

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

COLASTIN-L

10 mg филм-обложена таблета
20 mg филм-обложена таблета
40 mg филм-обложена таблета
80 mg филм-обложена таблета
atorvastatin

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

COLASTIN-L 10 mg филм-обложена таблета
COLASTIN-L 20 mg филм-обложена таблета
COLASTIN-L 40 mg филм-обложена таблета
COLASTIN-L 80 mg филм-обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

COLASTIN-L 10 mg филм-обложени таблети: Една филм-обложена таблета содржи 10.850 mg аторвастатин калциум еквивалентно на 10 mg аторвастатин.

Ексципиенси: лактоза монохидрат 41.50 mg, кроскармелоза натриум 9.50 mg.

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1

COLASTIN-L 20 mg филм-обложени таблети: Една филм-обложена таблета содржи 21.690 mg аторвастатин калциум еквивалентно на 20 mg аторвастатин.

Ексципиенси: лактоза монохидрат 83.00 mg, кроскармелоза натриум 19.00 mg.

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1

COLASTIN-L 40 mg филм-обложени таблети: Една филм-обложена таблета содржи 43.380 mg аторвастатин калциум еквивалентно на 40 mg аторвастатин.

Ексципиенси: лактоза монохидрат 166.00 mg, кроскармелоза натриум 38.00 mg.

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1

COLASTIN-L 80 mg филм-обложени таблети: Една филм-обложена таблета содржи 86.760 mg аторвастатин калциум еквивалентно на 80 mg аторвастатин.

Ексципиенси: лактоза монохидрат 332.00 mg, кроскармелоза натриум 76.00 mg.

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

COLASTIN-L 10 mg: Бела, хомогена филм-обложена таблета означена со "10" од едната страна.

COLASTIN-L 20 mg: Бела, хомогена филм-обложена, таблета означена со "20" од едната страна.

COLASTIN-L 40 mg: Бела, хомогена филм-обложена таблета означена со "40" од едната страна.

COLASTIN-L 80 mg: Бела, хомогена филм-обложена, таблета означена со "80" од едната страна.



[Handwritten signature] 1

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Хиперхолестеролемија

Colastin-L се употребува како додаток на диетата за намалување на зголемен вкупен холестерол (вкупен C), LDL холестерол (LDL-C), аполипопротеин В и триглицериди кај возрасни, адолесценти и деца на возраст од 10 години или постари со примарна хиперхолестеролемија, вклучувајќи фамилијарна хиперхолестеролемија (хетерозиготна варијанта) или комбинирана (мешана) хиперлипидемија (која одговара на Тип IIa и IIb според Fredrickson класификацијата), кога реакцијата на диетата и други нефармаколошки мерки е несоодветна.

Colastin-L исто така се употребува за намалување на вкупниот-C и LDL-C кај возрасни пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија како дополнителна терапија за намалување на липидите (на пр. LDL афереза) или доколку таква терапија не е на располагање.

Превенција од кардиоваскуларни болести

Превенција од кардиоваскуларни појави кај возрасни пациенти кај кои е проценето дека има голем ризик од првична кардиоваскуларна појава (видете го делот 5.1), како дополнителна корекција на другите ризик фактори.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Пред да се започне со земање на Colastin-L таблетите, на пациентот треба да му се одреди диета за намалување на холестеролот, со која треба да се продолжи за време на целиот третман со Colastin-L. Третманот е индивидуален и зависи од нивото на LDL холестерол, целта на лекувањето како и од одговорот на пациентот.

Препорачаната почетна доза на Colastin-L е 10 mg еднаш на ден. Прилагодување на дозата треба да се направи на интервал од 4 недели или повеќе. Максималната дневна доза изнесува 80 mg еднаш на ден.

Примарна хиперхолестеролемија и комбинирана (мешана) хиперлипидемија

Поголемиот број пациенти се контролираат со 10 mg Colastin-L еднаш на ден. Терапевтскиот одговор е видлив после 2 недели, а максималниот терапевтски ефект обично се постигнува во рок од 4 недели. Терапевтскиот ефект се одржува за време на хроничната терапија.

Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Почетната доза на Colastin-L треба да изнесува 10 mg на ден. Дозирањето е индивидуално и треба да се прилагодува на секои 4 недели до постигнување на доза од 40 mg на ден. Потоа, дозата може да се зголеми до максимално 80 mg на ден или лекови кои ги врзуваат жолчните киселини може да се комбинираат со 40 mg аторвастатин еднаш на ден.

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Достапни се само ограничени податоци (видете го делот 5.1).

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



Аторвастатин кај овие пациенти треба да се користи како додаток на други третмани за намалување на липидите (на пр. LDL-афереза) или ако други третмани не се достапни.

Превенција од кардиоваскуларни заболувања

Во случаи на примарна превенција дозата изнесува 10 mg на ден. Може и да се потребни поголеми дози со цел да се постигне ниво на холестерол (LDL) согласно со тековните водичи.

Ренално нарушување

Не се потребни прилагодувања на дозата (видете го делот 4.4).

Хепатално нарушување

Colastin-L треба да се користи внимателно кај пациенти со хепатално нарушување (видете ги деловите 4.4 и 5.2). Употребата на Colastin-L е контраиндицирана кај пациенти со акутна болест на црниот дроб (видете го делот 4.3).

Истовремена употреба со други лекови

Кај пациенти кои истовремено со аторвастатин ги употребуваат антивиралните агенси елбасвир/гразопревир за третман на хепатит Ц или летермовир за цитомегаловирус, дозата на аторвастатин не треба да биде поголема од 20 mg на ден (видете го делот 4.4 и 4.5).

Не се препорачува употреба на аторвастатин кај пациенти кои примаат летермовир истовремено со циклоспорин (видете го делот 4.4 и 4.5).

Употреба кај постари лица

Ефикасноста и безбедноста кај пациенти постари од 70 години кои ја користат препорачаната доза се слични на оние за општата популација.

Педијатриска употреба

Хиперхолестеролемија:

Педијатриската употреба треба да се спроведува само од страна на лекари со искуство во лекување на педијатриска хиперлипидемија и потребно е редовно реевалуирање за да се процени напредокот на лекувањето.

За пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на возраст од 10 години или постари, препорачаната почетна доза на аторвастатин е 10 mg на ден (видете дел 5.1). Дозата може да се зголеми до 80 mg на ден, според одговорот и толеранцијата. Дозите треба да се сметаат индивидуално според препорачаната цел на терапијата. Прилагодување на дозата треба да се направи на интервал од 4 недели или повеќе. Титрацијата на дозата до 80 mg на ден е поддржана со студија кај возрасни и лимитирани клинички податоци од студии кај деца со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (видете дел 4.8 и 5.1).

Достапни се лимитирани податоци за безбедноста и ефикасноста кај деца од 6-10 годишна возраст со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија кои потекнуваат од отворени студии. Аторвастатинот не е индициран за третман на пациенти на возраст под 10 години. Моменталните достапни податоци се

опишани во деловите 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се направи препорака за дозирање.

Посоодветни за оваа популација би биле други фармацевтски форми или јачини.

Начин на употреба

Colastin-L е наменет за перорална употреба. Дневната доза на аторвастатин се зема еднократно во било кое време од денот, со или без храна.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Употребата на Colastin-L е контраиндицирана:

- кај пациенти со хиперсензитивност на активната компонента или на било која составна компонента на лекот наведена во делот 6.1;
- кај пациенти со акутно црнодробно заболување или необјаснето перзистирање на покачени серумски трансaminaзи кои се 3 пати поголеми од горната граница на нормалното;
- за време на бременост, доење и кај жени со потенцијал за забременување кои не користат соодветни контрацептивни мерки (видете го делот 4.6);
- кај пациенти третирани со антивиралните лекови глекапревир/пибрентасвир за третман на хепатит Ц

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

Дејство врз црниот дроб

Тестовите за функцијата на црниот дроб треба да се изведат пред започнување на лекувањето и периодично потоа. Анализи на функцијата на црниот дроб треба да се направат и кај пациентите кај кои се појавуваат некои знаци или симптоми кои сугерираат на повреда на црниот дроб. Пациентите кај кои се развиваат покачени нивоа на трансaminaзи треба да се следат се додека не се нормализираат вредностите. Ако зголемувањето на трансaminaзите кое ја надминува за три пати горната гранична вредност (ULN) е перзистентно, се препорачува намалување на дозата или прекинување на употребата на Colastin-L (видете го делот 4.8).

Colastin-L треба да се употребува со претпазливост кај пациенти кои консумираат значителни количини на алкохол и/или имаат историја на болест на хепарот.

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

При post-hoc анализи на подвидовите на удари кај пациенти без коронарна срцева болест (CHD) кои неодамна имале удар или минлив исхемичен напад (TIA) постои поголема инциденца за појава на хеморагичен удар кај пациенти кои започнале со употреба на аторвастатин 80 mg во споредба со плацебо. Зголемениот ризик бил значително забележан кај пациенти со претходен хеморагичен удар или лакунарен инфаркт на почетокот на испитувањето. Кај пациенти со претходен хеморагичен удар или лакунарен инфаркт, односот ризик/бенефит со употребата на аторвастатин 80 mg не е утврден и поради тоа пред започнување на лекувањето треба да се има во предвид потенцијалниот ризик од хеморагичен удар (видете го делот 5.1).

Дејство врз скелетната мускулатура



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 доведат до појава на рабдомиолиза, состојба која е потенцијално опасна по живот. Таа се карактеризира со значително зголемено ниво (>10 пати ULN) на креатинин киназа (СК), миоглобинемија и миоглобинурија кои може да предизвикаат бубрежно оштетување.

Постојат многу ретки извештаи за имуно-посредувана некротизирачка миопатија (IMNM) за време или после третман со некои статини. IMNM клинички се карактеризира со перзистентна проксимална мускулна слабост и зголемена серумска креатин киназа која продолжува да трае и покрај прекин на третманот со статини.

Мерки на претпазливост пред отпочнување на лекувањето

Аторвастатин треба да се пропишува со внимателност кај пациенти со предиспонирачки фактори за рабдомиолиза. СК вредностите треба да се измерат пред започнување на лекувањето со статини во следниве случаи:

- ренално оштетување;
- хипотироидизам;
- лична или фамилијарна историја на вродени мускулни нарушувања;
- претходна историја на мускулна токсичност со статин или фибрат;
- претходна историја на болест на црниот дроб и/или доколку пациентот консумира значителна количина на алкохол;
- кај постари пациенти (возраст > 70 години), неопходноста од вакви мерки треба да се земе предвид, со оглед на присуството на други предиспонирачки фактори за рабдомиолиза;
- појава на зголемени плазматски нивоа како резултат на интеракции со други лекови (видете го делот 4.5) и одредени популации вклучително генетски субпопулации (видете го делот 5.2).

Во такви случаи, треба внимателно да се разгледа односот ризик/корист, а се препорачува и клинички мониторинг.

Доколку СК вредностите на основната линија (baseline) се значително зголемени (> 5 пати ULN), лекувањето не смее да се започне.

Мерење на креатин киназа

Креатин киназа (СК) не смее да се мери после исцрпувачки вежби или во присуство на некакви прифатливи алтернативни причини за нивно зголемување, бидејќи ова го отежнува толкувањето на вредноста. Доколку СК вредностите на основната линија (baseline) се значително зголемени (> 5 пати ULN), потребно е нивно повторно мерење во период од 5 до 7 дена, за потврдување на резултатите.

Мерки на претпазливост за време на лекувањето

- пациентите мора да се информираат за тоа веднаш да се советуваат со лекар доколку се појави болка во мускулите, грчеви или слабост особено ако е придружена со омалаксаност или треска;
- ако овие симптоми се појават додека трае лекувањето со аторвастатин, неопходно е мерење на СК вредностите. Доколку тие се значително зголемени (> 5 пати ULN) лекувањето треба да се прекине;
- ако мускулните симптоми се сериозни и предизвикуваат дневна нелагодност, дури и ако нивото на СК е зголемено на $\leq 5 \times$ ULN, треба да се размисли за прекинување на лекувањето;

- ако симптомите се повлечат и нивото на СК се врати на нормалното, треба да се размислува за ре-воведување на аторвастатин или воведување на алтернативен статин, но со најмала доза и внимателна контрола;
- лекувањето со аторвастатин мора да се прекине доколку се појави клинички значаен пораст на СК вредностите ($> 10 \times \text{ULN}$) или ако се дијагностицира или се сомнева на рабдомиолоза.

Истовремена употреба на други лекови

Ризикот од рабдомиолиза се зголемува кога аторвастатин се употребува истовремено со некои медицински производи кои може да ја зголемат концентрацијата на аторвастатин како што се моќните инхибитори на CYP3A4 или транспортните протеини (на пр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавердин, стирепентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол, летемовир и ХИВ протеазни инхибитори вклучувајќи ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и сл.).

Ризикот од миопатија може, исто така, да се зголеми со истовремена употреба на гемфиброзил и други деривати на фибрична киселина, антивирални лекови за третман на хепатит Ц (боцепревир, талапревир, елбасвир/гразопревир), еритромицин, ниацин или езетимиб. Доколку е можно, наместо овие медицински производи треба да се размисли за алтернативни терапии (не-интерактивни производи).

Во случаи кога истовремената употреба на овие медицински производи со аторвастатин е неопходна, користа и ризикот од истовременото лекување треба внимателно да се разгледа. Кога пациентите примаат медицински производи кои ја зголемуваат плазматската концентрација на аторвастатин, се препорачува пониска максимална доза на аторвастатин. Оваа доза како и соодветно клиничко следење се препорачува доколку истовремено се употребуваат и моќни CYP3A4 инхибитори (видете го делот 4.5).

Аторвастатин не смее да се администрира заедно со системски формулации на фузидинска киселина или до 7 дена после прекинувањето на терапијата со фузидинска киселина. Кога администрирањето на системска фузидинска киселина се смета за есенцијално, третманот со статини треба да се прекине за време на терапијата со фузидинска киселина. Пријавени се случаи на рабдомиолиза (некои и фатални) кај пациенти кои истовремено примаат статини и фузидинска киселина (видете дел 4.5). Пациентите треба да се советуваат веднаш да побараат медицинска консултација доколку имаат симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност.

Со терапија со статини повторно може да се започне седум дена после последната доза на фузидинска киселина.

Во исклучителни ситуации, кога е потребен продолжен третман со фузидинска киселина, пр. третман на тешки инфекции, потребата за истовремена администрација со Colastin-L може да се земе предвид само врз индивидуална основа на секој случај поединечно и под континуиран лекарски надзор.

Педијатриска популација

Не се забележани клинички значајни ефекти врз растот и сексуалното созревање во 3-годишна студија која се базира на проценката на вкупното созревање и



развој, проценето по Tanner стадиум и мерење на висината и тежината (видете дел 4.8).

Интерстицијално заболување на белите дробови

Забележани се некои случаи на интерстицијално заболување на белите дробови при употреба на некои статини, особено при долготрајна терапија (видете го делот 4.8). Симптомите може да вклучуваат диспнеја, непродуктивна кашлица и влошување на општото здравје (замор, губење на тежината и треска). Ако постои сомнеж дека кај пациентот се појавило интерстицијално заболување на белите дробови, терапијата со статин треба да се прекине.

Дијабетес мелитус

Некои податоци покажуваат дека статините го зголемуваат нивото на глукоза во крвта и кај одредени пациенти, кои се со висок ризик од можен дијабетес, може да предизвикаат хипергликемија при која 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 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², зголемени триглицериди, хипертензија) треба да се мониторираат клинички и биохемиски според националните водичи.

Ексципиенси

Colastin-L таблетите содржат лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, Lapp лактоза дефицит или глукозо-галактозна малапсорпција не може да го употребуваат овој лек.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Ефекти на другите лекови врз Colastin-L таблетите при нивна истовремена употреба

Аторвастатин се метаболизира преку цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и претставува супстрат за хепаталните транспортери, органски анјонски транспортерен полипептид 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) транспортер. Метаболитите на аторвастатин се супстрати на OATP1B1. Аторвастатин, исто така, е идентификуван како супстрат на мулти лек резистентниот протеин 1 (MDR1) и рак на дојка резистентниот протеин (BCRP), кои може да ја ограничаат интестиналната апсорпција и билијарниот клиренс на аторвастатин (видете дел 5.2). Истовремената употреба на лекови кои се инхибитори на CYP3A4 или транспортни протеини може да доведе до зголемени плазма концентрации на аторвастатин и зголемен ризик од миопатија. Ризикот може да се зголеми и при истовремена употреба на аторвастатин со други лекови кои имаат потенцијал да индуцираат миопатија, како што се деривати на фибрична киселина (фибрати) и езетимиб (видете го делот 4.4).

CYP3A4 инхибитори

Силните CYP3A4 инхибитори доведуваат до значително зголемување на концентрациите на аторвастатин (видете подолу Табела 1 и специфични информации). Истовремена употреба на аторвастатин со силни инхибитори на цитохром P450 3A4 (на пр. циклоспорини, телитромицин, кларитромицин, делавердин, стирепентол, итраконазол, кетоназол, вориконазол и посаконазол), антивирусни лекови кои се користат за третман на HCV (на пр. елбасвир/гразопревир) и инхибитори на HIV-протеаза вклучувајќи ритонавир,

лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир), треба да се избегнува доколку е можно. Во случај кога истовремена употреба на овие лекови со аторвастатин е неопходна, треба да се размисли за намалување на почетните и максималните дози на аторвастатин како и да се врши соодветен клинички мониторинг на пациентот (видете Табела 1).

Умерените CYP3A4 инхибитори (на пр.: еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) може исто така да ги зголемат плазма концентрациите на аторвастатин (видете Табела 1). Зголемен ризик од појава на миопатија е забележан и при употреба на еритромицин во комбинација со статини. Не се спроведени интеракциски студии за влијанието на амиодарон или верапамил на аторвастатин. Познато е дека и амиодарон и верапамил ја инхибираат CYP3A4 активноста и нивна истовремена употреба со аторвастатин може да резултира со зголемена експозиција на аторвастатин. Поради тоа, при истовремена употреба на умерени CYP3A4 инхибитори со аторвастатин треба да се размисли за намалување на максималната доза на аторвастатинот како и да се врши соодветен клинички мониторинг на пациентот. Соодветен клинички мониторинг се препорачува и после иницирање или после прилагодување на дозата на инхибиторот.

CYP3A4 индуктори

Истовремената употреба на аторвастатин со индуктори на цитохром P450 3A (на пр. ефавиренз, рифампин, кантарион) може да доведе до променливо намалување на плазма концентрациите на аторвастатинот. Како резултат на механизмот на двојна интеракција на рифампинот (цитохром P450 3A индукција и инхибиција на хепатоцитниот uptake транспортер OATP1B1), се препорачува симултана употреба на аторвастатин и рифампин, бидејќи одложената администрација на аторвастатин после администрација на рифампин може да доведе до значително намалување на плазма концентрациите на аторвастатинот. Влијанието на рифампин врз концентрациите на аторвастатин во хепатоцитите не е познато и поради ова, доколку е неопходна истовремена употреба на овие два лека, пожелно е внимателно мониторирање на нивната ефикасност.

Инхибитори на транспортните протеини

Инхибиторите на транспортните протеини (на пр. циклоспорин, летермовир) може да ја зголемат системската експозиција на аторвастатин (видете Табела 1). Не е познато инхибиторното влијание на хепаталните uptake транспортери на концентрациите на аторвастатин во хепатоцитите. Доколку не може да се избегне истовремена употреба, се препорачува редуцирање на дозата и клиничко мониторирање на ефикасноста (видете Табела 1). Не се препорачува употреба на аторвастатин кај пациенти кои примаат летермовир истовремено со циклоспорин (видете го делот 4.4).

Гемфиброзил/деривати на фибрична киселина

Употребата на фибрати повремено е поврзана со појава на некои мускулни проблеми, вклучително и рабдомиолиза. Ризикот од појава на овие несакани дејства може да се зголеми при истовремена употреба на деривати на фибрична киселина и аторвастатин. Доколку нивната истовремена употреба не може да се избегне, тогаш треба да се администрира најниската можна доза на аторвастатин која ќе даде соодветен терапевтски ефект како и да се врши соодветно мониторирање на пациентите (видете дел 4.4).

Езетимиб

Употребата на езетимиб е поврзана со појава на некои мускулни проблеми, вклучително и рабдомиолиза. Ризикот од појава на овие несакани дејства може да се зголеми при истовремена употреба на езетимиб и аторвастатин. Се препорачува соодветно клиничко мониторирање на овие пациенти.

Колестипол

Плазматските концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити се намалуваат (соодност на концентрација на аторвастатин:0,74) доколку Colastin-L и колестипол се администрираат истовремено. Меѓутоа, липидните ефекти биле поголеми кога Colastin-L и колестипол биле администрирани истовремено, отколку кога секој бил даден поединечно.

Фузидинска киселина

Можно е зголемување на ризикот од појава на миопатија, вклучувајќи и рабдомиолиза, при истовремена администрација на системска фузидинска киселина и статини. Механизмот на оваа интеракција (дали е фармакодинамска, фармакокинетска или и двете) не е доволно познат. Постојат пријави за рабдомиолиза (некои и фатални) кај пациенти кои примале ваква комбинација. Доколку третманот со системска фузидинска киселина е неопходен, третманот со аторвастатин треба да се прекине за време на третманот со фузидинска киселина (видете дел 4.4).

Колхицин

Иако интеракциски студии помеѓу аторвастатин и колхицин не биле спроведени, при истовремена употреба на колхицин со аторвастатин забележани се случаи на миопатија, поради што е потребна претпазливост при пропишување на аторвастатин со колхицин.

Ефекти на Colastin-L таблетите врз другите лекови при нивна истовремена употреба

Дигоксин

При истовремено аплицирање на 10 mg аторвастатин и повеќекратни дози од дигоксин, плазматските концентрации на дигоксин кои се постигнуваат во динамичната рамнотежа биле слабо зголемени. Пациентите кои примаат дигоксин треба соодветно да се следат.

Перорални контрацептиви

Истовремена администрација на аторвастатин со перорални контрацептиви предизвикува зголемување на плазматските концентрации на норетиндрон и етинил естрадиол.

Варфарин

Во клинички студии кај пациенти на хронична терапија со варфарин, истовремената употреба на аторвастатин 80 mg дневно со варфарин предизвикува мало намалување за околу 1,7 секунди на протромбинското време во тек на првите 4 дена од употребата. По 15 дена од терапијата, ова време се нормализира. Иако се забележани многу ретки случаи на клинички значајни антикоагулантни интеракции, протромбинското време треба да се одреди пред започнување со терапија со аторвастатин кај пациенти кои примаат кумарински антикоагуланси како и постојано да се следи за време на почетокот на



терапијата, со цел да се потврди дека не доаѓа до негови значајни промени. Откако еднаш ќе се стабилизира протромбинското време, треба да се врши негово континуирано следење на соодветни временски интервали за пациенти кои примаат кумарински антикоагуланси. Ако дозата на аторвастатин се промени или се прекине, треба да се повтори истата процедура. Терапијата со аторвастатин не е поврзана со крварење или промени на протромбинското време кај пациенти кои не примаат антикоагуланси.

Педијатриска популација

Студии за интеракции помеѓу лековите биле изведени само кај возрасни. Јачината на интеракциите кај педијатриската популација не е позната. Треба да се земат во предвид погоре споменатите интеракции за возрасни и мерките на претпазливост (видете дел 4.4).

Табела 1: Ефекти кои ги имаат истовремено употребените лекови со аторвастатин врз неговата фармакокинетика

Истовремено употребен лек и режим на дозирање	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Промена на AUC ^{&}	Клиничка препорака [#]
Глекапревир 400 mg OD/ Пибрентасвир 120 mg OD, 7 дена	120 mg OD, 7 дена	8,3	Ко-администрација со лекови кои содржат глекапренавир или пибрентасвир е контраиндицирана (видете дел. 4.3)
Типранавир 500 mg BID/ Ритонавир 200 mg BID, 8 дена (од 14 до 21 ден)	40 mg на ден 1, 10mg на ден 20	9,4	Во случаи кога истовремената употреба со аторвастатин е неопходна, не треба да се надминува повеќе од 10 mg аторвастатин дневно. Се препорачува клинички мониторинг на овие пациенти.
Телапревир 750 mg q8h, 10 дена	20 mg, SD	7,9	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/дневно, стабилна доза	10 mg OD за 28 дена	8,7	
Лопинавир 400 mg BID/ Ритонавир 100 mg BID, 14 дена	20 mg OD за 4 дена	5,9	Во случаи кога истовремената употреба со аторвастатин е неопходна, се препорачува помала доза на одржување на аторвастатин. Кај дози на аторвастатин кои се над 20 mg се препорачува клинички мониторинг.
Кларитромицин 500 mg BID, 9 дена	80 mg OD за 8 дена	4,5	
Саквинавир 400 mg BID/ Ритонавир (300 mg BID од 5-7 ден, зголемување на 400 mg BID на 8 ден), од 4-18 ден, 30 минути, после дозирањето со аторвастатин	40 mg OD за 4 дена	3,9	Во случаи кога истовремената употреба со аторвастатин е неопходна, се препорачува помала доза на одржување на аторвастатин. Кога дозата

Дарунавир 300 mg BID/ Ритонавир 100 mg BID, 9 дена	10 mg OD за 4 дена	3,4	на аторвастатин е поголема од 40 mg, се препорачува клинички надзор.
Итраконазол 200 mg OD, 4 дена	40 mg SD	3,3	
Фосампренавир 700 mg BID/ Ритонавир 100 mg BID, 14 дена	10 mg OD за 4 дена	2,5	
Фосампренавир 1400 mg BID, 14 дена	10 mg OD за 4 дена	2,3	
Елбасвир 50 mg OD / Гразопревир 200 mg OD, 13 дена	10 mg SD	1,95	Дозата на аторвастатин не треба да надмине дневна доза од 20mg, при ко-администрација со лекови кои содржат елбасвир или гразопревир.
Летермовир 400 mg OD, 10 дена	20 mg SD	3,29	Дозата на аторвастатин не треба да надмине дневна доза од 20mg, при ко-администрација со лекови кои содржат летермовир.
Нелфинавир 1250 mg BID, 14 дена	10 mg OD за 28 дена	1,74	Не постојат посебни препораки.
Сок од грејпфрут, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Не се препорачува истовремена употреба на големи количини на сок од грејпфрут и аторвастатин.
Дилтиазем 240 mg OD, 28 дена	40 mg, SD	1,51	По започнувањето или после прилагодување на дозата на дилтиазем се препорачува соодветен клинички мониторинг на овие пациенти.
Еритромицин 500 mg QID, 7 дена	10 mg, SD	1,33	Се препорачува помала максимална доза и клинички мониторинг на овие пациенти.
Амлодипин 10 mg, единечна доза	80 mg, SD	1,18	Не постојат посебни препораки.
Циметидин 300 mg QID, 2 недели	10 mg OD за 2 недели	1,00	Не постојат посебни препораки.
Колестипол 10 g BID, 24 недели	40 mg OD за 8 недели	0,74**	Не постојат посебни препораки.
Антацид суспензија на магнезиум и алуминиум хидроксида, 30 ml QID, 17 дена	10 mg OD за 15 дена	0,66	Не постојат посебни препораки.
Ефавиренз 600 mg OD, 14 дена	10 mg за 3 дена	0,59	Не постојат посебни препораки.
Рифампин 600 mg OD, 7 дена (истовремено употребени)	40 mg SD	1,12	Ако истовремената употреба не може да се избегне, се препорачува

Рифампин 600 mg OD, 5 дена (дозите се одвоени)	40 mg SD	0,20	истовремена употреба на аторвастатин со рифампин проследено со клинички мониторинг.
Гемфиброзил 600 mg BID, 7 дена	40 mg SD	1,35	Се препорачува пониска почетна доза и клинички мониторинг на овие пациенти.
Фенофибрат 160 mg OD, 7 дена	40 mg SD	1,03	Се препорачува пониска почетна доза и клинички мониторинг на овие пациенти.
Боцепревир 800 mg TID, 7 дена	40 mg SD	2,3	Се препорачува пониска почетна доза и клинички мониторинг на овие пациенти. Дозата на аторвастатин не треба да надмине дневна доза од 20 mg при истовремена употреба со боцепревир.

& Претставува сооднос на третманите (истовремена употреба на лек со аторвастатин наспроти самостојна употреба на аторвастатин).

Видете ги деловите 4.4 и 4.5 за клиничка значајност.

* Содржат една или повеќе компоненти кои го инхибираат CYP3A4 и кои може да ја зголемат плазма концентрацијата на лековите кои се метаболизираат преку CYP3A4. Употребата на една чаша 240 ml сок од грејпфрут исто така резултирало со намалување на AUC од 20,4% за активниот ортохидроксид метаболит. Големите количини на сок од грејпфрут (над 1,2 l дневно во период од 5 дена) го зголемува AUC на аторвастатин за 2.5 пати и AUC на активниот (аторвастатин и метаболитите) HMG-CoA редуктаза инхибитори за 1.3 пати.

**сооднос базиран на единечен примерок земен 8-16 часа после дозирање.

OD = еднаш дневно; SD = единечна доза; BID = двапати дневно; TID = три пати дневно; QID = четири пати дневно.

Табела 2: Ефекти кои ги има аторвастатин на фармакокинетиката на лековите кои се употребуваат истовремено со него:

Аторвастатин и режим на дозирање	Истовремено употребен лек		
	Лек/доза (mg)	Промена во AUC ^{&}	Клинички препораки
80 mg OD за 10 дена	Дигоксин 0,25 mg OD, 20 дена	1,15	Пациентите кои примаат дигоксин треба соодветно да се следат.
40 mg OD за 22 дена	Перорални контрацептиви OD, 2 месеци - норетиндрон 1 mg - етинил естрадиол 35 µg	1,28 1,19	Не постојат посебни препораки.
80 mg OD за 15 дена	* Феназон, 600 mg SD	1,03	Не постојат посебни препораки.
10 mg, SD	Типранавир 500 mg BID/ритонавир 200 mg	1,08	Не постојат посебни препораки.

	BID, 7 дена		
10 mg, OD за 4 дена	Фосампренавир 1400 mg BID, 14 дена	0,73	Не постојат посебни препораки.
10 mg OD за 4 дена	Фосампренавир 700 mg BID/ритонавир 100 mg BID, 14 дена	0,99	Не постојат посебни препораки.

[&] Претставува сооднос на третманите (истовремена употреба на лек со аторвастатин наспроти самостојна употреба на аторвастатин).

* Истовремената употреба на повеќекратни дози на аторвастатин и феназон покажале мал или незабележителен/недетектибилен ефект врз клиренсот на феназон.

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

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Жени со потенцијал за забременување

Жени со потенцијал за забременување треба да користат соодветни контрацептивни мерки за време на лекувањето (видете го делот 4.3).

Бременост

Colastin-L е контраиндициран за време на бременост (видете го делот 4.3). Безбедноста кај бремени жени не е утврдена. Не се спроведени контролирани клинички студии со аторвастатин кај бремени жени. Добиени се ретки извештаи на конгенитални аномалии после интраутерина изложеност на HMG-CoA редуктазните инхибитори. Истражувањата кај животните покажале токсичност на репродукцијата (видете го делот 5.3).

Лекувањето на мајката со аторвастатин може да ги намали феталните нивоа 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 бременост треба да има помало влијание врз долготрајниот ризик поврзан со примарната хиперхолестеролемија.

Поради овие причини Colastin-L не смее да се користи кај жени кои се бремени, кои се обидуваат да забременат или се сомневаат дека се бремени. Лекувањето со Colastin-L треба да се прекине за време на бременоста или додека не се утврди дека жената не е бремена (видете го делот 4.3).

Доење

Не е познато дали аторвастатин или неговите метаболити се излучуваат преку мајчиното млеко. Кај стаорци, плазма коцентрацијата на аторвастатин и неговите активни метаболити е слична со оние во млекото (видете го делот 5.3). Поради потенцијалот од сериозни несакани реакции, жените кои примаат Colastin-L не смеат да ги дојат своите деца (видете го делот 4.3). Аторвастатин е контраиндициран за време на доењето (видете го делот 4.3).

Фертилитет

При студии извршени кај животни се покажало дека аторвастатин нема влијание врз плодноста на машките и женските единки (видете го делот 5.3).

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Colastin-L има незначително влијание врз способноста за управување со моторни возила и ракување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Во базата на податоци за аторвастатин кај плацебо контролирани клинички студии од 16.066 (8755 аторвастатин vs. 7311 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, следнава табела го претставува профилот на несакани дејства за Colastin-L.

Проценетата појава на несакани дејства се рангира според следниов начин:

Чести: ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Помалку чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

Ретки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);

Многу ретки ($\leq 1/10000$);

Непозната честота (фреквенцијата не може да се одреди од расположливите 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, здебелување, анорексија.

Психијатриски пореметувања

Помалку чести: ноќни кошмари, несоница.

Пореметувања на нервниот систем

Чести: главоболка.

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

Ретки: периферна невропатија.

Пореметувања на очите

Помалку чести: заматен вид.

Ретки: визуелно нарушување.

Пореметувања на ушите и вестибуларниот апарат

Помалку чести: тинитус.

Многу ретки: губење на слухот.

Респираторни, торакални и медијастинални проблеми

Чести: фаринголарингеална болка, епистакса.



Гастроинтестинални пореметувања

Чести: констипација (запек), чувство на подуен стомак, диспепсија, гадење, дијареа.

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

Хепатобилијарни пореметувања

Помалку чести: хепатитис.

Ретки: холестаза.

Многу ретки: хепатална слабост.



Пореметувања на кожата и поткожното ткиво

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

Ретки: ангионевротски едем, булозни лезии вклучително и еритема мултиформе, Stevens-Johnson syndrome, токсична епидермална некролиза.

Пореметувања на мускулоскелетното и сврзното ткиво

Чести: миалгија, артралгија, болки во екстремитетите, грчеви на мускулите, оток на зглобовите, болки во грбот.

Помалку чести: болки во вратот, замор на мускулите.

Ретки: миозитис, миопатија, рабдомиолиза, мускулна руптура, тендонопатија, понекогаш придружено со руптура.

Многу ретки: синдром сличен на лупус.

Непозната честота: имунолошки-посредувана некротизиращка миопатија (видете дел 4.4).

Пореметувања на репродуктивниот систем и градите

Многу ретки: гинекомастија.

Општи пореметувања и состојби на местото на апликација

Помалку чести: омалаксаност, астенија, болки во градите, периферен едем, замор, треска.

Лабораториски испитувања

Чести: абнормални вредности на тестовите на црниот дроб и зголемени вредности на серумската креатин фосфокиназа.

Помалку чести: присуство на леукоцити во урината.

Како и со другите HMG-CoA редуктаза инхибитори, кај пациенти кои примаат Colastin-L биле забележани зголемени нивоа на серумските трансаминази.

Овие промени обично биле слаби, краткотрајни и не наложувале потреба од прекинување на лекувањето. Клинички значајни (> 3 пати над нормалниот лимит) зголемувања на серумските трансаминази се појавиле кај 0,8% од пациентите кои употребувале Colastin-L. Овие зголемувања биле дозно-зависни и реверзибилни кај сите пациенти.

Зголемени серумски нивоа на креатин фосфокиназа (CPK) поголеми од 3 пати над горната граница на нормалата се појавиле кај 2,5% од пациентите кои употребувале Colastin-L, слично на други HMG-CoA редуктаза инхибитори во клинички случаи. Зголемени нивоа околу 10 пати над нормалната горна граница се појавиле кај 0,4% од пациентите кои се лекуваат со Colastin-L (видете дел 4.4).

Педијатриска популација

Педијатриски пациенти од 10 до 17 години третирани со аторвастатин имале профил на несакани ефекти сличен на оној кај пациентите третирани со плацебо. Најчест несакан ефект забележан кај двете групи, без разлика на причината, биле инфекциите. Не се забележани клинички значајни ефекти врз растот и сексуалното созревање во 3-годишна клиничка студија која се базира на проценката на вкупното созревање и развој, проценето по Tanner стадиум и мерење на висината и тежината. Безбедносниот профил и подносливоста кај педијатриски пациенти биле слични на познатиот безбедносен профил на аторвастатин кај возрасни пациенти.

Клиничката база на податоци за безбедноста вклучува безбедносни податоци за 520 педијатриски пациенти кои примиле аторвастатин, меѓу кои 7 пациенти биле помали од 6 години, 121 пациенти биле на возраст од 6-9 години и 392 пациенти биле на возраст од 10-17 години. Според достапните податоци, фреквенцијата, типот и сериозноста на несаканите реакции кај педијатриски пациенти биле слични на оние кај возрасни.

Следниве несакани дејства се забележани кај некои статини:

- сексуална дисфункција;
- депресија;
- исклучителни случаи на интерстицијална болест на белите дробови особено со долготрајна терапија (видете го делот 4.4);
- дијабетес мелитус: фреквенцијата зависи од присуството или отсуството на ризик фактори (глукоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², зголемени триглицериди, историја на хипертензија)

Пријавување на несаканите дејства

Несаканите дејства 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

Нема специфичен третман за предозирање со Colastin-L. Во случај на предозирање, пациентот треба да се третира симптоматски и супортивно. Потребно е да се направат анализи на функцијата на црниот дроб како и да се следи серумското СРК ниво. Поради големото врзување на лекот за плазматските протеини, не се очекува дека хемодијализата значително ќе ја подобри елиминацијата на аторвастатин од телото.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група:

Лекови кои ги модифицираат липидите, HMG-CoA-редуктаза инхибитори.

АТС-код: C10AA05

Механизам на дејство



Аторвастатин е селективен, компетитивен инхибитор на HMG-CoA редуктаза, ензим лимитиран од степенот на конверзија кој го конвертира 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А во мевалонат, прекурсор на стероли, вклучувајќи го и холестеролот. Триглицеридите и холестеролот во хепарот се вградуваат во ВЛДЛ (липопротеини со многу ниска густина) од каде се ослободуваат во плазмата за да бидат дистрибуирани до периферните ткива. Липопротеините со ниска густина (ЛДЛ) се формираат од ВЛДЛ и се катаболизираат примарно преку ЛДЛ рецепторите со висок афинитет.

Аторвастатин ги намалува плазматските нивоа на холестерол и серумските липопротеини преку инхибиција на HMG-CoA редуктазата и синтезата на холестерол во хепарот. Тој, исто така, го зголемува бројот на хепатални ЛДЛ рецептори на површината на клетката, со што се подобрува превземањето и катаболизмот на ЛДЛ.

Аторвастатин ја намалува продукцијата на ЛДЛ и бројот на циркуирачки ЛДЛ партикули. Исто така, тој обезбедува целосно и долготрајно зголемување на активноста на ЛДЛ рецепторите на што се надоврзува и корисната промена во квалитетот на циркуирачките ЛДЛ. Аторвастатин е ефикасен во намалување на ЛДЛ холестеролот кај пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, популација која ретко реагира на други лекови за намалување на липидите.

Се покажало дека аторвастатин ги намалува концентрациите на вкупниот-С (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), аполипопротеин В (34% - 50%) и триглицеридите (14% - 33%) истовремено давајќи различни зголемувања во HDL-C и аполипопротеинот А1 во една дозно-зависна студија. Овие резултати се доследни кај пациенти со хетерозигна фамилијарна хиперхолестеролемија, непознати форми на хиперхолестеролемија и мешана хиперлипидемија, вклучувајќи пациенти со неинсулински-зависен дијабетес мелитус.

Докажано е дека со намалување на вкупниот-С, LDL-C и аполипопротеин В се намалува ризикот од кардиоваскуларни појави и кардиоваскуларен морталитет.

Хомозигна фамилијарна хиперхолестеролемија

При една мултицентрична 8 неделна open-label compassionate-use студија со опционална фаза на проширување на варијабилна должина, биле вклучени 335 пациенти, од кои 89 биле идентификувани како пациенти со хомозигна фамилијарна хиперхолестеролемија. Просечното процентуално намалување на LDL-C добиено од овие 89 пациенти било приближно 20%. Аторвастатин се давал во дози до 80 mg/дневно.

Атеросклероза

При студија за реверзна атеросклероза со агресивно намалување на нивото на липиди (REVERSAL), ефектот на интензивно намалување на липидите со аторвастатин 80 mg и стандарден степен на намалување на липидите со правастатин 40 mg на коронарна атеросклероза било проценето со интраваскуларен ултразвук (IVUS), за време на ангиографија, кај пациенти со коронарна срцева болест. Во ова рандомизирано, двојно-слепо, мултицентрично, контролирано клиничко испитување бил направен интраваскуларен ултразвук (IVUS) на почетокот и на 18 месеци кај 502 пациенти. Во групата со аторвастатин (n=253), немало прогрес на атеросклерозата.

Просечната процентуална промена, од почетокот, во вкупниот волумен на атеромата (примарниот критериум на студијата) била $-0,4\%$ ($p=0,98$) во аторвастатин групата и $+2,7\%$ ($p=0,001$) во правастатин групата ($n=249$). При 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 (пр. потреба за реваскуларизација, нефатален миокардијален инфаркт, коронарна смрт) не бил испитан во оваа студија.

Во аторвастатин групата LDL-C бил намален на средна вредност од $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$) од почетокот $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 28$), а во правастатин групата LDL-C бил намален на средна вредност од $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dl} \pm 26$) од почетокот $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 26$) ($p<0,0001$). Аторвастатин исто така значително ја намалил средната вредност на TC за $34,1\%$ (правастатин: $-18,4\%$, $p<0,0001$), средното TG ниво за 20% (правастатин: $-6,8\%$, $p<0,0009$) и средното ниво на аполипопротеин B за $39,1\%$ (правастатин: $-22,0\%$, $p<0,0001$). Аторвастатин ја зголемил средната вредност на HDL-C за $2,9\%$ (правастатин: $+5,6\%$, $p=NS$). Утврдено е средно намалување на CRP вредноста во аторвастатин групата за $36,4\%$ во споредба со намалување за $5,2\%$ во правастатин групата ($p<0,0001$).

Резултатите од студијата биле добиени со употреба на аторвастатин од 80 mg . Според тоа, овие податоци не може да се екстраполираат и на помали јачини од овој лек.

Безбедноста и толеранцијата на двете групи биле споредбени.

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

Акутен коронарен синдром

При MIRACL студијата со аторвастатин 80 mg била вршена евалуација на 3086 пациенти (аторвастатин $n=1538$; плацебо $n=1548$) со акутен коронарен синдром (не Q-бран MI или нестабилна ангина). Лекувањето било започнато за време на акутна фаза по прием во болница и траело во период од 16 недели. Лекувањето со аторвастатин 80 mg/ден го зголемило времето на преживување на комбинирана примарна крајна точка, дефинирана како смрт од било која причина, нефатален MI, реанимиран кардио застој или ангина пекторис со миокардијална исхемија која има потреба од хоспитализација, покажувајќи намалување на ризикот за 16% ($p=0,048$). Ова главно било поради намалување за 26% на ре-хоспитализацијата за ангина пекторис со миокардијална исхемија ($p=0,018$). Другите 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 доследен на она што е опишано во делот 4.8.

Превенција од кардиоваскуларна болест

Ефектот на аторвастатин врз фатална или нефатална коронарна срцева болест бил проценет при 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 на ангина и со ниво на TC $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Сите пациенти имале најмалку 3 од претходно дефинираните кардиоваскуларни ризик фактори: машки пол, возраст ≥ 55 години, пушачи, дијабетес, историја на CHD од прв степен, TC: HDL-C >6 , периферална васкуларна болест, лева вентрикуларна хипертрофија, претходна цереброваскуларна појава, специфична ECG 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 (заснован режим со амлодипин или атенолол) и аторвастатин 10 mg дневно (n=5168) или плацебо (n=5137).

Апсолутниот и релативниот ефект на намалување на ризикот со употреба на аторвастатин бил следниов:

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

¹Проценето 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 значајно намалени (185 vs. 212 појави, $p=0,17$ и 74 vs. 82 појави, $p=0,51$). Во анализата на подгрупата според пол (81% машки, 19% женски), корисниот ефект на аторвастатин бил забележан кај мажи, но не можел да се утврди кај жени веројатно поради малиот степен на појава кај женската подгрупа. Општата и кардиоваскуларната смртност била 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 цел (фатален CHD плус нефатален MI) бил значително намален 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 фаталната и нефаталната кардиоваскуларна болест 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 кардиоваскуларна болест 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 1 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) за среден период на следење од 3,9 години.

Апсолутното и релативното намалување на ризикот од аторвастатин било следното:

Појава	Релативно намалување на ризикот (%)	Број на појави (аторвастатин vs плацебо)	Апсолутно намалување на ризикот ¹ (%)	p-вредност
-Главни кардиоваскуларни појави (фатален и нефатален AMI, тивок MI, акутна CHD смрт, нестабилна ангина, CABG, PTCA, ревакуларизација, удар)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
-MI (фатален и нефатален AMI, тивок MI)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
-Удари (фатални и нефатални)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

¹Проценето врз основа на разликата при појави кои се појавуваат во среден период од 3.9 години. AMI = акутен миокардијален инфаркт; CABG = коронарен артериски бајпас графт; CHD = коронарна срцева болест; MI = миокардијален инфаркт; PTCA = перкутана транслуминална коронарна ангиопластија.

Нема докази за разлика во ефектот на лекувањето според полот, возраста или LDL-C нивото на почетокот. Поволност била забележана во однос на стапката на смртност (82 смртни случаи во плацебо групата vs. 61 смртни случаи во аторвастатин групата, p=0,0592).

Рекурентен мозочен удар

Во студијата Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), ефектот на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо врз појава на мозочен удар бил проценет кај 4731 пациент кои имале мозочен удар или минлив исхемичен напад (TIA) во претходните 6 месеци и биле без историја на коронарна срцева болест (CHD). Пациентите биле 60% машки, на возраст од 21-92 години (просечна возраст 63 години), и средно ниво на LDL на почетокот од 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Средната вредност на LDL-C била 73 mg/dl (1,9 mmol/l) за време на лекувањето со аторвастатин и 129 mg/dl (3,3 mmol/l) за време на лекувањето со плацебо. Средниот период на следење бил 4,9 години.

Аторвастатин 80 mg го намалил ризикот од примарна крајна точка на фатален и нефатален мозочен удар за 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; p=0,05 или 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03 после прилагодување за основните фактори) во

споредба со плацебо. Сите причини за mortalitet биле 9,1% (216/2365) за аторвастатин наспроти 8,9% (211/2366) за плацебо.

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

- Ризикот од хеморагичен удар бил зголемен кај пациенти кои влегле во студијата со претходен хеморагичен удар (7/45 за аторвастатин наспроти 2/48 за плацебо; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57) и ризикот од исхемичен удар бил сличен помеѓу групите (3/45 за аторвастатин наспроти 2/48 за плацебо; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).

- Ризикот од хеморагичен удар бил зголемен кај пациенти кои влегле во студијата со претходен лакунарен инфаркт (20/708 за аторвастатин наспроти 4/701 за плацебо ; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), но ризикот од исхемичен удар бил исто така намален кај овие пациенти (79/708 за аторвастатин наспроти 102/701 за плацебо; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Можно е вкупниот ризик од појава на мозочни удари да се зголеми кај пациенти со претходен лакунарен инфаркт кои примаат аторвастатин 80 mg/ден.

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

Педијатриска популација

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

8 неделна, отворена студија за евалуација на фармакокинетика, фармакодинамика и безбедност и толеранција на аторвастатин била изведена кај деца и адолесценти со генетски потврдена хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија и основен LDL-C ≥ 4 mmol/l. Биле вклучени вкупно 39 деца и адолесценти на возраст од 6-17 години. Кохорт А вклучува 15 деца, на возраст од 6-12 години и во Танер фаза 1, Кохорт Б вклучува 24 деца, на возраст од 10-17 години и во Танер фаза ≥ 2 .

Почетната доза на аторвастатин била 5 mg на ден од таблетите за цваќање во Кохорт А и 10 mg на ден во таблетна формулација во Кохорт Б. Доколку пациентот не го постигнал целниот LDL-C од $<3,35$ mmol/l во 4-тата недела и ако аторвастатинот се толерирал добро можно е дуплирање на дозата.

Средните вредности за LDL-C, TC, VLDL-C и Apo B се намалени до втората недела кај сите пациенти. За пациенти чија доза била дуплирана, додатни намалувања биле забележани и порано од втората недела, при првата проценка, после ескалирање на дозата. Средниот процент на намалување на липидните параметри бил сличен за двете Кохорт студии, без оглед на тоа дали пациентите останале со истата почетна доза или ја дуплирале нивната почетна доза. Во 8-та недела, во просек, процентот на промена од основната линија кај LDL-C и TC бил приближно 40% и 30% соодветно.

Во друга отворена, не-рандомизирана студија биле вклучени 271 машки и женски деца со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, на возраст од 6-15 години, кои биле третирани на аторвастатин во времетраење од 3 години. Вклучувањето во студијата барало потврдени HeFH и базна линија LDL-C ниво ≥ 4 mmol/l (проближно 152 mg/dl). Студијата вклучила 139 деца во Tanner 1 развојна фаза (во просек движејќи се од 6-10 годишна возраст). Дозирањето со аторвастатин (еднаш дневно) било иницирано со 5 mg (таблета за џвакање) кај деца кои се помали од 10 години. Кај деца кои се на 10 годишна возраст и постари терапијата била започната со 10 mg аторвастатин (еднаш дневно). Сите деца можат да се третираат со повисока доза за да се постигне таргет од $<3,35$ mmol/l LDL-C. Средната доза според тежината кај деца на возраст од 6 до 9 години била 19,6 mg и средната доза според тежината кај деца на возраст од 10 години и повеќе била 23,9 mg.

Средната (+/- SD) базна линија за LDL-C вредност била 6,12 (1,26) mmol/l што е приближно 233 (48) mg/dl. Финалните резултати се претставени во Табела 3.

Податоците биле конзистентни, без никакво дејство на лекот на било кој од параметрите за раст и развој (пр. висина, тежина, индекс на телесна маса, Tanner скала, проценка на истражувачот за вкупното созревање и развој) кај педијатриски пациенти и адолесценти со HeFH кои се на терапија со аторвастатин во период од 3 годишна студија. Не постои дејство на лекот кое е проценето кај испитаникот во однос на висина, тежина, индекс на телесна маса по возраст или пол за време на посетата.

ТАБЕЛА 3 Ефект на Аторвастатин врз намалување на мастите кај машки и женски адолесценти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (mmol/l)

Времетраење	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Базна линија	271	7.86(1.30)	6.12(1.26)	1.314(0.2663)	0.93(0.47)	1.42(0.28)**
Месеци 30	206	4.95(0.77)*	3.25(0.67)	1.327(0.2796)	0.79(0.38)*	0.90(0.17)*
Месеци 36/ET	240	5.12(0.86)	3.45(0.81)	1.308(0.2739)	0.78(0.41)	0.93(0.20)***

TC= Вкупен холестерол; LDL-C = холестерол со мала густина; HDL-C = холестерол со голема густина; TG = триглицериди; Apo B = аполипопротеин B; "Месец 36/ET" вклучувајќи финални податоци за посета за лица кои го завршија учеството пред договорениот временски интервал од 36 месеци како и за лица кои го завршија учеството во согласност со договорените 36 месеци; "*" = Месец 30 N за овој параметар бил 207; "***" = Базна линија N за овој параметар била 270; "****" = Месец 36/ET N за овој параметар бил 243; "#" = g/l за Apo B.

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

Во двојно-слепа, плацебо контролирана студија проследена со отворена фаза, 187 машки и женски (после менструален циклус) на возраст од 10-17 години (средна возраст 14,1 година) со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (FH) или сериозна хиперхолестеролемија биле рандомизирани на аторвастатин (n=140) или плацебо (n=47) за 26 недели и потоа сите примиле аторвастатин 26 недели. Дозирањето на аторвастатин (еднаш дневно) било 10 mg за првите 4 недели и потоа титрирање до 20 mg доколку нивото на LDL-C било поголемо од 3,36 mmol/l. Аторвастатинот значајно ги намалил плазматските нивоа на вкупниот-C, LDL-C, триглицеридите и аполипопротеинот B за време на 26-тата недела од двојно-слепата фаза.

Средната вредност на постигнатата LDL-C вредност била 3,38 mmol/l (опсег: 1,81-6,26 mmol/l) во групата на аторвастатин споредено со 5,91 mmol/l (опсег: 3,93-9,96 mmol/l) во плацебо групата за време на 26-тата недела од двојно-слепата фаза.

Дополнителна педијатриска студија на аторвастатин спроти колестипол кај пациенти со хиперхолестеролемија на возраст од 10-18 години, покажала дека аторвастатинот (N=25) предизвикал значајна редукција на LDL-C во 26-тата недела ($p<0,05$) споредено со колестипол (N=31).

Била изведена студија кај пациенти со сериозна хиперхолестеролемија (вклучувајќи хомозиготна хиперхолестеролемија) која вклучила 46 педијатриски пациенти третирани со аторвастатин титриран според одговорот (некои пациенти примиле 80 mg аторвастатин на ден). Студијата траела 3 години: LDL-холестеролот бил намален за 36%.

Ефикасноста на долготрајната терапија со аторвастатин во детството, во редуцирање на морбидитетот и морталитетот во староста не е докажана.

Европската агенција за лекови ја избегнала обврската на поднесување на резултатите од студиите со аторвастатин кај деца на возраст од 0 години до помалку од 6 години во третманот на хетерозиготна хиперхолестеролемија и кај деца на возраст од 0 години до помалку од 18 години во третман на хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, комбинирана (мешана) хиперхолестеролемија, примарна хиперхолестеролемија и превенција на кардиоваскуларни заболувања (видете дел 4.2 за информации за педијатриската употреба).

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција

Аторвастатин брзо се апсорбира после перорална администрација; максималните плазматски концентрации се постигнуваат во рок од 1 до 2 часа. Степенот на апсорпција се зголемува пропорционално со дозата на аторвастатин. После орална администрација, филм-обложените таблети на аторвастатин се 95% до 99% биорасположиви во споредба со оралниот раствор. Апсолутната биорасположивост на аторвастатин изнесува приближно 12% и системската биорасположивост на активниот инхибитор на HMG-CoA редуктаза изнесува приближно 30%. Ниската системска расположивост се должи на предсистемскиот клиренс во гастроинтестиналната мукоза и/или хепаталниот метаболизам при прв премин.

Дистрибуција

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

Метаболизам

Аторвастатин екстензивно се метаболизира преку цитохром P450 3A4 во орто- и парахидроксилирани деривати и различни продукти на бета-оксидација. Различно од другите патишта, овие продукти понатаму се метаболизираат со глукуронидација. *Ин витро* инхибицијата на HMG-CoA редуктаза со орто- и парахидроксилирани метаболити е еквивалентна на таа од аторвастатин.



Приближно 70% од циркуирачката инхибиторна активност врз HMG-CoA редуктазата се должи на активните метаболити.

Елиминација

Аторвастатин се елиминира првенствено преку жолчката по хепатален и/или екстахепатален метаболизам. Сепак, лекот изгледа, не подлегнува на значајна ентерохепатална рециркулација. Средниот плазматски полуживот на елиминација на аторвастатин кај луѓе изнесува приближно 14 часа, меѓутоа полуживотот на инхибиторната активност врз HMG-CoA редуктазата изнесува 20 до 30 часа што се должи на активните метаболити.

Аторвастатин е супстрат за хепаталните транспортери, органски анјонски транспортерен полипептид 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) транспортер. Метаболитите на аторвастатин се супстрати на OATP1B1. Аторвастатин, исто така, е идентификуван како супстрат на ефлукс транспортерите: мулти лек резистентниот протеин 1 (MDR1) и рак на дојка резистентниот протеин (BCRP), кои може да ја лимитираат интестиналната апсорпција и билијарниот клиренс на аторвастатин.

Специјални популации

Постари пациенти

Плазматските концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити се повисоки кај здрави постари лица отколку кај млади возрасни индивидуи, додека пак липидните ефекти се споредливи со оние кај популации на помлади пациенти.

Деца

Во отворена, 8-неделна студија, педијатриски пациенти (на возраст од 6-17 години) во Танер фаза 1 (N=15) и Танер фаза ≥ 2 (N=24) со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија и основен LDL-C ≥ 4 mmol/l биле третирани со 5 или 10 mg таблети за цваќање или 10 или 20 mg на филм-обложени таблети на аторвастатин еднаш на ден, соодветно. Телесната тежина била единствено значајна во популацискиот PK модел на аторвастатин. Очигледно, оралниот клиренс на аторвастатин кај педијатриски пациенти е сличен со оној кај возрасни кога се споредуваат алометрично според телесната тежина. Постојани намалувања во LDL-C и TC биле забележани во текот на изложеноста на аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

Пол

Плазматските концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити кај жени се разликуваат од оние кај мажи (жени: приближно 20% повисоки за C_{max} и приближно 10% пониски за AUC); сепак, не постои клинички значајна разлика во липидните ефекти кај мажи и жени.

Бубрежна инсуфициенција

Бубрежната болест не влијае врз плазматските концентрации или врз липидните ефекти на аторвастатин и неговите активни метаболити.

Хепатална инсуфициенција

Кај пациенти со хронична алкохолна болест на хепарот, плазматските концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити се значително



зголемени. $C_{\max}$ и AUC се приближно за 16 пати и 11 пати зголемени, соодветно, кај пациенти со Childs-Pugh B болест.

SLCO1B1 полиморфизам

Хепаталниот uptake на сите HMG-CoA редуктазни инхибитори вклучувајќи аторвастатин, вклучува OATP1B1 транспортер. Кај пациенти со SLCO1B1 полиморфизам постои ризик од зголемена изложеност на аторвастатин кој може да доведе до зголемен ризик од рабдомиолиза (видете го делот 4.4). Полиморфизам во ген енкодирањето OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) се поврзува со 2,4 пати повисоката изложеност на аторвастатин (AUC) отколку кај лица без овој генотип варијант (c.521TT). Генетички нарушен хепатичен внес на аторвастатин е исто така можно кај овие пациенти. Можните последици за ефикасноста не се познати.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА

Аторвастатин бил негативен за мутаген и кластоген потенцијал во низа од 4 ин витро тестови и 1 ин виво анализа. Аторвастатин не се покажал како карциноген кај стаорци, но високи дози кај глувците (што резултирало со 6-11 пати зголемена AUC_{0-24h} постигнато кај луѓе со највисока препорачана доза) покажале хепатоцелуларен аденом кај машките и хепатоцелуларен карцином кај женките.

Постојат докази од експерименталните студии кај животните дека HMG-CoA редуктаза инхибиторите може да влијаат врз развојот на ембрионот или фетусот. Кај стаорците, зајациите и кучињата аторвастатин немал влијание врз плодноста и не бил тератоген. Сепак, при токсични дози кај мајката, била забележана фетална токсичност кај стаорците и зајациите. Развојот на малите од стаорците бил задоцнет, а пост-наталниот опстанок намален за време на изложеноста на dams на висока доза на аторвастатин. Кај стаорците, постои доказ на плацентален пренос. Кај стаорците, плазма концентрациите на аторвастатин биле слични со оние во млекото. Не е познато дали аторвастатин или неговите метаболити се излучуваат во мајчиното млеко.



6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

COLASTIN-L 10 mg филм-обложени таблети

Лактоза монохидрат (41.50 mg)
Калциум карбонат
Микрочистална целулоза
Кроскармелоза натриум (9.50 mg)
Хидроксипропил целулоза
Полисорбат 80
Магнезиум стеарат
Хидроксипропил метил целулоза
Полиетилен гликол
Титаниум диоксид
Талк
Симетикон емулзија

COLASTIN-L 20 mg филм-обложени таблети

Лактоза монохидрат (83.00 mg)
Калциум карбонат
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натриум (19.00 mg)
Хидроксипропил целулоза
Полисорбат 80
Магнезиум стеарат
Хидроксипропил метил целулоза
Полиетилен гликол
Титаниум диоксид
Талк
Симетикон емулзија

COLASTIN-L 40 mg филм-обложени таблети

Лактоза монохидрат (166.00 mg)
Калциум карбонат
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натриум (38.00 mg)
Хидроксипропил целулоза
Полисорбат 80
Магнезиум стеарат
Хидроксипропил метил целулоза
Полиетилен гликол
Титаниум диоксид
Талк
Симетикон емулзија

COLASTIN-L 80 mg филм-обложени таблети

Лактоза монохидрат (332.00 mg)
Калциум карбонат
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натриум (76.00 mg)
Хидроксипропил целулоза
Полисорбат 80
Магнезиум стеарат
Хидроксипропил метил целулоза
Полиетилен гликол
Титаниум диоксид
Талк
Симетикон емулзија



6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

COLASTIN-L 10mg и COLASTIN-L 20mg: 36 месеци
COLASTIN-L 40mg и COLASTIN-L 80mg: 48 месеци

Да не се употребува по изминување на рокот на употреба.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура под 25⁰С, на суво место, заштитено од светлина.
Лекот се чува на места подалеку од поглед и дофат за деца.

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

COLASTIN-L 10 mg

Alu-Alu (Formpack) блистери кои содржат по 10 филм-обложени таблети.
Секоја кутија содржи 30 филм-обложени таблети.

COLASTIN-L 20 mg

Alu-Alu (Formpack) блистери кои содржат по 10 филм-обложени таблети.
Секоја кутија содржи 30 филм-обложени таблети.

COLASTIN-L 40 mg

Alu-Alu (Formpack) блистери кои содржат по 6 филм-обложени таблети.
Секоја кутија содржи 30 филм-обложени таблети.

COLASTIN-L 80 mg

Alu-Alu (Formpack) блистери кои содржат по 6 филм-обложени таблети.
Секоја кутија содржи 30 филм-обложени таблети.

6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ПРИ ОТСТРАНУВАЊЕ

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба адекватно да се отстрани согласно важечката регулатива.



8. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

РИФАМ доо, ул. „Мара Угриноска“ бр.144, Гостивар, Македонија

9. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

COLASTIN-L 10mg филм-обложени таблети:

COLASTIN-L 20mg филм-обложени таблети:

COLASTIN-L 40mg филм-обложени таблети:

COLASTIN-L 80mg филм-обложени таблети:

10. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

31.03.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2020