1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Аторис - Atoris 30 mg филм-обложени таблети
Аторис – Atoris 60 mg филм-обложени таблети
Аторис - Atoris 80 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Аторис 30 mg филм-обложени таблети
Секоја таблета содржи 31,08 mg аторвастатин калциум што е еквивалентно на 30 mg аторвастатин.

Аторис 60 mg филм-обложени таблети
Секоја таблета содржи 62,16 mg аторвастатин калциум што е еквивалентно на 60 mg аторвастатин.

Аторис 80 mg филм-обложени таблети
Секоја таблета содржи 82,88 mg аторвастатин калциум што е еквивалентно на 80 mg аторвастатин.

Екципиент: лактоза монохидрат.

	таблети 30 mg	таблети 60 mg	таблети 80 mg
лактоза (mg/таблета)	167,35 mg	334,72 mg	446,29 mg

За целосната листа на екципиенти, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Таблетите од 30 mg се со бела, до скоро бела боја, округли, малку конвексни, со закосени рабови; дијамстар на таблета: 9 mm.
Таблетите од 60 mg mg се со бела до скоро бела боја, овални, биконвексни; димензии на таблетата: 16 mm x 8,5 mm.
Таблетите од 80 mg се со бела до скоро бела боја, со форма на капсула, биконвексни; димензии на таблетата: 18 mm x 9 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Хиперхолестеролемија

Лекот Аторис е индициран како дополнителна терапија заедно со соодветната исхрана за намалување на покачениот вкупен холестерол (вкупен-С), LDL-холестерол (LDL-C), аполипо-протеин В и триглицериди кај возрасни, адолесценти и деца на возраст од 10 години или постари со примарна хиперхолестеролемија, вклучувајќи фамилијарна хиперхолестеролемија (хетерозиготна) или комбинирана (мешана) хиперлипидемија (која одговара на Тип IIa и IIb од Fredrickson класификацијата), кога одговорот кон диетата и другите нефармаколошки мерки не се доволни.

Лекот Аторис исто така е индициран и за намалување на вкупниот-С и LDL-C кај возрасни со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија како дополнителна терапија на другите

третмани за намалување на липидите (на пример LDL афереза) или кога таквите третмани не се достапни.

Превенција на кардиоваскуларно заболување

Превенција на кардиоваскуларни настани кај пациенти со зголемен ризик од кардиоваскуларно заболување (погледнете во точка 5.1), како дополнителна мерка на корегирање на другите ризик фактори.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Пациентот треба да биде поставен на стандарден режим на исхрана со ниско ниво на холестерол, пред да почне со земање на Аторис и треба да продолжи со диетата за време на третманот со Аторис.

Дозата треба да биде индивидуална според почетните вредности на LDL-холестерол, целта на терапијата и како пациентот ќе реагира на лекувањето.

Вообичаена почетна доза е 10 mg еднаш на ден. Прилагодување на дозата треба да се прави на интервали од 4 недели или повеќе. Максималната доза е 80 mg еднаш дневно.

Примарна хиперхолестеролемија и комбинирана (мешана) хиперлипидемија

Кај најголемиот број на пациенти, состојбата се контролира со Аторис во доза од 10 mg еднаш дневно. Терапевтскиот одговор се забележува за две недели, а максимален терапевтски одговор вообичаено се постигнува за 4 недели. Терапевтскиот одговор се одржува со хронична терапија.

Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Терапијата треба да започне со доза од 10 mg Аторис дневно. Дозата треба да биде одредена спрема потребите за секој пациент поединечно и се прилагодува на секои 4 недели до 40 mg дневно. Според тоа, или дозата може да се зголеми до максимални 80 mg дневно или да се додаде секвестрант на жолчна киселина во комбинација со 40 mg аторвастатин еднаш дневно.

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Достапни се само ограничен број на податоци (погледнете во точка 5.1).

Дозата на аторвастатин кај пациентите со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија изнесува од 10 mg до 80 mg дневно (погледнете дел 5.1). Кај овие пациенти, аторвастатин треба да се употребува како дополнителна терапија на други третмани за намалување на липидите (на пример LDL афереза) или кога вакви третмани не се достапни.

Превенција од кардиоваскуларно заболување

При испитувањата за примарна превенција дозата беше 10 mg/дневно. За да се постигнат нивоата на (LDL-) холестерол во согласност со актуелните водичи, може да бидат потребни повисоки дози.

Оштетување на бубрезите

Не е потребно прилагодување на дозата (погледнете во точка 4.4).

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
SHKUP СКОПЈЕ

Оштетување на црниот дроб

Потребна е претпазливост при употреба на Аторис кај пациенти со хепатални нарушувања (погледнете во 4.4 и 5.2). Контраиндицирана е употребата на Аторис кај пациенти со активно хепатално заболување (погледнете во 4.3).

Употреба кај постари пациенти

Ефикасноста и безбедноста на аторвастатин администриран во вообичаени дози кај пациенти постари од 70 години, се слични со оние регистрирани кај општата популација.

Употреба кај деца

Хиперхолестеролемија

Лекот може да биде администриран за употреба кај деца само од страна на лекар кој има искуство во лекување на хиперлипидемија кај деца и пациентите треба да се следат редовно заради проценка на успехот од терапијата.

За пациенти со Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија кои се на возраст од 10 години и постари, препорачана почетна доза на аторвастатин е 10 mg дневно (погледнете во точка 5.1). Дозата може да се зголеми до 80 mg дневно, во зависност од одговорот и толерантноста. Дозите треба да се даваат индивидуално во зависност од препорачаните цели на терапијата. Прилагодувањето треба да се направи на интервали од 4 недели или повеќе. Титрација со дозата до 80 mg дневно е подржано со податоци од студија кај возрасни и со лимитирани клинички податоци од студии кај деца со Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (погледнете во точка 4.8 и 5.1)

Постојат лимитирани податоци во врска со безбедноста и ефикасноста кај деца со Хетерозиготна фламилијарна хиперхолестеролемија на возраст од 6 до 10 години кои потекнуваат од отворени студии. Аторвастатинот не е индициран за терапија на пациенти под 10 годишна возраст. Моментално достапните податоци се опишани во делот 4.8, 5.1 и 5.2 но неможе да се направи препорака за дозирање.

Други фармацевтски форми/јачини може да бидат пособдветни за оваа популација.

Ко-администрација со други лекови

Кај пациенти кои се на антивирусна терапија за хепатитис Ц со лекови елбасвир/гразопревир или летермовир за профилакса од инфекција со цитомегаловирус истовремено со аторвастатин, дозата на аторвастатин не смее да надмине 20 mg/на ден (погледнете во точка 4.4 и 4.5).

Не се препорачува употреба на аторвастатин кај пациенти кои се на истовремена терапија со летермовир ко-администриран со циклоспорин (погледнете во точка 4.4 и 4.5).

Начин на администрација

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

4.3 Контраиндикации

Аторис е контраиндициран:

- кај пациенти со хиперсензитивност кон активната супстанција или на некоја од помошните супстанции на лекот.
- кај пациенти со акутна болест на црниот дроб или необјаснето постојано зголемување на

серумските трансаминази, 3 пати над горната дозволена граница (ULN).
- за време на бременост, доењето и кај жените во репродуктивен период кои се лекуваат со аторвастатин и не користат соодветни мерки на контрацепција (погледнете во точка 4.6).
- кај пациенти кои се на терапија со глекапревир/пибрентасвир, антивирусни лекови за хепатитис Ц.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

<u>Хепатално нарушување</u>

Пред почеток на терапијата и потоа на периоди, треба да се прават тестови за испитување на функцијата на црниот дроб. Кај пациентите кај кои ќе се развијат знаци или симптоми кои укажуваат на оштетување на црниот дроб, треба да се направат тестови за испитување на функцијата на црниот дроб. Пациентите кај кои ќе настанат покачувања на нивоата на трансаминазите треба да се мониторираат се додека не се корегираат абнормалностите. Во случај да продолжи зголемувањето на трансаминазите кое е 3 пати поголемо од горната нормална граница (ULN), се препорачува намалување на дозата или повлекување на Аторис од терапијата (погледнете во 4.8).

Аторис треба да се користи со претпазливост кај пациенти кои конзумираат алкохол и/или имаат историја на болести на црниот дроб.

<u>Превенција од мозочен удар со агресивно намалување на нивото на холестерол Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)</u>

При post-hoc анализа за подтипови на мозочен удар кај пациенти без коронарно срцево заболување (CHD), со неодамнешен мозочен удар или краткотраен исхемичен напад (TIA), поголема е стапката на хеморагичен мозочен удар кај пациенти кои земале аторвастатин 80 mg како почетна доза споредено со оние кои земале плацебо. Забележан беше поголем ризик особено кај пациентите кои претходно преживеале хеморагичен мозочен удар или лакунарен инфаркт на почеток од студијата. За пациентите со претходно преживеан хеморагичен мозочен удар или инфаркт, не е сигурен балансот на ризикот и бенефитот од третманот со аторвастатин 80 mg, -и потенцијалниот ризик од хеморагичен мозочен удар треба да се земе во предвид пред почетокот на лекувањето (погледнете во точка 5.1).

<u>Влијание на скелетната мускулатура</u>

Аторвастатин како и другите 3-хидрокси-3-метил-глутарил-CoA (HMG-CoA) редуказа инхибитори, може да влијае врз скелетната мускулатура во ретки случаи и да предизвика мијалгија, миозитис и миопатија, кои понатаму може да се развијат во рабдомиолиза, потенцијална живото-загрозувачка состојба која се карактеризира со миоглобинемија (покачување на нивото на креатин киназата (CK) (> 10 пати од ULN)) и миоглобинурија, која може да резултира со инсуфициенција на бубрезите.

<u>*Пред лекувањето*</u>

Се препорачува огромна внимателност при администрација на аторвастатин кај пациентите кои се склони кон рабдомиолиза. Нивоата на CK треба да се мерат пред почетокот на лекувањето кај следниве состојби:
- бубрежно оштетување
- хипотироидизам
- лична или фамилијарна историја на наследни мускулни нарушувања
- претходна историја на мускулна токсичност со некој статин или фибрат
- претходна историја на болести на црниот дроб и/или големо конзумирање на алкохол
- кај постари пациенти (на возраст > 70 години) потребата од вакви мерки треба да се земе во предвид според постоењето на други фактори кои би предизвикале рабдомиолиза

- состојби каде што може да настанат зголемувања на нивото на плазмата, како на пример интеракции (погледнете во точка 4.5) и посебни популации, вклучувајќи генетски субпопулации (погледнете во точка 5.2)

Во вакви ситуации, треба да се земе во предвид ризикот од терапијата во однос на можниот бенефит и се препорачува клинички мониторинг.

Ако нивото на креатин киназа е сигнификантно покачено (> 5 пати од ULN) над базната линија, не треба да се започнува со терапија.

Мерење на вредноста на креатин киназа

Креатин кинезата (CK) не треба да се мери после исцрпувачко вежбање или во присуство на други алтернативни мерки што би можеле да го зголемат нивото на CK, што доведува до потешкотии при дефинирањето на точната вредност. Доколку нивото на CK е значително покачено од основната вредност (> 5 пати ULN), треба да се изврши повторно мерење во 5 до 7 дена да се потврдат овие резултати.

За време на терапијата

- Пациентите треба да се замолат на време да пријават болка, грчеви или слабост во мускулите, особено ако се проследени со малаксаност или покачена телесна температура.
- Ако се појават вакви симптоми додека пациентот е на терапија со аторвастатин, потребно е мерење на нивото на креатин киназа. Ако се потврди дека нивото е сигнификантно покачено (> 5 пати од ULN), терапијата треба да се прекине.
- Ако мускулните симптоми се сериозни и предизвикуваат секојдневна нелагодност, дури и кога нивото на кратин киназа е покачено до вредност ≤ 5 x ULN, треба да се земе во предвид прекин на терапијата.
- Ако симптомите се повлечат и нивото на креатин киназа се нормализира, тогаш може повторно да се започне терапија со аторвастатин или некој друг статин, во најниската доза и со внимателно следење.
- Терапијата со аторвастатин мора да се прекине во случај на клинички сигнификантно покачување на нивото на креатин киназа (> 10 x ULN) или ако се дијагностицира или постои сомнеж за рабдомиолиза.

Истовремено лекување со други лекови

Ризикот за појава на рабдомиолиза се зголемува кога аторвастатин се администрира истовремено со некои лекови кои можат да ја зголемат концентрацијата на аторвастатин во плазмата, како што се силните инхибитори на CYP3A4 или на транспортните протеини (на пример циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол и HIV протеаза инхибитори, летермовир и ХИВ протеаза инхибитори вклучувајќи ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир, итн.). Ризикот за појава на миопатија може да се зголеми и при истовремена употреба на гемфиброзил и други деривати на фибрична киселина, антивирусни лекови за терапија за хепатитис Ц (HCV) (на пример боцепревир, телапревир, елбасвир/гразопревир, ледипасвир/софосбувир), еритромицин, ниацин, или езетимиб. Ако е возможно, наместо овие лекови треба да се употребат други терапии кои нема да имаат интеракции.

Постојат многу ретки извештаи за некротизирачка миопатија која е имуно посредувана (IMNM), за време или после терапијата со некои статини. IMNM клинички се карактеризира со перзистентна слабост на проксималната мускулатура и покачени нивоа на креатин киназа, кои перзистираат и покрај прекинот на терапијата со статини, позитивни анти-HMG-CoA редуктаза антитела и подобрување со имуносупресивни лекови.

Во случај каде е неопходна истовремена администрација на овие лекови со аторвастатин, треба внимателно да се проценат користа и ризикот од истовремениот третман. Кога пациентите земаат лекови кои ја зголемуваат концентрацијата на аторвастатин во плазмата, се препорачува пониска максимална доза на аторвастатин. Дополнително на тоа, во случај на силни CYP3A4 инхибитори, се препорачува пониска почетна доза на аторвастатин и соодветен клинички мониторинг на овие пациенти (погледнете во 4.5).

Лекот Аторис не смее истовремено да се администрира со системски формулации на фусидична киселина или во период од 7 дена по прекинот на терапијата со фусидична киселина. Кај пациенти каде употребата на системска фусидична киселина се смета за есенцијална, терапијата со статини треба да се прекине се додека трае терапијата со фусидична киселина. Постојат извештаи за појава на рабдомиолиза (вклучително и некои фатални случаи), кај пациенти кои биле на терапија со истовремена употреба на фусидична киселина и статини (погледнете во точка 4.5). Пациентите треба да се советуваат да побараат лекарска помош веднаш доколку доживеат било какви симптоми на мускулна слабост, болка или осетливост.

Терапијата со статини може повторно да започне седум дена по последната доза на фусидична киселина.

Во исклучителни околности, каде е потребна пролонгирана системска употреба на фусидична киселина, на пример при терапија на сериозни инфекции, потребата за истовремена администрација на лекот Аторис и фусидична киселина треба единствено да се земе во предвид, само врз инивидуална основа на секој случај поединечно, и под континуиран лекарски надзор.

Ризикот за миопатија и/или рабдомиолиза може да се зголеми со истовремена администрација на HMG-CoA редуктаза инхибитори (на пр. аторвастатин) и даптомицин (погледнете во точка 4.5). Треба да се смета на привремен прекин на терапијата со аторвастатин кај пациенти кои се на терапија со даптомицин освен доколку придобивките од истовремена терапија го надминуваат ризикот. Доколку ко-администрација не може да се избегне, CK нивото треба да се мери 2-3 пати неделно и пациентите треба внимателно да се следат за било какви знаци или симптоми кои може да претставуваат миопатија.

Интерстицијална белодробна болест

Исклучителни случаи на интерстицијална белодробна болест беа забележани при употреба на некои статини, особено при долготрајна терапија (погледнете во 4.8). Симптомите може да вклучат диспнеа, непродуктивна кашлица и влошување на општото здравје (замор, намалување на телесната тежина и зголемена телесна температура). Ако постои сомнеж дека кај пациентот се појавило интерстицијално белодробно заболување, терапијата со статин треба да се прекине.

Педијатриска употреба

Не се забележани значајни клинички дејства врз растот и сексуалното созревање во 3 годишна студија која се базира на проценката на вкупното созревање и развој, проценето по Tanner стадиум, и мерки во однос на висината и тежината (погледнете во точка 4.8)

Дијабетес мелитус

Некои докази укажуваат на тоа дека статините како класа го покачуваат нивото на шеќер во крвта и кај некои пациенти со висок ризик за развој на дијабетес може да предизвикаат такво ниво на хипергликемија при што ќе треба да се превземат соодветните формални мерки за грижа при дијабетес. Сепак, редукцијата на васкуларниот ризик со употреба на статини го

надминува овој ризик и затоа не треба да биде причина за прекин на терапијата со статини. Ризичните групи на пациенти (глукоза на гладно 5.6 до 6.9 mmol/L, BMI > 30 kg/m^2, покачени триглицериди, хипертензија) треба да бидат и клинички и биохемиски следени во согласност со националните водичи.

Мијастенија гравис
Во некои случаи, за статините е пријавено дека предизвикуваат мијастенија или ја влошуваат постоечката мијастенија гравис или мијастенија на очите (погледнете во точка 4.8). Треба да се прекине терапијата со Аторис во случај на влошување на симптомите. Пријавени се случаи на повторна појава кога истиот или друг статин е (повторно) администриран.

Посебни мерки на претпазиловст во однос на екципиенсите
Аторис содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни заболувања на интолеранција на галактоза, Lapp лактаза дефициенција или глукозо-галактозна малапсорбција, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Влијанието врз аторвастатин од истовремената употреба на други лекови

Аторвастатинот се метаболизира преку цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и претставува супстрат за хепаталните транспортери, органски анјон-транспортен полипептид 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) транспортер. Метаболитите на аторвастатин се субстрати на OATP1B1. Аторвастатин е исто така идентификуван како субстрат на ефлукс транспортерите P-гликопротеин (P-gp) и резистентниот протеин на карцином на дојка (BCRP), што може да ја ограничи интестиналната абсорбција и билијарниот клиренс на аторвастатин (погледнете во точка 5.2).
Истовремената администрација на лекови кои се инхибитори на CYP3A4 или на транспортните протеини може да доведе до зголемени плазма концентрации на аторвастатин и зголемен ризик за миопатија. Ризикот може исто така да се зголеми и при истовремена администрација на аторвастатин со други лекови кои имаат потенцијал да предизвикаат миопатија, како што се дериватите на фибрична киселина и езетимиб (погледнете во точка 4.3 и 4.4).

CYP3A4 инхибитори
Беше утврдено дека силните CYP3A4 инхибитори предизвикуваат значајно зголемување на концентрациите на аторвастатин (погледнете во Табела 1 и во посебните информации споменати подолу). Ако е возможно, треба да се избегнува истовремена администрација со силни CYP3A4 инхибитори (циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол , некои антивирусни лекови кои се употребуваат за терапија на HCV (на пример елбасвир/гразопревир) и HIV протеаза инхибитори вклучувајќи ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир итн.). Во случај кога истовремената администрација на овие лекови со аторвастатин не може да се избегне, се препорачува пониска почетна и максимална доза на аторвастатин и соодветно клиничко следење (погледнете во Табела 1).

Умерените CYP3A4 инхибитори (како еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) можат да ги зголемат плазма концентрациите на аторвастатин (погледнете во Табела 1). Беше забележан зголемен ризик за миопатија при употреба на еритромицин во комбинација со статини. Не беа спроведени студии за интеракции за проценка на влијанието на амиодарон или верапамил врз аторвастатин. Познато е дека амиодарон и верапамил ја инхибираат активноста на CYP3A4 и истовремената администрација со аторвастатин може да доведе до зголемено изложување на аторвастатин. Затоа, се препорачува пониска максимална доза на аторвастатин и соодветно клиничко следење на пациентот при истовремена употреба на CYP3A4 инхибитори. При започнување на терапијата или при прилагодување на дозата на инхибиторот, се препорачува соодветно клиничко следење.

CYP3A4 индуктори

Истовремената администрација на аторвастатин со индуктори на цитохром P450 3A (на пример, ефавиренц, рифампин, кантарион) може да доведе до варијабилни редукции на плазма концентрациите на аторвастатин. Поради механизмот на двојна интеракција на рифампин (индукција на цитохром P450 3A и инхибиција на транспортерот на превземање на хепатоцити OATP1B1), се препорачува симултана ко-администрација на аторвастатин затоа што одложената администрација на аторвастатин по администрацијата на рифампин беше поврзана со значајна редукција на концентрациите на аторвастатин во плазмата. Ефектот на рифампин врз концентрациите на аторвастатин во хепатоцитите сепак не е познат и ако не може да се избегне истовремената администрација, треба внимателно да се следи ефикасноста.

Инхибитори на транспортот

Инхибиторите на транспортните протеини можат да ја зголемат системската експозиција на аторвастатин. Циклоспорин и летермовир се инхибитори на транспортерите вклучени во диспозицијата на аторвастатин, на пример OATP1B1/1B3, P-gp, и BCRP кои доведуваат до зголемување на системската изложеност на аторвастатин (погледнете во Табела 1). Не е познат ефектот на инхибиција на транспортерите на хепаталното превземање врз експозицијата на аторвастатин во хепатоцитите. Во случај кога истовремената администрација не може да се избегне, се препорачува намалување на дозата и клиничко следење на ефикасноста (погледнете во Табела 1).

Не се препорачува употребата на аторвастатин кај пациенти кои се на терапија со летермовир ко-администриран со циклоспорин (погледнете во точка 4.4).

Гемфиброзил/ деривати на фибричната киселина

Употребата на фибрати како монотерапија понекогаш е асоцирана со настани поврзани со мускулите, вклучувајќи и рабдомиолиза. Ризикот за појава на овие настани може да се зголеми при истовремена употреба на деривати на фибрична киселина и аторвастатин. Ако не може да се избегне истовремена администрација, треба да се употребува најниската доза на аторвастатин за постигнување на терапевтската цел и пациентите треба соодветно да се следат (погледнете во 4.4).

Езетимиб

Употребата на езетимиб како монотерапија е асоцирана со појава на настани поврзани со мускулите, вклучувајќи и рабдомиолиза. Ризикот за овие настани може да се зголеми при истовремена употреба на езетимиб и аторвастатин. Се препорачува соодветно клиничко следење на овие пациенти.

Колестипол

Плазма концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити беа пониски (соднос на концентрација на аторвастатин : 0.74) при истовремена администрација на колестипол со аторвастатин. Сепак, ефектите врз липидите беа поголеми при истовремена администрација на аторвастатин и колестипол отколку ако секој од овие лекови се даде посебно.

Фусидична киселина

Ризикот за појава на миопатија, вклучувајќи рабдомиолиза може да се зголеми со истовремена системска администрација на фусидична киселина и статини. Механизмот за оваа интеракција (без оглед дали е фармакодинамиска или фармакокинетичка, или и двете), сеуште не е познат. Постојат извештаи за рабдомиолиза (вклучувајќи и некои фатални случаи) кај пациенти кои се на терапија со оваа комбинација.

Доколку системска терапијата со фусидична киселина е неопходна, терапијата со аторвастатин треба да се прекине се додека трае терапијата со фусидична киселина. Погледнете истотака во точка 4.4.

Колхицин

Иако не се извршени студии за интеракција на аторвастатин и колхицин, постојат пријавени случаи за појава на миопатија при ко-администрација на аторвастатин и колхицин, затоа потребна е претпазливост кога се издава аторвастатин заедно со колхицин.

Даптомицин

Пријавени се случаи на миопатија и/или рабдомиолиза со HMG-CoA редуктаза инхибитори (на пр. аторвастатин) ко-администриран со даптомицин. Доколку не може да се избегне ко-администрација, се препорачуваа соодветно клиничко следење (погледнете во точка 4.4).

Влијанието на аторвастатин врз другите лекови земени истовремено

Дигоксин
При истовремена администрација на повеќекратни дози на дигоксин и 10 mg атровастатин, беше забележано благо зголемување на steady-state концентрациите на дигоксинот. Потребно е внимателно следење на пациентите кои земаат дигоксин.

Перорални контрацептиви
Истовремената администрација на аторвастатин со некој перорален контрацептив предизвика зголемувања на концентрациите на норетиндрон и етинил естрадиол во плазмата.

Варфарин
При една клиничка студија кај пациенти на хронична терапија со варфарин, истовремената администрација на аторвастатин 80 mg дневно со варфарин предизвика мало намалување од околу 1.7 секунди на протромбинското време во првите 4 дена од дозирањето кое се нормализираше во периодот од 15 дена од терапијата со аторвастатин. Иако беа забележани само многу ретки случаи на клинички сигнификатни антикоагулантни интеракции, треба да се одреди протромбинското време пред започнување на терапијата со аторвастатин кај пациенти кои земаат кумарински антикоагуланси и тоа доволно често во раната фаза од терапијата за да се осигура дека нема сигнификантна промена на протромбинското време. Откако ќе се потврди дека протромбинското време е стабилно, тогаш протромбинското време може да се следи на интервали кои се вообичаено препорачани за пациентите кои се на терапија со кумарински антикоагуланси. Ако се промени дозата на аторвастатин или се прекине терапијата, треба да се повтори истата постапка. Терапијата со аторвастатин не беше асоцирана со крварење или со промени во протромбинското време кај пациенти кои не земаат антикоагуланси.

Табела 1: Ефекти од истовремено земање на лекови врз фармакокинетиката на аторвастатинот

Истовремено земени лекови и режим на дозирање	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Соодносна AUC[&]	Клинички препораки[#]
Глекапревир 400 mg OD/ Пибрентасвир 120 mg OD, 7 дена	10 mg OD за 7 дена	8,3	Контраиндицирана е ко-администрација со производи кои содржат глекапревир или пибрентасвир (погледнете во точка 4.3).
Типранавир 500 mg BID/ Ритонавир 200 mg BID, 8 дена (ден 14 до 21)	40 mg на ден 1, 10 mg на ден 20	9,4	Во случаи каде што истовремената употреба со аторвастатин е неопходна, да не се надминува дозата од 10 mg аторвастатин на ден. Се препорачува клиничко следење на пациентите.
Телапревир 750 mg q8h, 10 дена	20 mg SD	7,9	

Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, 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 истовремената употреба со аторвастатин е неопходна, препорачани се помали дози на аторвастатин. Кај дози поголеми од 20 mg аторвастатин,се препорачува клиничко следење на пациентите.
Кларитромицин 500 mg BID, 9 дена	80 mg OD за 8 дена	4,5	
Саквинавир 400 mg BID/ Ритонавир 300 mg BID од ден 5-7, зголемено на 400 mg BID на ден 8), ден 5-18, 30 min по дозирањето со аторвастатин	40 mg OD за 4 дена	3,9	Во случаи каде што истовремената употреба со аторвастатин е неопходна, се препорачуваат помали дози на аторвастатин. Кај дози поголеми од 40 mg аторвастатин,се препорачува клиничко следење на пациентите.
Дарунавир 300 mg BID/ Ритонавир 100 mg BID, 9 дена	10 mg OD за 4 дена	3,4	
Интраконазол 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	
Фосампренавир1400 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 20 mg за време на ко-администрацијата со производи кои содржат елбасвир или гразопревир.
Летермовир 480 mg OD, 10 дена	20 mg SD	3,29	Дозата на аторвастатин не треба да надмине дневна доза од 20 mg за време на ко-администрацијата со производи кои содржат летермовир.
Нелфинавир 1250 mg BID, 14 дена	10 mg OD за 28 дена	1,74	Нема одредени препораки
Сок од грејпфрут, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	Истовремена употреба на сок од грејпфрут и аторвастатин не се препорачува.
Дилтијазем 240 mg OD, 28 дена	40 mg, SD	1,51	По започнувањето или после прилагодувањето на дозата на дилтијазем, пациентот треба да се следи.
Еритромицин 500 mg QID, 7 дена	10 mg, SD	1,33	Се препорачува пониска доза и клиничко следење на пациентите.
Амплодипин 10 mg, единечна доза	80 mg, SD	1,18	Нема одредени препораки

Циметидин 300 mg QID, 2 недели	10 mg OD за 4 недели	1,0	Нема одредени препораки
Колестипол 10 g BID, 24 недели	40 mg OD за 8 недели	0,74**	Нема одредени препораки.
Антацид суспензија од магнезиум и алуминиум хидроксиди, 30 ml QID, 17 дена	10 mg OD за 4 weeks	0,66	Нема одредени препораки
Ефавиренз 600 mg OD, 14 дена	10 mg за 3 дена	0,59	Нема одредени препораки
Рифампин 600 mg OD, 7 дена (истровремено)	40 mg SD	1,12	Доколку не може да се избегне истовремената употреба, земањето на аторвастатин и рифампин треба да се следи од страна на лекар.
Рифампин 600 mg OD, 5 дена (дозирање одделно)	40 mg SD	0,20	
Гемфиброзил 600 mg BID, 7 дена	40 mg SD	1,35	Се препорачува пониска доза и клиничко следење на пациентите.
Фенофибрат 160 mg OD, 7 дена	40 mg SD	1,03	Се препорачува пониска доза и клиничко следење на пациентите.
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 ја надмине дневната доза од 20 mg за време на ко-администрацијата со боцепревир.

& Претставува соднос на третмани (коадминистрација на лек со аторвастатин наспроти монотерапија со аторвастатин). # Погледнете во точка 4.4 и 4.5 за клиничкото значење.

* Содржи една или повеќе компоненти кои го инхибираат CYP3A4 и може да ја зголемат концентрацијата во плазмата на медицинските производи метаболизирани од страна на CYP3A4. Земањето на една чаша 240 ml сок од грејпфрут исто така резултира со намалување на AUC од 20.4% за активниот ортохидрокси метаболит. Големи количества на сок од грејпфрут (над 1.2 l на ден, 5 дена) го зголемува AUC на аторвастатин 2,5 пати и AUC на активните форми (аторвастатин и метаболитите).

** Односот се базира на единечен примерок земен 8-16 часа по земање на дозата.

OD = еднаш на ден; SD = единечна доза; BID = два пати на ден; TID = три пати дневно; QID = четири пати на ден

Табела 2: Ефекти на аторвастатин врз фармакокинетиката на лековите земени истовремено

Аторвастатин и режим на дозирање	Земени лекови		
	Лек/Доза (mg)	Соодноc 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 се следат од страна на лекар.

40 mg OD за 22 дена	Орален контрацептив OD, 2 месеци - норетиндрон 1 mg - етинил естрадиол 35 µg	1,28 1,19	Нема одредени препораки
80 mg OD за 15 дена	* Феназон, 600 mg SD	1,03	Нема одредени препораки
10 mg, SD	Типранавир 500 mg BID/ритонавир 200 mg BID, 7 дена	1,08	Нема посебни препораки
10 mg, OD за 4 дена	Фосампренавир 1400 mg BID, 14 дена	0,73	Нема посебни препораки
10 mg OD за 4 дена	Фосампренавир 700 mg BID/ритонавир 100 mg BID, 14 дена	0,99	Нема посебни препораки

& Претставува сооднос на третмани (коадминистрација на лек со аторвастатин наспроти монотерапија со аторвастатин).* Истовремената употреба на повеќе дози на аторвастатин и феназон, покажале многу мали или никакви ефекти на клиренсот на феназон.

Зголемено е индицирано како "↑", намалено "↓"
OD = еднаш на ден; SD = единечна доза ; BID = два пати дневно.

Педијатриска популација

Студиите за интеракција помеѓу два лека се спроведени само кај возрасни лица. Степенот на интеракции кај детската популација е непознат. Горенаведените интеракции за возрасни како и предупредувањата во дел 4.4 треба да се земат во предвид и за детската популација.

4.6 Употреба за време на бременот и лактација

Жени со потенцијал да забременат

Жените кај кои постои веројатност да забременат треба да употребуваат соодветни контрацептивни мерки за време на терапијата (погледнете во 4.3).

Бременост

Контраиндицирана е употребата на Аторис за време на бременоста (погледнете во 4.3). Не е утврдена безбедноста кај бремени жени. Не се спроведени контролирани клинички испитувања со аторвастатин кај бремени жени. Беа добиени ретки извештаи за конгенитални аномалии по интраутерино изложување на HMG-CoA редуктаза инхибиторите. Студиите на животни покажаа токсичност за репродукцијата (погледнете во 5.3).

Терапијата со аторвастатин кај мајката може да го намали феталното ниво на мевалонат кој е прекурсор на биосинтезата на холестерол. Атеросклерозата е хроничен процес и прекинот на терапијата со лековите за намалување на липиди би требало да има мало влијание врз долготрајниот ризик поврзан со примарната хиперхолестеролемија.

Заради тоа, Аторис не треба да се употребува кај бремени жени, кај жени кои се обидуваат да забременат или кај оние кои се сомневаат дека се бремени. Терапијата со Аторис треба да се прекине за време на бременоста или се додека не се потврди дека жената не е бремена (погледнете во 4.3).

Доење

Не е познато дали аторвастатин или неговите метаболити се излачуваат во мајчиното млеко. Кај стаорци, концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити во плазмата се слични со оние во млекото (погледнете во 5.3). Поради потенцијалот за појава на сериозни несакани дејства, жените кои земаат Аторис не треба да дојат (погледнете во 4.3). Контраиндицирана е употребата на аторвастатин за време на доењето (погледнете во 4.3).

Плодност
При студиите на животни, беше утврдено дека аторвастатин нема влијание врз плодноста кај мажјаците или женките (погледнете во 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

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

4.8 Несакани дејства

Во базата на податоци за плацебо-контролираното клиничко испитување на аторвастатин во која се вклучени 16.066 (8.755 третирани со аторвастатин наспроти 7.311 плацебо третирани) пациенти третирани во период од 53 недели, 5,2% од пациентите на аторвастатин ја прекинаа терапијата поради несакани дејства во споредба со 4.0% од пациентите на плацебо.

Врз основа на податоците од клиничките студии и големото пост-маркетиншко искуство, во следната табела е наведен безбедносниот профил на аторвастатин.

Честотата на несакани дејства е рангирана во согласност со следните критериуми: чести (≥ 1/100, < 1/10); помалку чести (≥ 1/1.000, < 1/100); ретки (≥ 1/10.000, < 1/1.000); многу ретки (< 1/10.000).

Инфекции:
Чести: назофарингитис.

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем
Ретки: тромбоцитопенија.

Нарушувања на имунолошкиот систем
Чести: алергиска реакција.
Многу ретки: анафилаксија.

Нарушувања на метаболизмот и исхраната
Чести: хипергликемија.
Помалку чести: хипогликемија, слабеење, анорексија.

Психијатриски нарушувања
Помалку чести: кошмари, инсомнија.

Нарушувања на нервниот систем
Чести: главоболка.
Помалку чести: зашеметеност, парестезија, хипоестезија, дисгеузија, амнезија.
Ретки: периферна неуропатија.
Непозати: мијастенија гравис.

Нарушувања на видот
Помалку чести: заматен вид.
Ретки: нарушен вид.
Непознати: мијастенија на очите.

Нарушување на ушите и на ушниот лавиринт
Помалку чести: тинитус
Многу ретки: губење на слухот.

Васкуларни нарушувања
Ретки: васкулитис.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања
Чести: фаринголарингеална болка, епистакса.

Гастроинтестинални нарушувања
Чести: констипација, флатуленција, диспепсија, гадење, дијареа.
Помалку чести: повраќање, болки во стомакот (горен и долен дел), еруктација, панкреатитис.

Хепатобилијарни нарушувања
Помалку чести: хепатитис.
Ретки: холестазија.
Многу ретки: хепатална слабост.

Нарушување на кожата и поткожното ткиво
Помалку чести: уртикарија, црвенило на кожата, пруритус, алопеција.
Ретки: ангионевротски едем, булозен дерматитис (вклучувајќи еритема мултиформе, Stevens-Johnson синдром и токсична епидермална некролиза) , лихеноидна реакција од лекот.

Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и на сврзното ткиво
Чести: мијалгија, артралгија, болки во ектремитетите, грчење на мускулите, отоци на зглобовите, болка во грбот.
Помалку чести: болка во вратот, мускулен замор.
Ретки: миопатија, миозитис, рабдомиолиза, руптура на мускулите, тендонопатија, понекогаш искомплицирана со руптура.
Многу ретки: синдром сличен на лупус.
Непознати: некротизирачка миопатија која е имуно посредувана (погледнете во точка 4.4).

Нарушување на репродуктивниот систем и градите
Многу ретки: гинекомастија.

Општи нарушувања
Помалку чести: малаксаност, астенија, болки во градите, периферен едем, замор, пирексија.

Испитувања
Чести: абнормални вредности на тестовите за испитување на функцијата на црниот дроб, покачено ниво на креатин киназа во крвта.
Помалку чести: присуство на бели крвни клетки во урината.
Како што е случај и со другите HMG-CoA редуктаза инхибитори, кај пациентите кои земаат аторвастатин беше забележано покачување на серумските трансаминази. Овие промени вообичаено се слаби, минливи и нема потреба за прекин на терапијата. Клинички значајни (> 3 пати од горната нормална граница) покачувања на серумските трансаминази се појавија кај 0,8% од пациентите на аторвастатин. Овие покачувања беа дозно-зависни и реверзибилни кај сите пациенти.

При клиничките испитувања, покачено ниво на креатин киназа (CK) во серумот поголемо од 3 пати од горната нормална граница се појави кај 2,5% од пациентите на аторвастатин, слично како и другите HMG-CoA редуктаза инхибитори. Вредности над 10 пати поголеми од горниот

нормален опсег се појавија кај 0,4% од пациентите третирани со аторвастатин (погледнете во 4.4).

Педијатриска популација

Педијатриски пациенти на возраст од 10 до 17 години, лекувани со аторвастатин имаа профил на несакани дејства генерално сличен со пациентите третирани со плацебо, при што најчесто несакано дејство забележано во двете групи, без оглед на проценката на причината било појава на инфекции. Не беа забележани клинички значајни дејства врз растот и секуалното созревање во една 3 годишна студија која се базира врз вкупното созревање и развој, оценета по Tannner скала, и мерења на висината и тежината. Безбедносниот профил и профилот на толерантност кај педијатриски пациенти беа слични со познатиот безбедносен профил на аторвастатин кај возрасни пациенти.

Базата за клиничка безбедност вклучува податоци за безбедност за 520 педијатриски пациенти кои примија аторвастатин, од кои 7 пациенти беа помали од 6 години, 121 пациент беа на возраст во опсег од 6 до 9 години, и 392 пациенти беа на возраст во опсег од 10 до 17 години. Врз база на достапноста на податоците, фреквенцијата, типот и сериозноста на несаканите дејства кај деца се слични со оние кај возрасни.

Следните несакани дејства беа забележани при употреба на некои статини:
- сексуална дисфункција
- депресија
- исклучителни случаи на интерстицијално белодробно заболување, особено при долготрајна терапија (погледнете во 4.4)

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

4.9 Предозирање

Не е достапен посебен третман при предозирање со аторвастатин. Доколку дојде до предозирање, пациентот треба да се третира симптоматски и да се превземат супортивни мерки. Потребно е да се испита функцијата на црниот дроб и да се следи нивото на креатин киназа во серумот. Поради екстензивното врзување на аторвастатин со плазма протеините, не се очекува дека хемодијализата сигнификантно ќе го подобри клиренсот на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: лекови за модифицирање на липидите, HMG-CoA-редуктаза инхибитори, ATC код: C10AA05

Механизам на дејство
Аторвастатин е селективен, компетитивен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, ензим кој го контролира целокупниот тек на активноста и кој е одговорен за претворање на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А до мевалонат, прекурсор на стероли, вклучувајќи го и холестерол.

Триглицеридите и холестеролот во црниот дроб се инкорпорирани во липопротеини со многу ниска густина (VLDL) и се ослободуваат во плазмата за дистрибуирање до периферните ткива. Липопротеините со ниска густина (LDL) се формираат од VLDL и се катаболизираат примарно преку рецепторот со висок афинитет до LDL (LDL рецептор).

<u>Фармакодинамиски дејства</u>

Аторвастатинот ги намалува концентрациите на холестерол во плазмата и на липопротеини во серумот преку инхибирање на HMG-CoA редуктазата и последователно на тоа биосинтезата на холестеролот во црниот дроб и го зголемува бројот на хепатални LDL рецептори на клеточната површина за подобро превземање и катаболизам на LDL.

Аторвастатин го намалува создавањето на LDL и бројот на LDL честички. Аторвастатинот предизвикува силно и продолжено зголемување на активноста на LDL рецепторот и корисна промена во квалитетот на циркулирачките LDL честички. Аторвастатинот е ефикасен во намалување на LDL-C кај пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, популација која вообичаено не одговара на лековите за намалување на липиди.

Беше утврдено дека аторвастатин ги намалува концентрациите на вкупен-C (30% – 46%), на LDL-C (41% – 61%), аполипопротеин B (34% – 50%) и триглицериди (14% – 33%) истовремено предизвикувајќи варијабилни зголемувања на HDL-C и аполипопротеин A1 во студијата за дозен одговор. Овие резултати се конзистентни кај пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, нефамилијарни форми на хиперхолестеролемија и мешана хипер-липидемија, вклучувајќи и пациенти со инсулински независен дијабетес.

Беше докажано дека редукциите на вкупен-C, LDL-C, и аполипопротеин B го намалуваат ризикот за појава на кардиоваскуларни настани и кардиоваскуларен морталитет.

<u>Клиничка ефикасност и безбедност</u>

<u>Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролаемија</u>
При една мултицентрична, 8 неделна, отворена експериментална студија со дополнителна продолжена фаза од варијабилна должина, беа вклучени 335 пациенти од кои 89 беа идентификувани како пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија. Од овие 89 пациенти, просечното процентуално намалување на LDL-C беше околу 20%. Аторвастатин беше администриран во доза до 80 mg/дневно.

<u>Атеросклероза</u>
При Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering (REVERSAL) студијата, ефектот на интензивното намалување на липиди со аторвастатин 80 mg и стандардниот степен на намалување на липиди со правастатин 40 mg врз коронарната атеросклероза беше испитан со интраваскуларен ултразвук (IVUS), за време на ангиографија кај пациенти со коронарно срцево заболување. Во оваа рандомизирана, двојно слепа, мултицентрична, контролирана клиничка студија, IVUS беше изведен на почетокот и после 18 месеци кај 502 пациенти. Во групата на аторвастатин (n=253), не беше забележана прогресија на атеросклероза.

Просечната процентуална промена, од базната линија, во вкупниот атерома волумен (примарен критериум на испитување) беше -0,4% (p=0.98) во групата на аторвастатин и +2,7% (p=0,001) во групата на правастатин (n=249). Во споредба со правастатин, ефектите од аторвастатин беа статистички сигнификантни (p=0,02). Ефектот на интензивното намалување на липиди врз кардиоваскуларните мерни точки (на пример потреба за реваскуларизација, нефатален миокарден инфаркт, коронарна смрт) не беа испитувани во оваа студија.

Во групата на аторвастатин, LDL-C беше намален до просечно 2,04 mmol/L ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) од базната линија 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) и во групата на правастатин, LDL-C беше намален до просечно 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) од базната линија 3,89 mmol/l ± 0,7

(150 mg/dl ± 26) (p<0,0001). Исто така, аторвастатин сигнификантно го намали и просечниот TC за 34,1% (правастатин: -18,4%, p<0,0001), просечното ниво на TG за 20% (правастатин: -6,8%, p<0,0009) и аполипопротеин B за 39,1% (правастатин: -22,0%, p<0,0001). Аторвастатин го зголеми просечниот HDL-C за 2,9% (правастатин: +5,6%, p=NS). Се појави 36,4% редукција на CRP во групата на аторвастатин во споредба со 5,2% во групата на правастатин (p<0,0001).

Резултатите од студијата беа постигнати со доза од 80 mg. Според тоа, тие не можат да се однесуваат на пониските јачини.

Безбедноста и толерабилноста во двете тераписки групи беа компарабилни.

Во оваа студија не беше испитуван ефектот на интензивната терапија за намалување на липиди врз големите кардиоваскуларни крајни точки. Според тоа, не е познато клиничкото значење на овие резултати во однос на примарната и секундарната превенција на кардиоваскуларни настани.

Акутен коронарен синдром

Во MIRACL студијата бил евалуиран ефектот на аторвастатин 80 mg кај 3,086 пациенти (аторвастатин n=1,538; плацебо n=1,548) со акутен коронарен синдром (Миокарден инфаркт без Q-бран или нестабилна ангина пекторис). Третманот бил започнат за време на акутната фаза по хоспитализација и траел 16 недели. Третманот со аторвастатин 80 mg/ден го зголемил времето до појава на комбинираните примарни крајни точки, дефинирани како смрт од било која причина: нефатален миокарден инфаркт, реанимиран кардијачен арест или ангина пекторис со потврдена миокардна исхемија која бара хоспитализација; што укажува на намалување на ризикот за 16% (p=0,048). Ова беше главно како резултат на 26% редукција на рехоспитализацијата заради ангина пекторис со знаци на миокардна исхемија (p=0,018). Не била забележана статистичка сигнификантност кај останатите секундарни крајни точки (вкупно: плацебо 22,2%, аторвастатин 22,4%).

Безбедносниот профил на аторвастатин во MIRACL студијата беше конзистентен со она што е опишано во 4.8.

Превенција на кардиоваскуларно заболување

Ефектот на аторвастатин врз фаталните и нефатални коронарни срцеви заболувања беше испитуван при една рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Пациентите беа хипертензивни, на возраст од 40 до 79 години, без претходен миокарден инфаркт или терапија за ангина и со ниво на TC ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Сите пациенти имаа најмалку 3 од претходно дефинираните кардиоваскуларни ризик фактори: машки пол, возраст ≥ 55 години, пушачи, дијабетес, историја на коронарна срцева болсет со роднина од прво колено, TC : HDL-C > 6, периферна васкуларна болест, лево вентрикуларна хипертрофија, претходен цереброваскуларен настан, специфична абнормалност на ЕКГ, протеинурија/албуминурија. Беше утврдено дека не сите вклучени пациенти имаат висок ризик за прв кардиоваскуларен настан.

Пациентите беа третирани со антихипертензивна терапија (амлодипин или атенолол) или аторвастатин 10 mg дневно (n=5,168) или плацебо (n=5,137).

Апсолутен и релативен ефект на аторвастатин за намалување на ризикот:

Настан	Релативно намалување на ризикот (%)	Бр. на настани (Аторвастатин vs. Плацебо)	Апсолутно намалување на ризикот¹ (%)	p-вредност

Фатална КСБ плус нефатален МИ	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Сите кардиоваскуларни настани и реваскуларизациски процедури	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Сите коронарни настани	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

[1] Според разликите кај стапките на болестите, кои се случиле во медијана, проследено низ 3,3 години.
КСБ = коронарна срцева болест; МИ = миокарден инфаркт.

Вкупниот морталитет и кардиоваскуларниот морталитет не биле значително намалени (185 наспроти 212 случаи, p=0,17, и 74 наспроти 82 случаи, p=0,51). Во анализата на подгрупа по полови (81% мажи, 19% жени), беа забележани корисни ефекти на аторвастатин кај мажите, но не можеа да се воспостават кај жените веројатно поради ниската стапка на настани кај женската подгрупа. Вкупниот и кардиоваскуларен морталитет биле бројно поголеми кај жените пациенти (38 наспроти 30 и 17 наспроти 12), но ова не било статистички сигнификантно. Беше забележана значајна интеракција со антихипертензивната терапија поставена на почетокот. Примарните крајни точки (фатална КСБ плус нефатален МИ) беа сигнификантно намалени од страна на аторвастатин кај пациентите кои биле 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).

Ефектот на аторвастатин врз фатално и нефатално кардиоваскуларни заболување беше исто така следен во рандомизирана, двојно слепа, мултицентрична, плацебо-контролирана студија Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) кај пациенти со тип 2 дијабетес, на возраст од 40-75 години, без претходна историја на кардиоваскуларно заболување, и со вредности на LDL-холестерол ≤4,14 mmol/l (160 mg/dl) и TG ≤6,78 mmol/l (600 mg/dl). Сите пациенти имале најмалку еден од следните ризик фактори: хипертензија, пушачи, ретинопатија, микроалбуминурија или макроалбуминурија.

Пациентите биле лекувани или со аторвастатин 10 mg на ден (n=1,428) или плацебо (n=1,410) во просечно времетраење од 3,9 години.

Апсолутен и релативен ефект на аторвастатин за намалување на ризикот

Настан	Релативно намалување на ризикот (%)	Бр. на настани (Аторвастатин vs. Плацебо)	Абсолутно намалување на ризикот[1] (%)	p-вредност
Големи кардиоваскуларни настани (фатален и нефатален АМИ, тивок МИ, акутна КСБ, смрт, нестабилна ангина, CABG, PTCA, реваскуларизација, мозочен удар)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
МИ (фатален и нефатален АМИ, тивок МИ),	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Мозочни удари (фатален и нефатален)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

[1] Според разликите кај стапките на болестите, кои се случиле во медијана, проследено низ 3,9 години.
АМИ = акутен миокарден инфаркт; CABG = коронарен артеријален бајпас графтинг; КСБ = коронарна срцева болест; МИ = миокарден инфаркт; PTCA = перкутна транслуминална коронарна ангиопластика.

Не беа пронајдени докази за постоење на разлики во ефикасноста на терапијата во зависност од полот, возраста или нивото на LDL-C на базната линија. Беше забележан позитивен тренд во однос на стапката на морталитет (82 смртни случаи во плацебо групата наспроти 61 смртен случај во групата на аторвастатин p=0,0592).

Рекурентен мозочен удар

При Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) студијата, ефектот на аторвастатин 80 mg или плацебо врз мозочниот удар беше испитуван кај 4731 пациенти кои имале мозочен удар или транзиторна исхемична атака (TIA) во претходните 6 месеци и без историја на коронарно срцево заболување (CHD). 60% од пациентите беа машки, на возраст од 21 до 92 години (просечна старост 63 години) и имаа просечна почетна вредност на LDL од 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Просечната вредност за LDL-C беше 73 mg/dL (1,9 mmol/L) за време на терапијата со аторвастатин и 129 mg/dL (3,3 mmol/L) за време на третманот со плацебо. Пациентите беа следени во просечен период од 4.9 години.

Аторвастатин 80 mg го намали ризикот за примарната мерна точка на фатален или нефатален мозочен удар за 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; p=0,05 or 0,84; 95% CI, 0,71–0,99; p=0,03 по прилагодување на факторите на базната линија) во споредба со плацебо. Вкупниот морталитет беше 9,1% (216/2365) за аторвастатин наспроти 8,9% (211/2366) за плацебо.

При една post-hoc анализа, аторвастатин 80 mg ја намали инциденцата за исхемичен мозочен удар (218/2.365, 9,2% наспроти 274/2.366, 11,6%, p=0,01) и ја зголеми инциденцата за хеморагичен мозочен удар (55/2.365, 2,3% наспроти 33/2.366, 1,4%, p=0,02).

- Ризикот за хеморагичен удар беше зголемен кај пациентите од студијата кои претходно имале хеморагичен удар (7/45 за аторвастатин наспроти 2/48 за плацебо; HR 4,06; 95% CI, 0,84–19,57) и ризикот за исхемичен мозочен удар беше сличен помеѓу групите (3/45 за аторвастатин наспроти 2/48 за плацебо; HR 1,64; 95% CI, 0,27–9,82).

- Ризикот за хеморагичен удар беше зголемен кај пациентите од студијата кои имаа претходен лакунарен инфаркт (20/708 за аторвастатин наспроти 4/701 за плацебо; HR 4,99; 95% CI, 1,71–14,61), но ризикот за исхемичен мозочен удар беше намален кај овие пациенти (79/708 за атровастатин наспроти 102/701 за плацебо; HR 0,76; 95% CI, 0,57–1,02). Веројатно е дека вкупниот ризик за мозочен удар е зголемен кај пациентите со претходен лакунарен инфаркт кои се на терапија со аторвастаин 80 mg/дневно.

Вкупната смртност беше 15,6% (7/45) за аторвастатин наспроти 10,4% (5/48) во подгрупата на пациенти со претходен хеморагичен удар. Вкупниот морталитет беше 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 помеѓу 6-17 години

Една 8-неделна, отворена студија за проценка на фармакокинетиката, фармакодинамиката, безбедноста и толерабилноста на аторвастатин, беше спроведена кај деца и адолесценти со генетски потврдена хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија и вредности на LDL-C ≥ 4 mmol/L од базната линија. Беа вклучени вкупно 39 деца и адолесценти на возраст од 6 до 17 години. Cohort A групата вклучи 15 деца на возраст од 6 до12 години и Tanner стадиум 1. Cohort B групата вклучи 24 деца на возраст од 10 до 17 години и Tanner стадиум ≥ 2.

Иницијалната доза на аторвастатин беше 5 mg дневно таблети за џвакање во Cohort A и 10 mg дневно од формулацијата на таблети во Cohort B. Беше дозволено дозата на аторвастатин да се

удвои ако лицето не ги постигне целните вредности на LDL-C од < 3,35 mmol/L при 4-тата недела и ако аторвастатинот добро се поднесува.

Просечните вредности за LDL-C, TC, VLDL-C и Apo B се намалија во 2-рата недела кај сите субјекти. Кај оние субјекти кај кои дозата беше удвоена, беа забележани натамошни намалувања порано од 2 недели, на првата проверка од зголемувањето на дозата. Просечните процентуални намалувања на липидните параметри беа слични во двете cohort групи, независно од тоа дали субјектите останале на иницијалната доза или нивната иницијална доза била удвоена. Во 8-мата недела, во просек процентуалната промена од базната линија на LDL-C и TC изнесуваше околу 40% и 30%, соодветно, во опсегот на изложувања.

Во друга отворена, не-рандомизирана студија , 271 машки и женски деца со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на возраст од 6 до 15 години беа запишани и третирани со аторвастатин во период од 3 години. Вклучувањето во студијата бараше потврдени HeFH и базна линија LDL-C ниво ≥ 4 mmol/L (приближно 152 mg/dL). Студијата вклучи 139 деца во Tanner 1 развојна фаза (во просек движејќи се од 6-10 годишна возраст). Дозирањето на аторвастатин (еднаш дневно) беше иницирано со 5 mg (таблета за џвакање) кај деца кои се помали од 10 години. Деца кои се на 10 годишна возраст и повеќе терапијата беше започната со 10 mg аторвастатин (еднаш дневно). Сите деца можат да се титрираат до 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 беше 19,6 mg и средната доза според тежината кај деца на возраст од 10 години и повеќе беше 23,9 mg.

Средната (+/- SD) базна линија за LDL-C вредност беше 6,12 (1,26) mmol/L што е приближно 233 (48) mg/dL. Погледнете во табела 3 подоле за финалните резултати.

Податоците беа конзистентни, без никакво дејство на лекот на било кој од параметрите за раст и развој (на пр., висина, тежина, Индекс на телесна тежина,Tanner скала, Проценка на истражувачот за вкупното созревање и развој кај педијатриска популација и адолесценти со HeFH кои се на терапија со аторвастатин во период од 3 годишната студија. Не постои дејство на лекот кое е проценето кај испитаникот во однос на висина, тежина, BMI по возраст или пол при визита.

ТАБЕЛА 3 Ефект во намалување на мастите на Аторвастатин 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 висока густина; TG = триглицериди; Apo B = аполипопротеин ; "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 беше 207; "**"= Базна линија N за овој параметар беше 270; "***" = Месец 36/ET N за овој параметар беше 243; "#"=g/L за Apo B.

<u>Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија кај педијатриски пациенти на возраст од 10-17 години</u>

При една двојно-слепа, плацебо-контролирана студија проследена со отворена фаза, 187 момчиња и девојчиња во период на менструација, на возраст од 10–17 години (просечна старост 14.1 години) со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (FH) или тешка

хиперхолестеролемија биле рандомизирани на аторвастатин (n=140) или плацебо (n=47) 26 недели, а потоа сите примале аторвастатин 26 недели. Дозата на аторвастатин (еднаш дневно) била 10 mg во првите 4 недели и била зголемена до 20 mg доколку нивото на LDL-C било > 3.36 mmol/l. Аторвастатин сигнификантно ги намали плазма нивоата на вкупниот-C, LDL-C, триглицериди и аполипопротеин B за време на 26-неделната двојно слепа фаза. Беше постигната просечна вредност на LDL-C од 3,38 mmol/l (во опсег: 1,81 – 6,26 mmol/l) во групата на аторвастатин во споредба со 5,91 mmol/l (во опсег: 3,93 – 9,96 mmol/l) во плацебо групата за време на 26-неделната двојно слепа фаза.

Дополнителна педијатриска студија со аторвастатин во споредба со колестипол кај пациенти со хиперхолестеролемија на возраст од 10 до 18 години демонстрираше дека аторвастатин (N=25) предизвика сигнификантна редукција на LDL-C на 26-тата недела ($p<0,05$) во споредба со колестипол (N=31).

При една експериментална студија пред добивање на одобрение на лекот за промет кај пациенти со тешка хиперхолестеролемија (вклучувајќи хомозиготна хиперхолестеролемија) биле вклучени 46 педијатриски пациенти третирани со аторвастатин чија доза била титрирана во согласност со одговорот (некои субјекти примаа 80 mg аторвастатин дневно). Студијата траела 3 години: LDL-холестеролот бил намален за 36%.

Не е утврдена долготрајната ефикасност на терапијата со аторвастатин во детството за намалување на морбидитетот и морталитетот во возрасниот период.

Европската агенција за лекови се откажа од обврската да ги достави резултатите од студиите со аторвастатин кај деца на возраст од 0 до 6 години во третманот на хетерозиготна хиперхолестеролемија и кај деца на возраст од 0 до 18 години во третманот на хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, комбинирана (мешана) хиперхолестеролемија, примарна хиперхолестеролемија и превенција на кардиоваскуларни настани (погледнете во 4.2 за информации за педијатриската употреба).

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Аторвастатин брзо се апсорбира по перорална употреба и максималната концентрација во плазмата (C_{max}) се постигнува за 1 до 2 часа. Степенот на апсорпција се зголемува пропорционално со дозата на аторвастатин. По перорална администрација, аторвастатин филм-обложените таблети се 95% до 99% биорасположиви во споредба со пероралниот раствор. Апсолутната биорасположливост на аторвастатин изнесува околу 12% и системската достапност на HMG-CoA редуктаза инхибиторната активност е околу 30%. Ниската системска достапност се должи на пре-системскиот клиренс во гастроинтестиналната мукоза и/или хепаталниот метаболизам на прв преод (first-pass метаболизам).

Дистрибуција

Просечниот волумен на дистрибуција на аторвастатин изнесува околу 381 l. Аторвастатин е ≥ 98% врзан за плазма протеините.

Биотрансформација

Аторвастатин се метаболизира преку цитохром P450 3A4 до орто- и пара- хидроксилирани деривати и различни продукти на бета-оксидација. Покрај другите патишта, овие производи понатамошно се метаболизираат преку глукуронидација. *In vitro*, инхибицијата на HMG-CoA редуктазата од орто- и пара-хидроксилираните метаболити е еквивалентна со онаа на аторвастатин. Околу 70% од циркулаторната инхибиторна активност на HMG-CoA се должи на активните метаболити.

Екскреција

Аторвастатин се елиминира примарно преку жолчката по хепатален и/или екстрахепатален метаболизам. Сепак, се смета дека аторвастатин не подлегнува на значајна ентерохепатална рециркулација. Просечниот плазма полу-живот на елиминација на аторвастатин кај луѓето изнесува околу 14 часа. Полу-животот на инхибиторната активност на HMG-CoA редуктазата е околу 20-30 часа поради придонесот на активните метаболити.

Аторвастатин е супстрат на хепаталните транспортери, органски анјонски-транспортни полипептиди 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) транспортери. Метаболитите на аторвастатин се супстрати на OATP1B1. Аторвастатин е исто така идентификуван како супстрат на ефлуксните транспортери P-гликопротеин (P-gp) резистентниот протеин на карцином на дојка (BCRP), што може да ја лимитира интестиналната апсорпција и билијарниот клиренс на аторвастатин.

Посебни популации

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

Педијатриски: При една отворена, 8 неделна студија, Tanner Stage 1 (N=15) и Tanner Stage ≥ 2 (N=24), педијатриските пациенти (на возраст од 6–17 години) со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија и појдовна вредност на LDL-C ≥ 4 mmol/L беа третирани со 5 или 10 mg таблети за цвакање или 10 или 20 mg филм-обложени таблети на аторвастатин еднаш дневно, соодветно. Телесната тежина беше единствениот значаен предикторен варијабилен фактор кај фармакокинетскиот модел на аторвастатин. Евидентниот перорален клиренс на аторвастатин кај педијатриски лица е сличен со возрасните кога ќе се рангира алометрично според телесната тежина. Постојани намалувања на LDL-C и TC беа забележани во опсегот на изложувања на аторвастатин и о-хидрокси аторвастатин.

Пол: Концентрациите на аторвастатин и на неговите активни метаболити кај жени се разликуваат од оние кај мажи (жени: околу 20% повисоки за C_{max} и околу 10% пониски за AUC). Овие разлики немаа клиничка значајност што резултираше со непостоење на клинички сигнификантни разлики во ефектите врз липидите помеѓу мажи и жени.

Ренална инсуфуциенција: Ренални заболувања немаат влијание врз плазма концентрациите или ефектите врз липидите на аторвастатин и неговите активни метаболити.

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

SLCO1B1 полиморфизам: Хепаталното превземање на сите HMG-CoA редуктаза инхибитори, вклучувајќи го и аторвастатин, го вклучува OATP1B1 транспортерот. Кај пациенти со SLCO1B1 полиморфизам постои ризик за зголемена изложеност на аторвастатин што може да доведе до зголемен ризик за рабдомиолиза (погледнете во 4.4). Полиморфизмот во генетскиот код OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) е асоциран со 2.4 пати повисока изложеност на аторвастатин (AUC) отколку кај индивидуите без оваа варијанта на генотип (c.521TT). Исто така, кај овие пациенти е можно генетски нарушено хепатално превземање на аторвастатин. Не се познати можните последици за ефикасноста.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Атровастатин имаше негативни резултати за постоење на мутаген или кластоген потенцијал во батерија од 4 *in vitro* тестови и 1 *in vivo* анализа. Беше утврдено дека аторвастатин нема карциногено дејство кај стаорци, но високите дози кај глувци (што резултираа со 6 до 11 пати

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА · SHKO · СКОПЈЕ

повеќе од AUC_{0-24h} кое се постигнува кај луѓето при највисоката препорачана доза) покажаа хепатоцелуларни аденоми кај мажјаците и хепатоцелуларни карциноми кај женките.

Постојат докази од експериметалните студии на животни дека инхибиторите на HMG-CoA редуктаза можат да имаат влијание врз развојот на ембрионите или фетусите. Кај стаорци, зајци и кучиња, аторвастатин немаше ефект врз плодноста и немаше тератогено дејство, но сепак при токсични дози за мајката беше забележана фетална токсичност кај стаорци и зајци. Развојот на младенчето од стаорецот беше одложен и беше намалено постнаталното преживување за време на изложеноста на женките на високи дози на аторвастатин. Кај стаорци, постои доказ за премин низ плацентата. Кај стаорци, плазма концентрациите на аторвастатин се слични со оние во млекото. Не е познато дали аторвастатин или неговите метаболите се излачуваат во млекото кај луѓето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Јадро на таблетата:
натриум хидроксид (E466) за подесување на pH
хидроскипропилцелулоза (E463)
лактоза монохидрат
микрокристална целулоза (E460)
кроскармелоза натриум (E468)
тип А кросповидон
полисорбат 80 (E433)
магнезиум стеарат (E572)

Филм-обвивка на таблетата:
поливинил алкохол
титаниом диоксид (E171)
макрогол 3000
талк (E553b)

6.2 Инкомпатабилности

Не се применливи.

6.3 Рок на употреба

2 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.
За овој лек не се потребни посебни услови на чување во однос на температурата.

6.5 Пакување

Блистер (Алуминиумска фолија, OPA/Al/PVC фолија): 30 филм-обложени таблети (3 блистери по 10 таблети) во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Било кој неупотребен производ или отпад треба да се отстрани во согласност со локалните закони.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ
Филм-обложени таблети 30 mg: 11-9690/4
Филм-обложени таблети 60 mg: 11-9691/2
Филм-обложени таблети 80 mg: 11-9692/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

31.12.2011/28.09.2017

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

04.2025

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP • СКОПЈЕ