастатин и +2,7% (p=0,001) во групата правастатин (n=249). Споредено со правастатин, дејствата на аторвастатин биле статистички значајни (p=0,02). Дејството на интензивното намалување на липидите врз кардиоваскуларните крајни точки (на пример, потребата за ревакуларизација, нефатален миокарден инфаркт, коронарна смрт) во оваа испитување не биле испитувани.

Кај групата на аторвастатин, LDL-холестеролот се намалил на средно ниво од $2,04 \text{ mmol/L} \pm 0,8$ (78,9 mg/dL ± 30), а почетната вредност од $3,89 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ (150 mg/dL ± 28), додека во групата на правастатин, LDL-холестеролот се намалил на средно ниво од $2,85 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ (110 mg/dL ± 26) со почетна вредност од $3,89 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ (150 mg/dL ± 26) (p<0,0001). Аторвастатинот, исто, така го намалил нивото на вкупен холестерол за 34,1% (правастатин: -18,4%, p<0,0001), триглицеридите за 20% (правастатин: -6,8%, p<0,0009) и аполипопротеинот В 39,1% (правастатин: -22%, p<0,0001). Аторвастатинот го зголемил средното ниво на HDL-холестерол за 2,9% (правастатин: +5,6%, p=нема статистичка значајност). Средното ниво на С-реактивниот протеин е намалено за 36,4% во групата на аторвастатин, споредено со 5,2% намалување во групата на правастатин (p<0,0001).

Резултатите од испитувањето се добиени со доза од 80 mg. Затоа, тие не можат да се екстраполираат за пониските дози на лекот.



Профилот на безбедност и подносливост на двете лекувани групи биле споредливи.

Во оваа испитување не бил испитуван ефектот на интензивното намалување на нивото на липидите врз кардиоваскуларните крајни точки на испитувањето. Затоа, клиничкото значење на овие резултати во поглед на примарна и секундарна превенција на кардиоваскуларните настани е непознато.

Акутен коронарен синдром

Во испитувањето MIRACL, аторвастатин 80 mg е проценет кај 3086 пациенти (аторвастатин n=1538, плацебо n=1548) со акутен коронарен синдром (миокарден инфаркт без Q-бран или нестабилна ангина). Лекувањето било воведено за време на акутната фаза по приемот во болница и траело 16 недели. Лекувањето со аторвастатин 80 mg/дневно го зголемува времето до појава на комбинираната примарна крајна точка, дефинирана како смрт од било која причина, нефатален миокарден инфаркт, реанимиран срцев удар или ангина пекторис со докази за миокардијална исхемија што бара хоспитализација, што укажува 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 точки самостојно не достигнале статистичка важност (вкупно: плацебо: 22,2%, аторвастатин: 22,4%).

Безбедносниот профил на аторвастатин во испитувањето MIRACL било согласно опишаното во делот 4.8.

Превенција на кардиоваскуларните болести

Ефектот на аторвастатинот врз смртноста и несмртноста од коронарни срцеви болести е анализиран во една рандомизирано, двојно слепо испитување со плацебо контрола, односно англо-скандинавско испитување на ефектите врз срцето кај пациентите кои примале лекови за намалување на липидите (англ. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm, ASCOT-LLA*). Пациентите биле хипертензивни, на возраст од 40 до 79 години, без историја на миокарден инфаркт, не биле лекувани од ангина, а нивоата на вкупниот холестерол биле $\leq 6,5$ mmol/L (251 mg/dL). Сите пациенти имале најмалку 3 претходно дефинирани фактори на кардиоваскуларен ризик: машки пол, возраст ≥ 55 години, пушење, дијабетес, историја на коронарна срцева болест кај роднини од прво колено, вкупен холестерол/HDL-холестерол > 6 , периферна васкуларна болест, хипертрофија на левиот вентрикул, цереброваскуларни настани во историјата, специфични абнормални вредности на ЕКГ, протеинурија/албуминурија. Сите пациенти кои биле вклучени во испитувањето немале висок ризик за прв кардиоваскуларен настан. Пациентите примале антихипертензивна терапија (амлодипин или терапија на база на атенолол, или аторвастатинот во доза од 10 mg на ден (n = 5,168) или плацебо (n = 5,137).

Апсолутно и релативно намалување на ризикот благодарение на аторвастатинот како што следи:

Настан	Релативно намалување на ризикот (%)	Број на настани (аторвастатин наспроти	Апсолутно намалување на ризикот ¹ (%)*	p вредност
--------	-------------------------------------	--	---	------------



		плацебо)		
Смртоносна КБС и несмртоносен МИ	36	100 наспроти 154	1,1	0,0005
Вкупни кардиоваскуларни настани и постапки на реваскуларизација	20	389 наспроти 483	1,9	0,0008
Вкупни коронарни настани	29	178 наспроти 247	1,4	0,0006

¹ Според разликите во стапките на настани во текот на средното време на следење од 3,3 години.

КБС = коронарна срцева болест, МИ = миокарден инфаркт

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

Во колаборативно испитување на влијанието на аторвастатин кај пациенти со дијабетес (англ. *Collaborative Atrovastatin Diabetes Study, CARDS*), ефектот на аторвастатинот врз смртоносните и несмртоносните кардиоваскуларни болести бил, исто така, анализиран кај пациенти (2838) со дијабетес тип 2, на возраст 40 - 75 години, без кардиоваскуларни болести во анамнезата и со вредности на LDL-холестеролот $\leq 4,14$ mmol/L (160 mg/dL) и триглицериди $\leq 6,78$ mmol/L (600 mg/dL). Исто така, сите пациенти имале барем еден од следниве фактори на ризик: хипертензија, активно пушење, ретинопатија, микроалбуминурија или макроалбуминурија.

Пациентите биле лекувани или со аторвастатин во доза од 10 mg на ден ($n=1428$) или со плацебо ($n=1410$), а средното време на нивното следење било 3,9 години.

Апсолутно и релативно намалување на ризикот благодарение на аторвастатинот како што следи:

Настан	Релативно намалување на ризикот (%)	Број на настани (аторвастатин наспроти плацебо)	Апсолутно намалување на ризикот (%)*	p вредност
Значителни кардиоваскуларни настани (смртоносен и несмртоносен АИМ;	37	83 наспроти 127	3,2	0,001

тивок МИ, смрт заради акутна КБС, нестабилна ангина, ЦАБГ, ПТКА, ревакуларизација, мозочен удар)				
МИ (смртоносен и несмртоносен АИМ, тивок МИ)	42	38 наспроти 64	1,9	0,007
Мозочен удар (смртоносен и несмртоносен)	48	21 наспроти 39	1,3	0,0163

¹ Според разликите во стапките на настани во текот на средното време на следење од 3,9 години.

АМИ = акутен миокарден инфаркт; ЦАБС = коронарна артериска премосница (бајпас); КСБ = коронарна срцева болест; МИ = миокарден инфаркт; РТКА = перкутана транслуминална коронарна ангиопластика

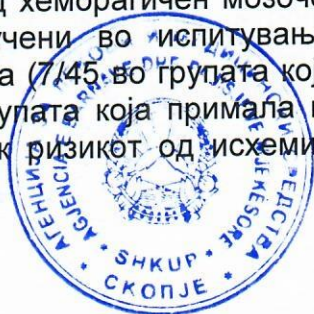
Немало докази за разликата во ефектот на лекување според полот, возраста или основните нивоа на LDL-холестерол. Позитивен тренд бил забележан во стапката на смртност (82 смртни случаи во групата која примила плацебо, во однос на 61 смртен случај во групата која примала аторвастатин $p=0,0592$).

Повторлив мозочен удар

Во едно испитување на превенција на мозочен удар со агресивно снижување на нивото на холестерол (англ. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL*), бил анализиран ефектот на аторвастатин во дози од 80 mg на ден или плацебо, врз мозочен удар кај 4731 пациенти, кои имале мозочен удар или минлив исхемичен напад во последните 6 месеци и без коронарна срцева болест во анамнезата. 60% од овие пациенти припаѓале на машкиот пол, биле 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). Средната вредност на LDL-холестеролот била 73 mg/dL (1,9 mmol/L) во текот на лекувањето со аторвастатин, односно 129 mg/dL (3,3 mmol/L) при земањето на плацебо. Средното време на следење на пациентите било 4,9 години.

Аторвастатинот од 80 mg го намалил ризикот од примарна завршна точка кај смртоносниот и несмртоносниот мозочен удар за 15% (HR 0,85, 95% ЦИ, 0,72-1,00, $p=0,05$ или 0,84, 95% CI, 0,71-0,99, $p=0,03$ по прилагодувањето според факторите од основаната линија) во споредба со плацебо. Општата смртност била 9,1% (216/2365) кај пациентите кои земале аторвастатин во споредба со 8,9% (211/2366) кај оние кои биле на плацебо. Во пост-хок анализата, аторвастатинот 80 mg ја намалил инциденцијата на исхемичен мозочен удар (218/2365, 274/2366 наспроти 9,2%, 11,6%, $p=0,01$) и ја зголемил инциденцијата на хеморагичен мозочен удар (55/2365, 2,3% наспроти 33/2366, 1,4%, $p=0,02$), споредено со плацебо.

- Ризикот од хеморагичен мозочен удар бил зголемен кај пациентите кои биле вклучени во испитувањето со хеморагичен мозочен удар во анамнезата (7/45 во групата која примала аторвастатин, во споредба со 2/48 во групата која примала плацебо; HR 4,06, 95% CI, 0,84 - 19,57), додека пак ризикот од исхемичен мозочен удар бил сличен во двете



групи (3/45 во група која примала аторвастатин, во споредба со 2/48 во групата на плацебо, со HR 1,64, 95% CI, 0,27- 9,82).

- Ризикот од хеморагичен мозочен удар бил зголемен кај пациенти кои биле вклучени во испитувањето со лакунарен инфаркт во анамнезата (20/708 во групата која примала аторвастатин, во споредба со 4/701 во групата која примала плацебо, со HR 4,99, 95% CI, 1,71 - 14,61), но ризикот од исхемичен удар бил намален кај овие пациенти (79/708 во групата која примала аторвастатин, во споредба со 102/701 во групата која примала плацебо, со HR 0,76 , 95% CI, 0,57 - 1,02). Вкупниот ризик од појава на мозочен удар може да е зголемен кај пациенти со лакунарен инфаркт во анамнезата кои примале аторвастатин во доза од 80 mg на ден.

Општата смртност била 15,6% (7/45) во групата кои примала аторвастатин, споредена со 10,4% (5/48) во подгрупата на пациенти со хеморагичен удар во анамнезата. Општата смртност била 10,9% (77/708) во групата која примала аторвастатин, споредена со 9,1% (64/701) во групата која примала плацебо во подгрупата на пациенти со лакунарен инфаркт во анамнезата.

Педијатриска популација

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

Кај деца и адолесценти со генетски потврдена хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија и основно ниво на LDL-холестерол ≥ 4 mmol/L се спровела 8-неделно, отворено испитување за проценка на фармакокинетиката, фармакодинамиката и безбедноста и подносливоста на аторвастатин. Биле вклучени вкупно 39 деца и адолесценти, од 6 до 17 години. Групата А вклучувала 15 деца, на возраст од 6 до 12 години и Танеров стадиум 1. Групата В вклучувала 24 деца, 10 до 17 години и Танеров стадиум ≥ 2 .

Почетната доза на аторвастатин била 5 mg дневно како таблета за цвакање во група А и 10 mg дневно како формулацијата на таблети во група В. Дозата на аторвастатин била дозволена да се удвои доколку пациентот не го достигнал целниот LDL-холестерол $< 3,35$ mmol/L во четвртата недела и доколку аторвастатин добро се поднесувал.

Средните вредности за LDL-холестерол, триглицеридите, VLDL-холестерол и аполипопротеинот В се намалиле во втората недела кај сите пациенти. Кај пациентите чија доза била двојно зголемена, дополнителните намалувања биле забележани уште втората недела, при првата проценка, по зголемување на дозата. Средното намалување на липидните параметри било слично за двете групи, без разлика дали пациентите останале во нивната почетна доза или двојно ја зголемиле нивната почетна доза. Во осмата недела, во просек, промената на процентите од основната линија за LDL-холестерол била приближно 40%, а за триглицеридите била 30%, во опсегот на изложеноста.

Во второто отворено испитување, со поединечна група биле внесени 271 машки и женски деца 6 - 15 годишна возраст (со хетерозиготна фамилијарна хипохолестеролемија) и лекувани со аторвастатин до три години. За вклучување во испитувањето требало да се потврди HeFH и ниво на LDL-холестерол ≥ 4 mmol/L (приближно 152 mg/dL). Испитувањето вклучило 139 деца во развојна фаза Танер 1 (обично се движат 6-10 години). Дозата на аторвастатин (еднаш дневно) била воведена доза од 5 mg (таблета за

цвакање) кај деца помали од 10 години. Кај децата на возраст од 10 и постари била воведена доза од 10 mg аторвастатин (еднаш дневно). Кај сите деца дозата можела да се титрира до повисоки дози за да се постигне целта, < 3,35 mmol/L LDL-холестерол. Средната измерена доза за деца на возраст од 6 до 9 години била 19,6 mg, а средната измерена доза за деца на возраст од 10 години и постари била 23,9 mg.

Средната (+/- SD) основна вредност на LDL-холестерол била 6,12 (1,26) mmol/L, која била приближно 233 (48) mg/dL. Погледнете ја таблетата 3 подолу за конечните резултати.

Податоците биле согласни со кој било од параметрите за раст и развој (на пример, висина, тежина, BMI, Танер стадиум, процена на истражувачот за севкупно созревање и развој) кај педијатриски и адолесцентни пациенти со HeFH кои примале терапија со аторвастатин за време на тригодишното испитување. Не било забележано дејство на лек проценето истражувач за висина, тежина, BMI по возраст или по пол со посетата.

Табела 3. Дејства на намалување на липидите кај аторвастатин кај адолесцентни момчиња и девојчиња со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (mmol/L)

Времетраење	N	TC (S.D)	LDL-C (S.D)	HDL-C (S.D)	TG (S.D)	Apo B (S.D)#
Почетна вредност	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Месец 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Месец 36/ЕТ	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

TC = вкупен холестерол; LDL-S = холестерол во липопротеин со ниска густина; ХДЛ-Ц=холестерол во липопротеин со висока густина; TG = триглицериди; Apo B = аполипопротеин Б; „Месец 36/ЕТ“ вклучува податоци за конечна посета за пациенти кои завршиле со учество пред закажаниот 36-месечен временски период, како и целосни 36-месечни податоци за пациенти кои конкурираат за 36 месечно учество; „*“=Месец 30 N за овој параметар е 207; „**“=Основа N за овој параметар е 270; „***“= месец 36/ЕТ N за овој параметар е 243; „#“= G/L за Apo B.

Хетерозиготна Фамилијарна Хиперхолестеролемија кај педијатриски пациенти на возраст 10 - 17 години

Во двојно-слепо, плацебо-контролирано испитување, кое подоцна е продолжено во отворена фаза, 187 момчиња и постменструални девојчиња на возраст 10 - 17 години (средна возраст 14,1 години) со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија или тешка хиперхолестеролинемија, биле рандомизирани во две групи во текот на 26 недели и земале аторвастатин (n = 140) или плацебо (n = 47), по што сите вклучени добивале аторвастатин во текот на следните 26 недели. Дозата на аторвастатин (еднаш дневно) била 10 mg во тек на првите 4 недели и потоа била титрирана до 20 mg ако нивото на LDL-холестерол било > 3,36 mmol/L. Аторвастатин значително ги намалува нивоата на вкупниот холестерол, LDL-холестерол, триглицериди и аполипопротеин Б за време на 26-неделната двојно-слепа фаза. Средната вредност на LDL-холестерол изнесувала 3,38 mmol/L (опсег: 1,81 - 6,26 mmol/L)



во групата на аторвастати во споредба со 5,91 mmol/L (опсег: 3,93 – 9,96 mmol/L) во плацебо групата за време на 26-неделната двојно-слепа фаза. Дополнително педијатриско испитување на аторвастатин наспроти холестипол кај пациенти со хиперхолестеролемија на возраст 10-18 години покажало дека аторвастатин (N=25) предизвикал значително намалување на LDL-холестеролот во 26-тата недела ($p < 0,05$) споредено со холестипол (N=31). Едно испитување со внимателна употреба кај пациенти со тешка хиперхолестеролемија (вклучувајќи хомозиготна хиперхолестеролемија) вклучила 46 педијатриски пациенти лекувани со аторвастатин лекувани според одговорот (некои пациенти примале 80 mg аторвастатин дневно). Испитувањето траело 3 години: LDL-холестеролот бил намален за 36%. Долготрајната ефикасност на терапијата со аторвастатин во детството за намалување на морбидитетот и морбидитетот во зрелоста не е утврдена.

Европската агенција за лекови се откажа од обврската за доставување резултати од испитувањата со аторвастатин кај деца на возраст од 0 до помалку од 6 години за лекувањето на хетерозиготна хиперхолестеролемија и кај деца на возраст од 0 до помалку од 18 години за лекувањето на хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија во комбинација (мешана) хиперхолестеролемија, примарна хиперхолестеринемија и спречување на кардиоваскуларни настани (видете дел 4.2 за информации за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција: Аторвастатинот брзо се апсорбира по перорална примена; максимална концентрација во плазмата се постигнува во рок од 1 до 2 часа. Степенот на апсорпција се зголемува пропорционално со дозата на аторвастатин. После пероралната примена, аторвастатин филм-обложени таблети се биорасположливи од 95% до 99%, споредено со пероралниот раствор. Апсолутната биорасположливост на аторвастатинот е околу 12%, а системската расположливост на инхибиторното дејство на HMG-CoA редуктаза е околу 30%. Малата системска биорасположливост е последица на претсистимскиот клиренс во гастроинтестиналната слузница и има изразен ефект при прво поминување низ црниот дроб.

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

Биотрансформација: Аторвастатинот се метаболизира преку системот на цитохром P450 3A4 во орто- и пара-хидрокси дериват и различни бета-оксидациски метаболити. Освен од другите патишта, овие производи се метаболизираат и преку глукуронидација. *Ин витро* инхибицијата на HMG-CoA редуктаза преку орто- и пара-хидроксилатни метаболити е еквивалентна на онаа на аторвастатинот. Околу 70% од циркулаторната инхибициска активност за HMG-CoA редуктаза е поврзана со активните метаболити.

Елиминација: Аторвастатинот се елиминира примарно во жолчката после метаболизмот во црниот дроб и надвор од него. Нема изразена ентерохепатална циркулација на аторвастатинот. Просечниот полуживот на елиминација кај луѓето е околу 14 часа. Полуживотот на инхибициска активност



за HMG-CoA е од околу 20 до 30 часа благодарение на ефектот на метаболитите.

Аторвастатин е супстарат за црнодробните транспортери, полипептидни транспортери за пренос на органски анијони 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатин се супстрати за OATP1B1. Аторвастатин е, исто така, потврден супстрат за ефлуксните транспортери, протеин за отпорност на повеќе лекови 1 (MDR1) и протин за отпорност на карцином на дојка (BCRP), што може да ја ограничат апсорпцијата од цревата и клиренсот на аторвастатин преку жолчката.

Посебни групи на пациенти:

Постари пациенти

Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити во плазма се повисоки кај постарите здрави доброволци споредено со младите здрави доброволци, додека ефектите врз липидите се еднакви со оние кај младите пациенти.

Педијатриска популација

Во отворено испитување со времетраење од 8 недели, педијатриски пациенти во Танеров стадиум 1 (N=15) и Танеров стадиум > 2 (N=24) (на возраст 6 - 17 години), со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија и со почетно ниво на LDL-холестеролот > 4 mmol/L, биле лекувани со 5 или 10 mg таблети за цвакање или со 10 или 20 mg филм-обложени таблети еднаш дневно, соодветно. Телесната тежина била единствената значајна променлива вредност во популацискиот фармакокинетски модел за аторвастатинот. Клиренсот на аторвастатинот кај педијатриските субјекти бил сличен кај возрасните кога бил алометрично пресметан според телесната тежина. Било забележано конзистентно намалување на LDL-холестеролот и на вкупниот холестерол при употреба на различни дози на аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

Пол

Концентрациите на аторвастатин и активните метаболити кај жените се разликуваат за разлика од мажите (жени: околу 20% повисоки за C_{max} и околу 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.

Ренална инсуфициенција:

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

Инсуфициенција на црниот дроб

Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити биле значително покачени (околу 16-кратно зголемување на C_{max} и околу 11-кратно зголемување на AUC) кај пациенти со хронично алкохоличарско заболување на црниот дроб (Childs-Pugh B).

SLOC1B1 полиморфизам



OATP1B1 транспортерот учествува во преземањето во хепарот на сите инхибитори на HMG-CoA-редуктазата, вклучувајќи го и аторвастатинот. Кај пациенти со полиморфизам на SLCO1B1 постои ризик од зголемена изложеност на аторвастатин, што може да доведе до зголемен ризик од рабдомиолиза (видете дел 4.4). Полиморфизмот во генот кој го кодира OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) е поврзан со 2,4-пати повисока изложеност на аторвастатин (AUC) отколку кај лица без оваа генотипска варијанта (c.521TT). Генетско наружено хепатално внесување на аторвастатин, исто така, е можно кај овие пациенти. Можните последици за ефикасноста се непознати.

5.3 Претклинички податоци за сигурноста

Аторвастатин бил негативен за мутаген и кластоген потенцијал во серија од 4 *ин витро* испитувања и 1 *ин vivo* анализа. Аторвастатин не покажал дека е канцероген кај стаорци, но високи дози кај глувци (што довело до 6-11-пати AUC0-24h достигнато кај луѓето со највисока препорачана доза) покажале хепатоцелуларни аденоми кај мажи и хепатоцелуларни карциноми кај женките. Постојат докази од експериментални испитувања на животни дека инхибиторите на HMG-CoA редуктаза може да влијаат врз развојот на ембриони или фетуси. Кај стаорци, зајаци и кучиња аторвастатин немал дејство врз плодноста и не бил тератоген, меѓутоа при токсични дози, била забележана феталната токсичност кај стаорци и зајаци. При изложување на бремените женки на високи дози на аторвастатин, развојот кај потомството на стаорците бил забавен и било намалено постнаталното преживување. Кај стаорци, постојат докази за плацентарен трансфер. Кај стаорци, плазматеските концентрации на аторвастатин се слични на оние кај млекото. Не е познато дали аторвастатин или неговите метаболити се излучуваат во мајчиното млеко на луѓето.

6 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Список на ексципиенси

Јадро на таблета:

Целулоза, микрокристална;
Натриум карбонат безводен;
Малтоза;
Кроскармелоза натриум;
Магнезиум стеарат;

Филм-обвивка:

Хипромелоза;
Хидроксипропилцелулоза;
Триетилцитрат;
Полисорбат 80;
Титаниум диоксид (E171).

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо

6.3 Рок на употреба

2 години



6.4 Начин на чување

Да се чува на температура под 30°C.

6.5 Пакување (природа и содржина на пакувањето)

Аторвокс 10 mg филм-обложени таблети: 30 филм-обложени таблети во (Al/Al) блистер.

Аторвокс 20 mg филм-обложени таблети: 30 филм-обложени таблети во (Al/Al) блистер.

Аторвокс 40 mg филм-обложени таблети: 30 филм-обложени таблети во (Al/Al) блистер.

Аторвокс 80 mg филм-обложени таблети: 30 филм-обложени таблети во (Al/Al) блистер.

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

Не постојат посебни упатства за употреба / ракување.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Назив, седиште и адреса на носителот на одобрението за промет

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје

Ул. Наум Наумовски-Борче Бр.40, 1000 Скопје, Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Аторвокс 10 mg филм-обложени таблети: 11-11032/2

Аторвокс 20 mg филм-обложени таблети: 11-11033/2

Аторвокс 40 mg филм-обложени таблети: 11-11034/2

Аторвокс 80 mg филм-обложени таблети: 11-11035/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

02.2013

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА КРАТКИОТ ИЗВЕШТАЈ ЗА КАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ЛЕКОТ

Декември, 2024 година

