

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJA E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Atoris® 10 mg film tableta të mbështjellura
Atoris® 20 mg film tableta të mbështjellura
Atoris® 40 mg film tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

Atoris 10 mg film tableta të mbështjellura

1 film tabletë e mbështjellur përmban 10 mg atorvastatin në formë të 10,36 mg atorvastatin kalciumit.

Atoris 20 mg film tableta të mbështjellura

1 film tabletë e mbështjellur përmban 20 mg atorvastatin në formë të 20,72 mg atorvastatin kalciumit.

Atoris 40 mg film tableta të mbështjellura

1 film tabletë e mbështjellur përmban 40 mg atorvastatin në formë të 41,44 mg atorvastatin kalciumit.

Eksipient me efekt të njohur: monohidrat laktoze

	10 mg tabletat	20 mg tabletat	40 mg tabletat
laktoza	54,05 mg	108,10 mg	216,20 mg

Për një listë të të gjithë eksipientëve, shiqoni seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACUETIKE

Film tableta të mbështjellura.

10 mg, 20 mg, 40 mg tabletat janë me ngjyrë të bardhë, të rrumbullakta, lehtë bikonvekse.

4. VEÇORITË KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Hiperkolesterolemia

Atoris indikohet si një zëvendësues për dietë për uljen e kolesterolit të përgjithshëm të ngritur (total C), LDL kolesteroli LDL (LDL-C), apolipoproteinave B, dhe triglicerideve të rriturit, adoleshentët dhe fëmijët e moshës 10 vjeç ose më të vjetër me hiperkolesterolemi primare, duke përfshirë hiperkolesteroleminë familjare (variant heterozigor) ose të kombinuara (përziera) hiperlipidemia (korrespondon me llojet IIa dhe IIb të klasifikimit Fredrickson) kur përgjigjja ndaj dietës dhe masave të tjera jofarmakologjike është e pamjaftueshme.

Atoris gjithashtu indikohet edhe për uljen kolesterolit të përgjithshëm total-C dhe LDL-kolesterol të rriturit me hiperkolesterolemi familjare homozigote si një zëvendësues për trajtime të tjera për ulje të lipideve (p.sh. LDL afereza) ose në qoftë se trajtime të tilla nuk janë në dispozicion.

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Parandalimi i sëmundjeve kardiovaskulare

Parandalimi i ngjarjeve kardiovaskulare te pacientët e rritur që vlerësohet të kenë një rrezik të lartë për ngjarje të parë kardiovaskulare (shih seksionin 5.1), si një zëvendësues për korrigjimin e faktorëve të tjerë të rrezikut.

4.2 Mënyra dhe metoda e administrimit

Dozimi

Pacienti duhet të vendoset në një dietë standarde të uljes së kolesterolit para marrjes së barit Atoris dhe duhet të vazhdojë në këtë dietë gjatë trajtimit me Atoris.

Doza duhet të jetë individual sipas niveleve bazë të LDL-kolesterolit, qëllimit të terapisë, si dhe reagimit të pacientit.

Doza e rekomanduar fillestare është 10 mg një herë në ditë. Rregullim i dozës duhet të bëhet në intervale prej 4 javëve ose më shumë. Doza maksimale është 80 mg një herë në ditë.

Hiperkolesterolemia primare dhe hiperlipidemia e kombinuar (përzier)

Shumica e pacientëve janë të kontrolluara me Atoris 10 mg një herë në ditë. Një përgjigje terapeutike është e dukshme brenda 2 javësh, dhe përgjigja maksimale terapeutike zakonisht arrihet brenda 4 javësh. Përgjigja terapeutike ruhet gjatëtrajtimit afatgjatë.

Hiperkolesterolemia familiare heterozigote

Trajtimi duhet të fillojë me Atoris 10 mg në ditë. Doza duhet të jetë individuale dhe ndryshon në çdo 4 javë për 40 mg në ditë. Pas kësaj, ose doza mund të rritet në një maksimum prej 80 mg në ditë ose dozës prej 40 mg atorvastatin një herë në ditë mund ti shtohet një veçues i acideve biliare.

Hiperkolesterolemia familjare homozigote

Në dispozicion janë vetëm të dhëna të kufizuara (shih seksionin 5.1).

Doza e atorvastatinës te pacientët me hiperkolesterolemi familjare homozigote është nga 10 deri në 80 mg në ditë (shih seksionin 5.1). te këta pacientë atorvastatina duhet të përdoret si shtesë për trajtime të tjera për ulje të lipideve (p.sh. LDL afereza) ose nëse trajtime të tilla nuk janë në dispozicion.

Parandalimi i sëmundjeve kardiovaskulare

Në studimet klinike të parandalimi primar doza ishte 10 mg/ditë. Doza më të larta mund të jenë të nevojshme për të arritur nivelet e LDL-kolesterolit sipas udhëzimeve aktuale.

Dëmtimi renal

Nuk është i nevojshëm rregullimi i dozës (shih seksionin 4.4).

Dëmtimi hepatic

Atoris duhet të përdoret me kujdes te pacientët me dëmtime hepatiche (shih seksionet 4.4 dhe 5.2). Atoris është i kundërlindikuar te pacientët me sëmundje aktive të mëlçisë (shih seksionin 4.3).

Të moshuarit

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Efikasiteti dhe siguria te pacientët më të vjetër se 70 vjet duke përdorur doza të rekomanduara janë të ngjashme me ato të para në popullatën e përgjithshme.

Popullata pediatrike

Hiperkolesterolemia

Përdorimi pediatrik duhet të kryhet vetëm nga mjekë me përvojë në trajtimin e hiperlipidemisë pediatrike dhe pacientët duhet të ri-vlerësohen në mënyrë të rregullt për të vlerësuar përparimin.

Për pacientë me hiperkolesterolemi heterozigote familjare të moshës prej 10 vjet e më shumë, doza e rekomanduar fillestare e atorvastatin është 10 mg në ditë (shihni seksionin 5.1). Doza mund të rritet në 80 mg në ditë, varësisht nga përgjigja dhe toleranca. Dozat duhet të individualizohen në përputhje me qëllimin e rekomanduar të terapisë. Përshtatshmëritë duhet të bëhen në intervale prej 4 javë ose më tepër. Titrimi i dozës në 80 mg në ditë është i plotësuar me të dhënat e studimit të rriturit dhe të dhënat e kufizuara klinike nga studimet te fëmijët me hiperkolesterolemi heterozigote familjare (shihni seksionet 4.8 dhe 5.1).

Të dhënat për sigurinë dhe efikasitetin janë të disponueshme te fëmijët me hiperkolesterolemi heterozigote familjare prej moshës 6 dhe 10 vjet, kurse janë zbatuar nga studiot e hapura. Atorvastatin nuk është i indikuar për trajtimin e pacientëve më të vegjël se 10 vjet. Të dhënat aktualisht të disponueshme janë përshkruar në seksionet 4.8, 5.1 dhe 5.2, por nuk mund të jepen rekomandime për dozim.

Format dhe fortësi të tjera farmaceutike mund të jenë më të përshtatshme për këtë popullsi.

Aplikimi i njëkohshëm me barnat tjera

Te pacientët të cilët marrin barna antivirale kundër hepatitit C elbasvir/grazoprevir ose letermovir për profilaksën e infeksionit me citomegalovirus njëkohësisht me atorvastatin, doza e atorvastatin nuk duhet të tejkalojë 20 mg/ditë (shihni seksionet 4.4 dhe 4.5).

Përdorimi i atorvastatin nuk rekomandohet te pacientët të cilët marrin letermovir njëkohësisht me ciklosporinë (shihni seksionet 4.4 dhe 4.5).

Metoda e administrimit

Atoris indikohet për administrim oral. Çdo dozë ditore e atorvastatinës merret menjëherë dhe mund të jepet në çdo kohë të ditës me ose pa ushqim.

4.3 Kundërindikimet

Atoris kundërindikohet:

- te pacientët me mbindjeshmëri në substancën aktive ose në ndonjë nga eksipientët e dhënë në seksionin 6.1,
- te pacientët me sëmundje aktive të mëlçisë ose rritje të vazhdueshme të transaminazave në serum që tejkalojnë 3 herë kufirin e sipërm të normales (ULN),
- gjatë shtatzënisë, ushqyerjes me gjí dhe te femrat në moshën për të mbetur shtatzënë që nuk përdorin masa të përshtatshme kontraceptive (shih seksionin 4.6),
- të trajtuar me barna antivirale kundër hepatitit C glecaprevir/pibrentasvir.

4.4 Përkujdesjet gjatë përdorimit

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Dëmtimi i mëlçisë

Para fillimit të trajtimit duhet të kryhen testet e funksionit të mëlçisë dhe periodikisht pas kësaj. Pacientët të cilët paraqiten çfarëdo shenja apo simptoma të lëndimit të mëlçisë duhet të kryejnë teste të funksionit të mëlçisë. Pacientët të cilët paraqiten rritja e nivelit të transaminazave duhet të monitorohen deri sa këto dukuri nuk tërhiqen. Nëse vazhdon rritja e transaminazave që është më e madhe se 3 herë kufiri i sipërm i normales (ULN), rekomandohet një reduktim i dozës ose tërheqja e barit Atoris (shih seksionin 4.8).

Atoris duhet të përdoret me kujdes te pacientët të cilët konsumojnë sasi të konsiderueshme të alkoolit dhe/ose kanë një histori të sëmundjes së mëlçisë.

Parandalimi i sulmit në zemër nga reduktimi agresiv i nivelit të kolesterolit (studimi SPARCL)

Në analizat post-hoc të nëntipeve të sulmit në tru te pacientët pa sëmundje koronare të zemrës (SKZ) të cilët kishin sulm në tru të kohëve të fundit apo sulm kalimtar ishemic (TIA), ka pasur një incidencë më të lartë të sulmit hemorragjik në tru te pacientët të cilët kanë filluar me atorvastatinë 80 mg në krahasim me placebo. Një rritje e rrezikut u vu re veçanërisht te pacientët me që kanë pasur një sulm në tru hemorragjik apo infarkt lakunar në fillim të studimit. Për pacientët me sulm në tru hemorragjik paraprak apo infarkt lakunar, lidhja e rrezikut dhe përfitimeve të atorvastatinës 80 mg është e pasigurt, dhe duhet të konsiderohen me kujdes rreziku i mundshëm sulmit hemorragjik në tru para fillimit të trajtimit (shih seksionin 5.1).

Efektet në muskujt skeletor

Atorvastatina, ashtu si edhe inhibitorët tjerë të HMG-CoA reduktazës, në raste rralla mund të ndikojnë në muskuj skeletor dhe të shkaktojnë mialgji, miozitis dhe miopati, të cilat mund të avancohen deri në rabdomiolizë, gjendje të cilat potencialisht mund të jenë kërcënuese për jetën të karakterizuar nga mioglobinemia (rritje dukshëm e nivelit të kreatinë kinazës (CK) (> 10 herë ULN)) dhe mioglobinuria, të cilat mund të çojnë në dështim të veshkave.

Në disa raste, statinat janë raportuar se shkaktojnë de novo ose përkeqësojnë myasthenia gravis para-ekzistuese ose miasteni okulare (shih seksionin 4.8). Atoris duhet të ndërpritet në rast të përkeqësimit të simptomave. Janë raportuar përsëritje kur e njëjta ose një statinë tjetër është (ri-administruar).

Para trajtimit

Atorvastatina duhet të jetë e përshkruar me kujdes te pacientët me faktorë predispozues për rabdomiolizë. Niveli CK duhet të matet para fillimit të trajtimit në situatat e mëposhtme:

- dëmtim i veshkave
- hipotiroidizëm
- anamnezë personale ose familjare të trashëguar të çrregullimeve muskulare
- anamnezë të mëparshme të toksicitetit muskular me statina apo fibrata
- anamnezë të mëparshme të sëmundjeve të mëlçisë dhe/ose ku sasi të konsiderueshme të alkoolit që janë konsumuar
- te pacientët e moshuar (të moshës > 70 vjet), nevoja e matjes të tillë duhet të konsiderohet në bazë të pranisë së faktorëve të tjerë predispozues për rabdomiolizë
- situatat ku mund të ndodhë rritje të nivele në plazmë, siç janë ndërveprimet (shih seksionin 4.5) dhe popullsive të veçanta, duke përfshirë nëngrupet gjenetike (shih seksionin 5.2).

Në situata të tilla, rreziku i trajtimit duhet të konsiderohet në lidhje me përfitimin e mundshëm, dhe monitorimi klinik është i rekomanduar.

Nëse nivelet CK janë ngritur në mënyrë të konsiderueshme (> 5 herë ULN), trajtimi nuk duhet të fillohet.

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Matja e kreatinë kinazës

Kreatinë kinaza (CK) nuk duhet të matet pas një ngarkese fizike ose në prani të ndonjë shkakut relevant të rritjes së CK si kjo e bën interpretim vlera e vështirë. Nëse nivelet CK janë ngritur në mënyrë të konsiderueshme në vijën bazë (> 5 herë ULN), ata duhet të ri-maten brenda 5 deri 7 ditë për të konfirmuar rezultatet.

Gjatë kohës së trajtimit

- Pacientëve duhet t'u kërkohej që të raportojnë menjëherë dhimbje të muskujve, dhimbje barku, apo dobësi, sidomos nëse shoqërohet me ndjenjë të dobësisë ose me temperaturë të lartë.
- Nëse simptoma të tilla ndodhin derisa pacienti është duke marrë trajtim me atorvastatin, nivelet e CK duhet të maten. Nëse këto nivele janë ngritur në mënyrë të konsiderueshme (> 5 herë ULN), trajtimi duhet të ndërprehet.
- Nëse simptomat muskulare janë të rënda dhe shkaktojnë parehati të përditshme, edhe në qoftë se nivelet CK janë ngritur në $\leq 5 \times$ ULN, duhet të merret parasysh ndërprerja e trajtimit.
- Nëse simptomat tërhiqen dhe nivelet e CK kthehen në vlera normale, atëherë mund të konsiderohet përsëri trajtimi me atorvastatin ose futja e një statine alternative në dozë më të ulët dhe me monitorim të kujdesshëm.
- Atorvastatina duhet të ndërpritet nëse ndodh një rritje klinike domethënëse e niveleve CK ($> 10 \times$ ULN), ose në qoftë se rabdomioliza është diagnostikuar ose dyshohet.

Trajtimi bashkëshoqërues me produkte të tjera medicinale

Rreziku nga rabdomioliza rritet kur atorvastatin aplikohet njëkohësisht me barna të caktuara të cilat mund të rritin koncentrimin në plazmën e atorvastatinit siç janë inhibitorët e fortë CYP3A4 dhe proteinat e transportit (psh ciklosporina, telitromicina, klaritromicina, delavirdina, stiripentoli, ketokonazoli, voriconazoli, itraconazoli, posakonazoli, inhibitorët e letermovirit dhe HIV proteazës, duke përfshirë ritonavirin, lopinavirin, atazanavirin, indinavirin, darunavirin, tipranavirin/ritonavirin, etj. Rreziku nga miopatia gjithashtu mund të rritet te aplikimi i njëkohshëm i gemfibrozilit dhe derivateve tjera të acidit fibrik, barnave antivirale për trajtimin e hepatitit C (HCV) (p.sh. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina ose ezetimibi. Nëse është e mundur, në vend të këtyre barnave duhet të shqyrtohet dhënia e terapisë alternative (pa interaksione).

Ka pasur raporte shumë të rralla të një imuno ndërmjetësimi miopatik nekrotizues (IMNM) gjatë osepas trajtimit me disa statina. IMNM klinikisht karakterizohet nga një dobësi e vazhdueshme proksimale e muskujve dhe ngritje e serum kreatininë kinazës e cila vazhdon pavarësisht ndërprerjes së trajtimit me statina, antitropave pozitivë anti-HMG-CoA reduktazës dhe përmirësimit me agjentë imunosupresiv.

Në rastet kur bashkë-administrimi i këtyre produkteve medicinale me atorvastatin është i nevojshëm, përfitimi dhe rreziku i trajtimit duhet të konsiderohet me kujdes. Kur pacientët marrin në të njëjtën kohë edhe produktet medicinale që rrisin përqendrimin e atorvastatinës në plazmë, doza më e ulët maksimale e atorvastatinës është e rekomanduar. Përveç kësaj, në rastin e inhibitorëve të fuqishëm CYP3A4, duhet të konsiderohet doza më e ulët fillestare e atorvastatinës dhe rekomandohet monitorimi i përshtatshëm klinik i këtyre pacientëve (shih seksionin 4.5).

Atorvastatinin nuk guxon të jipet njëkohësisht me formulacione sistemike të acidit fusidik ose në afat prej 7 ditëve nga ndërprerja e trajtimit me acid fusidik. Te pacientët te të cilët aplikimi i acidit fusidik sistematik konsiderohet i domosdoshëm, trajtimi me statine duhet të ndërpritet gjatë tërë kohëzgjatjes së trajtimit me acid fusidik. Ekzistojnë raporte për rabdomiolizën (duke përfshirë disa raste të vdekjes) te pacientët të cilët në kombinim kanë marrë acid fusidik dhe statine (shihni seksionin 4.5). Pacientët

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

gjithashtu duhet të këshillohen që menjëherë të kërkojnë ndihmë mjekësore nëse ndjejnë çfarëdo simptome të dobësisë së muskujve, dhimbje ose ndjeshmëri.

Terapia me statine mund të fillohet përsëri shtatë ditë pas dozës së fundit me acid fusidik.

Në raste të jashtëzakonshme, kur nevojitet aplikim i zgjatur i acidit fusidik sistemor, psh. për trajtimin e infeksioneve të rënda, nevojën për aplikim të njëkohshëm të atorvastatinës dhe acidit fusidik duhet shqyrtuar vetëm nga rasti në rast dhe me mbikëqyrje të rreptë mjekësore.

Sëmundja interstiale e mushkërive

Raste të jashtëzakonshme me sëmundje interstiale të mushkërive janë raportuar me disa statina, veçanërisht me terapi afatgjatë (shih seksionin 4.8). Simptomet që paraqiten mund të përfshijnë vështirësi në frymëmarrje, kollë jo-produktive dhe përkeqësim të shëndetit të përgjithshëm (lodhje, humbje peshe dhe ethe). Nëse dyshohet se te pacienti është zhvilluar sëmundja interstiale e mushkërive, terapia me statina duhet të ndërpritet.

Diabet mellitus

Disa të dhëna sugjerojnë se statinat si klasë rrisin glukozën në gjak dhe te disa pacientë me rrezik të lartë të diabetit në të ardhmen mund të prodhojnë një nivel të hiperglicemisë ku kujdesi formal i diabet është i përshtatshëm. Megjithatë, ky rrezik, është mbizotëruar me reduktimin e rrezikut vaskular me statina dhe për këtë arsye nuk duhet të jetë arsye për ndërprejren e trajtimit me statina. Pacientët në rrezik (glukoza në mëngjes 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², trigliceride të rritura, hipertension) duhet të monitorohen edhe klinikisht dhe në aspektin biokimik sipas udhëzimeve kombëtare.

Popullata pediatrike

Në studimin trevjeçar të bazuar në vlerësimin e përgjithshëm të pjekurisë dhe zhvillimit, vlerësimin e Tanner Stage dhe matjen e lartësisë dhe peshës (efekt i rëndësishëm klinik në rritje dhe pjekuri gjinore) është vënë re (shihni seksionin 4.8).

Eksipientët

Laktoza

Atoris përmban laktozë. Pacientët që vuajnë nga sëmundjet e rralla të trashëguara të intolerancës së galaktozës, mangësitë e total laktazës ose malabsorbimit glukozë-galaktozë nuk duhet të marrin këtë produkt medicinal.

Natriumi

Ky bar përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për dozë, që mund të thuhet se në esencë është “pa natrium”.

4.5 Ndërveprimet me barna të tjerë dhe ndërveprime të tjera

Efekti i barnave që bashkëadministrohen me atorvastatin

Atorvastatin metabolizohet me anë të citokromit P450 3A4 (CYP3A4) dhe është supstrat i transporterëve hepatic, polipeptideve organike anio-transportuese dhe 1B1 (OATP1B1) dhe 1B3 (OATP1B3). Metabolitet e atorvastatinës janë supstratet OATP1B1. Atorvastatin gjithashtu është identifikuar si supstrat transportues i rrjedhjes së P-glikoproteina (P-gp) dhe proteinave të rezistencës ndaj kancerit të gjirit (BCRP), që mund të kufizojë absorbimin e zorrëve dhe klirensin e ithtëzës së atorvastatin (shihni seksionin 5.2). Administrimi i njëkohshëm i barnave që janë inhibitorët e CYP3A4 ose proteinave transportuese mund të çojë në rritjen e përqendrimeve të atorvastatinës në plazmë dhe në një rritje të rrezikut të miopatisë. Rreziku mund të rritet edhe me administratën

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

shoqërues të atorvastatinës me barna të tjera që kanë një potencial për të shkaktuar miopati, të tilla si derivatet e acidit fibrik dhe ezetimibe (shih seksionin 4.3 dhe 4.4).

Inhibitorët CYP3A4

Është vërtetuar se inhibitorët e fuqishëm CYP3A4 çojnë në rritjen e dukshme të përqendrimeve të atorvastatinës (shih tabelën 1 dhe informacione specifike më poshtë). Bashkëadministrimi i inhibitorëve të fuqishëm CYP3A4 (p.sh. ciklosporina, telitromicina, klaritromicina, delavirdina, stiripentoli, ketokonazoli, vorikonazoli, itrakonazoli, posakonazoli, disa barna antivirale të cilat përdoren në trajtimin e HCV (p.sh. elbasvir/grazoprevir) dhe inhibitorëve HIV të proteazës, duke përfshirë ritonavir, lopinavir, atazanavir, darunavir, etj). duhet të shmanget nëse është e mundur. Në rastet kur bashkëadministrimi i këtyre barnave me atorvastatin nuk mund të shmanget, duhet të konsiderohet marrja e dozës më të ulët dhe maksimale të atorvastatinës dhe rekomandohet monitorimi i përshtatshëm klinik i pacientit (shih tabelën 1).

Inhibitorët e moderuar CYP3A4 (p.sh. erithromicina, diltiazemi, verapamili dhe flukonazoli) mund të rrisin përqendrime të atorvastatinës në plazmë (shih tabelën 1). Një rritje e rrezikut të miopatisë është vënë re me përdorimin e eritromicinës në kombinim me statina. Nuk janë kryer studimet e ndërveprimit për vlerësimin e efekteve të amiodaronit ose verapamilit në atorvastatinë. Të dy amiodaroni dhe verapamili janë të njohur për të inhibuar aktivitetin e CYP3A4 dhe bashkëadministrimi me atorvastatin mund të rezultojë në rritjen e ekspozimit ndaj atorvastatinës. Prandaj, një dozë më e ulët maksimale e atorvastatinës duhet të konsiderohet dhe rekomandohet monitorimi i përshtatshëm klinik i pacientit kur atorvastatina përdoret njëkohësisht me inhibitorët e moderuar CYP3A4. Monitorimi i përshtatshëm klinik rekomandohet pas fillimit të terapisë ose mbas rregullimit të dozës së inhibitorit.

Induktorët CYP3A4

Bashkëadministrimi i atorvastatinës me nxitësit e citokrom P450 3A (p.sh. efavirenz, rifampicin, kantarion) mund të çojë në zvogëlimin e ndryshimeve të përqendrimeve të atorvastatinës në plazmë. Për shkak të mekanizmit të dyfishtë të ndërveprimit të rifampicinës, (indukcioni i citokromit P450 3A dhe inhibimin e OATP1B1 transportuesit të futjes në mëlçi), rekomandohet bashkëadministrimi i atorvastatinës me rifampicin, pasi që është shtyer administrimi i atorvastatinës pas administrimit të rifampicinës e lidhur me uljen e rëndësishme të përqendrimit të atorvastatinës në plazmë. Efekti i rifampicinës mbi përqendrime të atorvastatinës në hepatocite është, megjithatë, i panjohur dhe nëse bashkëadministrimi nuk mund të shmanget, pacientët duhet të monitorohen me kujdes për efikasitet.

Inhibitorët transportues

Inhibitorët e proteinave të transportit mund të rrisë ekspozimin sistematik të atorvastatinës. Ciklosporina dhe letermoviri janë të dy inhibitor të transportuesve të përfshirë në disponimin e atorvastatinës, d.m.th. OATP1B1/1B3, P-gp dhe BCRP që çojnë në një rritje të ekspozimit sistematik të atorvastatinës (shih Tabelën 1). Nuk është i njohur efekti i inhibimit të transportuesve të futjes në mëlçi mbi ekspozimi e atorvastatinës në hepatocite. Nëse bashkëadministrimi nuk mund të shmanget, rekomandohet reduktimi i dozës dhe monitorimi klinik për efikasitetin (shih tabelën 1).

Përdorimi i atorvastatinës nuk rekomandohet te pacientët të cilët marrin letermovir njëkohësisht me ciklosporine (shihni seksionin 4.4).

Gemfibrozil/derivatet e acidit fibrik

Përdorimi i fibrave vetëm është i lidhur me çrregullimet e muskujve, duke përfshirë rabdomiolizën. Rreziku i këtyre ngjarjeve mund të rritet me përdorimin shoqërues të derivateve të acidit fibrik dhe atorvastatinës. Nëse bashkëadministrimi nuk mund të shmanget, duhet të përdoret doza më e ulët e

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

atorvastatinës për të arritur qëllimin terapeutik dhe pacientët duhet të monitorohen në mënyrë të përshtatshme (shih seksionin 4.4).

Ezetimib

Përdorimi i ezetimibit vetëm është i lidhur me crregullimet e muskujve, duke përfshirë rabdomiolizën. Rreziku i këtyre ngjarjeve mund të rritet me përdorimin shoqërues të ezetimibit dhe atorvastatinës. Rekomandohet monitorimi i përshtatshëm klinik i këtyre pacientëve.

Kolestipoli

Përqendrimet e atorvastatinës në plazmë dhe metabolitëve të saj aktiv ishin më të ulëta (raporti i koncentrimet të atorvastatinës: 0,74) kur kolestipol ishte bashkëadministruar me atorvastatinën. Megjithatë, efektet në lipide ishin më të mëdha kur atorvastatina dhe kolestipol u përdorën në të njëjtën kohë se kur janë përdorur veçmas.

Acid fusidik

Rreziku nga miopatia, duke përfshirë rabdomiolizën, mund të rritet me marrjen e njëkohshme të acidit fusidik sistemik me statine. Mekanizmi i këtij ndërveprimi (qoftë farmakodinamik ose farmakokinetik ose të dyja) ende nuk dihet. Ekzistojnë raporte për rabdomiolizën (duke përfshirë disa raste të vdekjes) te pacientët të cilët kanë marrë këtë kombinim.

Nëse është i domosdoshëm, trajtimi me acid sistemik fusidik, atëherë trajtimin me atorvastatinë duhet ndërprerë gjatë kohëzgjatjes së trajtimit me acid fusidik. Gjithashtu, shihni seksionin 4.4

Kolhicina

Edhe pse nuk janë bërë studime mbi ndërveprimin me atorvastatinën dhe kolhicinën, janë paraqitur raste të miopatisë me atorvastatin të dhëna në kombinim me kolhicinë, prandaj duhet të jeni të kujdesshëm në caktimin e atorvastatinës me kolhicinë.

Efekti i atorvastatinës në bashkëadministrimin me barnat tjera

Digoksinë

Përqëndrimet e digoksinës në gjendjet stabile janë rritur pak kur janë bashkëadministruar doza të shumta të digoksinës dhe 10 mg atorvastatinë. Pacientët që marrin digoksinë duhet të monitorohen në mënyrë të përshtatshme.

Kontraceptivët oral

Bashkëadministrimi i atorvastatinës me kontraceptivët oral rrit përqëndrimet e noretindronit dhe etinilestradiolit në plazmë.

Varfarinë

Në një studim klinik te pacientët që marrin terapi afatgjatë me varfarin, bashkëadministrimi i atorvastatinës 80 mg në ditë me varfarin shkaktoi një rënie të vogël të vogël të kohës së protrombinës prej rreth 1,7 sekonda gjatë 4 ditëve të para të dozimit. Koha e protrombinës është kthyer në normale brenda 15 ditëve të trajtimit me atorvastatinë. Edhe pse janë raportuar vetëm raste shumë të rralla të ndërveprimeve klinishtë të rëndësishme me antikoagulant, koha e protrombinës duhet të përcaktohet para se të merret atorvastatina te pacientët që marrin antikoagulantë kumarinik dhe e cila duhet të përcaktohet shpesh gjatë terapisë për të siguruar se asnjë ndryshim i rëndësishëm i kohës së

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

protrombinës nuk ndodh. Kur të shënohet koha e qëndrueshme e protrombinës, ajo mund të monitorohet në intervale zakonisht që rekomandohen për pacientët të cilët marrin antikoagulant kumarinik. Nëse doza e atorvastatinës ndryshohet ose nëse atorvastatina ndërprehet, e njëjta procedurë duhet të përsëritet. Trajtimi me atorvastatinë nuk ka qenë e lidhur me gjakderdhje apo me ndryshimet në kohën e protrombinës te pacientët të cilët nuk marrin antikoagulant.

Tabela 1: Efekti i bashkëadministrimit të barnave në farmakokinetikën e atorvastatinës

Bari i bashkëadminstruar dhe mënyra e dozimi t	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Raporti AUC ^{&}	Rekomandimet klinike [#]
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 ditë	10 mg OD për 7 ditë	8,3	Aplikimi i njëkohshëm me barnat të cilat përmbajnë glecaprevir ose pibrentasvir është i kontraindikuar (shihni seksionin 4.3).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 ditë (14 deri në 21 ditë)	40 mg në ditën e 1, 10 mg në ditën e 20	9,4	Në rastet kur është e nevojshme bashkëadminsitrimi me atorvastatin, të mos tejkalohet doza ditore 10 mg atorvastatinë. Rekomandohet monitorimi klinik i këtyre pacientëve.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 ditë	20 mg,SD	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/ditë, doza stabile	10 mg OD për 28 ditë	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 ditë	20 mg OD për 4 ditë	5,9	Në rastet kur është e nevojshme bashkëadminsitrimi me atorvastatin, rekomandohen doza mbajtëse më të ulëta. Rekomandohet monitorimi klinik i pacientëve te të cilët tejkalohet doza 20 mg e atorvastatinës.
Klaritromicinë 500 mg BID, 9 ditë	80 mg OD për 8 ditë	4,5	
Sakinavir 400 mg BID/ Ritonavir 300 mg BID nga 5-7 ditë, e rritur në 400 mg BID në ditëne 8), prej 4-18 ditë, 30 min pas dozës së atorvastatinës	40 mg OD për 4 ditë	3,9	
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 ditë	10 mg OD për 4 ditë	3,4	Në rastet kur është e nevojshme bashkëadminsitrimi me atorvastatin, rekomandohen doza mbajtëse më të ulëta. Rekomandohet monitorimi klinik i pacientëve te të cilët tejkalohet doza 40 mg e atorvastatinës.
Itrakonazol 200 mg OD, 4 ditë	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 ditë	10 mg OD për 4 ditë	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 ditë	10 mg OD për 4 ditë	2,3	
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 ditë	10 mg SD	1,95	Doza e atorvastatin nuk duhet të tejkalojë dozën prej 20 mg gjatë aplikimit të njëkohshëm me barnat të cilat përmbajnë elbasvir ose grazoprevir.
Letemovir 480 mg OD, 10 ditë	20 mg SD	3,29	Doza e atorvastatinës nuk duhet të tejkalojë dozën ditore prej 20

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

			mg gjatë aplikimit të njëkohshëm me barnat të cilat përmbajnë letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 ditë	10 mg OD për 28 ditë	1,74	Pa rekomandime specifike
Lëng grejfruti, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	Nuk rekomandohet bashkëadministrimi i lëngut të grejpsfrutit dhe atorvastatinës.
Diltiazem 240 mg OD, 28 ditë	40 mg, SD	1,51	Pas dozës fillestare ose përshtatjes së dozës së diltiazemit, rekomandohet monitorim klinik i këtyre pacientëve.
Eritromicin 500 mg QID, 7 ditë	10 mg, SD	1,33	Rekomandohet doza më e ulët maksimale dhe monitorimi klinik i pacientëve.
Amlodipin 10 mg, një dozë e vetme	80 mg, SD	1,18	Pa rekomandime specifike
Cimetidin 300 mg QID, 2 javë	10 mg OD për 2 javë	1,00	Pa rekomandime specifike
Colestipol 10 g BID, 24 javë	40 mg OD për 8 javë	0,74**	Pa rekomandime specifike
Suspension antacid i hidroksi magnezit dhe aluminit, 30 ml QID, 17 ditë	10 mg OD për 4 javë	0,66	Pa rekomandime specifike
Efavirenz 600 mg OD, 14 ditë	10 mg për 3 ditë	0,59	Pa rekomandime specifike
Rifampin 600 mg OD, 7 ditë (bashkëadministrim)	40 mg SD	1,12	Nëse bashkëadministrimi nuk mund të shmangët, bashkëadministrimi i atorvastatinës me rifampicin rekomandohet me monitorim klinik të pacientëve.
Rifampin 600 mg OD, 5 ditë (në doza të ndara)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 ditë	40 mg SD	1,35	Rekomandohet doza fillestare e ulët dhe monitorim klinik i pacientëve.
Fenofibrate 160 mg OD, 7 ditë	40 mg SD	1,03	Rekomandohet doza fillestare e ulët dhe monitorim klinik i pacientëve.
Boceprevir 800 mg TID, 7 ditë	40 mg SD	2,3	Rekomandohet doza e ulët fillestare dhe mbikëqyrje klinike e këtyre pacientëve. Doza e atorvastatinës nuk duhet të tejkalojë dozën ditore prej 20 mg në ditë, gjatë përdorimit të njëkohshëm me boceprevir.

& Paraqet raportin e trajtimit (bari i aplikuar njëkohësisht plus atorvastatina përkundër vetë atorvastatinës).

Shih seksionet 4.4 dhe 4.5 për rëndësi klinike.

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

* Përmban një ose më shumë përbërës që inhibojnë CYP3A4 dhe mund të rrisin përqëndrimet në plazmë të barnave që metabolizohen nga CYP3A4. Marrja e një gote 240 ml lëng grejpfruti gjithashtu rezultoi në një AUC të zvogëluar për 20,4% të metabolitit aktiv ortohidroksi. Sasi të mëdha të lëngut të grejpfrutit (mbi 1,2 l në ditë për 5 ditë) rrit AUC e atorvastatinës 2,5 herë dhe AUC e (atorvastatinës dhe metabolitëve) aktiv.

** Raporti i bazuar në mostrën individuale të marrë 8-16 h pas dozimit.

OD = një herë në ditë; SD = dozë e vetme; BID = dy herë në ditë; TID = tri herë në ditë; QID = katër herë në ditë

Tabela 2: Efekti i atorvastatinës mbi farmakokinetikën e barnave të bashkëadministruara

Atorvastatina dhe mënyra e dozimit	Barnat e bashkëadministruara		
	Bari/Doza (mg)	Raporti AUC ^{&}	Rekomandimi klinik
80 mg OD për 10 ditë	Digoksin 0,25 mg OD, 20 ditë	1,15	Pacientët të cilët marrin digoksinë duhet të monitorohen në mënyrë të përshtatshme.
40 mg OD për 22 ditë	Kontraceptivët oral OD, 2 muaj - noretindron 1 mg - etinil estradiol 35 µg	1,28 1,19	Pa rekomandime specifike.
80 mg OD për 15 ditë	* Fenazon, 600 mg SD	1,0	Pa rekomandime specifike.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 ditë	1,08	Pa rekomandime specifike.
10 mg, OD për 4 ditë	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 ditë	0,73	Pa rekomandime specifike.
10 mg OD për 4 ditë	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 ditë	0,99	Pa rekomandime specifike.

[&] Paraqet raportin e trajtimit (bari i aplikuar njëkohësisht plus atorvastatina përkundër vetë atorvastatinës).

* Bashkëadministrimi i dozave të shumta të atorvastatinës dhe fenazonit tregoi pak ose aspak efekt i cili nuk u vërejt në klirensin e fenazonit.

OD = një herë në ditë; SD = dozë e vetme; BID = dy herë në ditë.

Popullsia pediatrike

Studimet e ndërveprimit në mes të barnave janë kryer vetëm te të rriturit. Shkalla e bashkëveprimit në popullatën pediatrike nuk është e njohur. Ndërveprimet e mësipërme për të rriturit dhe paralajmërimet dhe përkujdesjet në seksionin 4.4 duhet të merren në konsideratë për popullatën pediatrike.

4.6 Përdorimi gjatë shtatzënisë dhe ushqyerjes me gji

Femrat në periudhën riprodhuese

Femrat në periudhën riprodhuese duhet të përdorin masa të duhura kontraceptive gjatë trajtimit (shih seksionin 4.3).

Shtatzënia

Atoris është i kundërlinduar gjatë shtatzënisë (shih seksionin 4.3). Siguria në gratë shtatzëna nuk është vërtetuar. Te gratë shtatzëna nuk janë kryer asnjë studim klinik i kontrolluar. Raporte të rralla të

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

anomalive kongjenitale pas ekspozimit intrauterin ndaj inhibitorëve të HMG-CoA reduktazës janë pranuar. Studimet në kafshë kanë treguar toksicitet të riprodhimit (shih seksionin 5.3).

Trajtimi i nënës me atorvastatin mund të reduktojë nivelet fetale të mevalonatit, që është një prekursor në biosintezën e kolesterolit. Ateroskleroza është një proces kronik, dhe zakonisht, ndërprerja e barnave të cilët ulin lipidet gjatë shtatzënisë duhet të ketë pak ndikim në rrezikun afatgjatë të lidhur me hiperkolesteroleminë primare.

Për këto arsye, Atoris nuk duhet të përdoret në gratë që janë shtatzënë, ato që tentojnë të mbeten shtatzënë ose ato që dyshojnë se janë shtatzënë. Trajtimi me Atoris duhet të ndërpritet gjatë shtatzënisë ose derisa të vërtetohet se gruaja nuk është shtatzënë (shih seksionin 4.3).

Ushqyerja me gjë

Nuk dihet nëse atorvastatina ose metabolitët e saj ekskretohen në qumështin e njeriut. Në minj të mëdhenj, përqendrimet e atorvastatinës dhe metabolitëve të saj aktiv në plazmë janë të ngjashme me ato në qumësht (shih seksionin 4.3). Për shkak të potencialit për reaksione serioze negative, gratë që marrin Atoris nuk duhet të ushqejnë me gjë foshnjat e tyre (shih seksionin 4.3). Atorvastatina është e kundërlinduar gjatë ushqyerjes me gjë (shih seksionin 4.3).

Fertiliteti

Në studimet e kafshëve, atorvastatina nuk kishte efekt mbi fertilitetin mashkullor ose femëror (shih seksionin 5.3).

4.7 Efektet në aftësinë për të drejtuar automjete dhe për të përdorur makineri

Atoris ka ndikim të papërfillshëm në aftësinë për të drejtuar automjetin dhe për të përdorur makineri.

4.8 Efektet anësore

Në studimin klinik të kontrolluar placebo të atorvastatinës te 16 066 pacientë (8 755 atorvastatina vs. 7 311 placebo) të trajtuar për një periudhë mesatare prej 53 javësh, 5,2% të pacientëve në atorvastatin nuk kanë vazhduar studimin për shkak të efekteve anësore në krahasim me 4,0% të pacientëve në placebo.

Bazuar në të dhënat nga studimet klinike dhe përvojës së gjerë të post-marketingut, tabela e mëposhtme paraqet profilin e efekteve anësore të atorvastatinës.

Frekuencat e vlerësuara të efekteve anësore janë renditur sipas konventës në vijim: shumë të shpeshta ($\geq 1/10$), të zakonshme ($\geq 1/100$, $< 1/10$); jo të zakonshme ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); të rralla ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); shumë të rralla ($< 1/10\ 000$), të panjohura (nuk mund të vlerësohen nga të dhënat në dispozicion).

Infeksionet dhe infestacionet

Të zakonshme: nazofaringit

Çrregullimet të gjakut dhe të sistemit limfatik

Të rralla: trombocitopenia

Çrregullimet e sistemit imunitar

Të zakonshme: reaksione alergjike

Shumë të rralla: anafilaksia

Çrregullimet të metabolizmit dhe të të ushqyerit

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Të zakonshme: hiperglicemia
Jo të zakonshme: hipoglicemia, shtim në peshë, anoreksi

Çrregullime psikiatrike

Jo të zakonshme: ankth, pagjumësi

Çrregullime të sistemit nervor

Të zakonshme: dhimbje koke
Jo të zakonshme: marramendje, paraestezia, hipoestezia, disgeusia, amnezi
Të rralla: neropati periferike
Nuk dihet: miastenia gravis

Çrregullime të syrit

Jo të zakonshme: shiqim i paqartë
Të rralla: shqetësim i të pamurit
Nuk dihet: miasteni okulare

Çrregullime të veshit dhe të labirintit

Jo të zakonshme: tringëllimë në veshë
Shumë të rralla: humbja e dëgjimit

Çrregullime të sistemit respirator, torakal dhe mediastinal

Të zakonshme: dhimbje faringolaringeale, epistaksa

Çrregullime gastrointestinale

Të zakonshme: kapsllëk, flatulenca, dispepsia, vjellje, diare
Jo të zakonshme: të vjella, dhimbje barku (të sipërme dhe të poshtme), gogësimë, pankreatit

Çrregullime hepatobiliare

Jo të zakonshme: hepatit
Të rralla: kolestaza
Shumë të rralla: dështim hepatic

Çrregullime të lëkurës dhe të indit nënlëkurorë

Jo të zakonshme: urtikaria, skuqe të lëkurës, kruarje, alopecia
Të rralla: edemë angioneurotike, dermatit bulloz (duke përfshirë eritemën multiforme, sindromi Stevens-Johnson dhe nekroliza toksike epidermale)

Çrregullime muskuloskeletale dhe të indit lidhës

Të zakonshme: mialgja, artralgjia, dhimbje në ekstremitete, spazmë e muskujve, ënjtje të nyjeve, dhimbje e shpinës
Jo të zakonshme: dhimbje qafe, lodhje e muskujve
Të rralla: miopatia, mioziti, rabdomioliza, ruptura e muskujve, tendonopatia, nganjëherë e komplikuar me këputje
Shumë rrallë: sindroma e ngjashme me lupusin
Nuk dihet: imuno ndërmjetësimi miopatik nekrotizues (shih seksionin 4.4)

Çrregullime të sistemit riprodhues dhe të gjirit

Shumë të rralla: gjinekomastia

Çrregullime të përgjithshme

Jo të zakonshme: pafuqi, dobësi e përgjithshme, dhimbje gjoksi, edemë periferike, lodhje, pireksia

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Analizat laboratorike

Të zakonshme: rezultate abnormale të funksionit të mëlçisë, rritja e kreatinë kinazës në gjak

Jo të zakonshme: rezultat pozitiv të qelizave të bardha të gjakut në urinë

Si me inhibitorët e tjerë të HMG-CoA reduktazës, te pacientët të cilët marrin atorvastatin janë raportuar vlera të rritura të transaminazave në serum. Këto ndryshime ishin zakonisht të lehta dhe kaluese dhe nuk kërkojnë ndërprerjen e trajtimit. Rritje klinike të rëndësishme (> 3 herë kufiri i sipërm i normales) e transaminazave në serum ka ndodhur në 0,8% të pacientëve me atorvastatin. Këto rritje ishin të lidhura me dozë dhe ishin të kthyeshme te të gjithë pacientët.

Rritja e kreatinë kinazës (CK) në serum më të mëdha se 3 herë limiti i sipërm i normales ndodhi në 2,5% të pacientëve me atorvastatin, të ngjashme me inhibitorët tjerë të HMG-CoA reduktazës në studimet klinike. Nivelet e mësipërme 10 herë se vlera normale e sipërme ka ndodhur në 0,4% të pacientëve që trajtohen me atorvastatin (shih seksionin 4.4).

Popullata pediatrike

Pacientët pediatrikë të moshës prej 10 deri në 17 vjet të trajtuar me atorvastatinë kanë pasur profil të efekteve anësore që në përgjithësi janë të ngjashme me ato te pacientët e trajtuar me placebo, kurse efektet më të shpeshta anësore janë vënë re te të dyja grupet, pavarësisht nga vlerësimi i shkaktarit, kanë qenë infeksionet. Në studimin trevjeçar në bazë të vlerësimit të pjekurisë së përgjithshme dhe zhvillimit, vlerësimet e Tanner Stage-it dhe matjet e lartësisë dhe peshës nuk janë vënë re efekte të rëndësishme klinike në rritje dhe pjekuri gjinore. Profili i sigurisë dhe tolerancës te pacientët pediatrikë ka qenë i ngjashëm me profilin e njohur të sigurisë së atorvastatinut te pacientët e rritur.

Baza e të dhënave për sigurinë klinike përjashton të dhënat për sigurinë për 520 pacientë pediatrikë të cilët kanë marrë atorvastatinë, në mesin e të cilëve kanë qenë 7 pacientë më të vegjël se 6 vjeç, 121 pacientë kanë qenë të moshës prej 6 deri 9 vjeç, kurse 392 pacientë kanë qenë të moshës prej 10 deri 17 vjeç. Në bazë të të dhënave të disponueshme, frekuenca, lloji dhe pesha e efekteve anësore te fëmijët janë të ngjashme me ato te të rriturit.

Efektet anësore të mëposhtme janë raportuar me disa statina:

- Mosfunksionim seksual.
- Depresioni.
- Raste të jashtëzakonshme me sëmundje intersteciale të mushkërive, sidomos me trajtim afatgjatë (shih seksionin 4.4).
- Diabet mellitus: frekuenca do të varet nga prania ose mungesa e faktorëve të rrezikut (glukoza në gjak në mëngjes $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², rritje e triglicerideve, hipertension në anamnezë).

Raportimi i efekteve anësore

Raportimi i efekteve anësore pas marrjes së lejes së barit është i rëndësishëm. Kjo mundëson përcjelljen e vazhdueshme të marrëdhënies së dobisë dhe rrezikut nga bari. Nga punëtorët shëndetësor pritët që të raportojnë të gjitha dyshimet në efekte anësore nëpërmjet sistemit nacional për raportim.

4.9 Mbidozimi

Trajtimi specifik për mbidozimin me atorvastatin nuk është në dispozicion. Nëse ndodh mbidozimi, pacienti duhet të trajtohet në mënyrë simptomatike dhe duhet të merren masat mbështetëse, siç kërkohej. Testet e funksionit të mëlçisë duhet të kryhen dhe nivelet e CK në serum duhet të monitorohen. Për shkak të lidhjes së tepërt të atorvastatinës me protein plazmatike, hemodializa nuk pritët të rrisë në mënyrë të konsiderueshme klirensin e atorvastatinës.

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

5. VEÇORITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Veçoritë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: inhibitorët e HMG-CoA reduktazës,
ATC kod: C10AA05

Mekanizmi i veprimit

Atorvastatina është një inhibitor selektiv, konkurrues i HMG-CoA reduktazës, enzimë përgjegjëse për shpejtësinë e konvertimit të 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzimës A në mevalonat, prekursor i steroleve, përfshirë kolesterolin. Trigliceridet dhe kolesterolin në mëlçi janë të përfshira në lipoproteina me densitet shumë të ulët (VLDL) dhe lëshohen në plazmë për tu afuar te indet periferike. Lipoproteina me densitet të ulët (LDL) formohen nga VLDL dhe katabolizohen kryesisht nëpërmjet receptorit me afinitet lartë ndaj LDL (LDL receptori).

Karakteristikat farmakodinamike

Atorvastatina ul përqendrimet e kolesterolit në plazmë dhe lipoproteinave në serum duke inhibuar HMG-CoA reduktazën dhe më pas biosintezën e kolesterolit në mëlçi dhe rrit numrin e LDL receptorëve hepatic në sipërfaqen e qelizës që rritë marrjen dhe katabolizmin e LDL.

Atorvastatin redukton prodhimin LDL dhe numrin e LDL grimcave. Atorvastatina shpie në një rritje të thellë dhe të qëndrueshme të veprimtarisë së LDL receptorëve të shoqëruar me një ndryshim përfitues në cilësinë e qarkullimit të LDL grimcave. Atorvastatina është efektive në uljen e LDL-C te pacientët me hiperkolesterolemi homozigote familjare, një popullsi e cila zakonisht nuk është përgjigjur në barnat që ulin lipidet.

Në një studim përgjigje dozë është vërejtur se atorvastatina ka reduktuar përqendrimet e kolesterolit të përgjithshëm (30-46%), LDL-kolesterol (41-61%), apolipoprotein B (34-50%), dhe trigliceridet (14-33%), dhe vie deri te rritjet e ndryshueshme të HDL-kolesterolit dhe apolipoproteinave A1. Këto rezultate janë qëndrueshme te pacientët me hiperkolesterolemi familjare homozigote, heterokolesteroleminë jofamiljare, dhe hiperlipideminë e përzier, përfshirë pacientët me diabetin mellitus jo të varur nga insulina.

Reduktimet në kolesterol të përgjithshëm, LDL-kolesterol dhe apolipoproteinave B janë provuar për të reduktuar rrezikun për ngjarjet kardiovaskulare dhe mortalitetin kardiovaskular.

Efikasiteti klinik dhe siguria

Hiperkolesterolemia familjare homozigote

Në një studim të hapur multicentrik i mëshirshëm me përdorim e barit në kohëzgjatje prej 8 javësh, me një fazë të mundshme shtesë me kohëzgjatje të ndryshueshme, ishin të regjistruar 335 pacientë, 89 nga të cilat janë identifikuar si pacientë me hiperkolesterolami homozigote familjare. Nga këto 89 pacientë, ulja mesatare e LDL-kolesterolit ishte rreth 20%. Atorvastatin është administruar në doza deri në 80 mg/ditë.

Ateroskleroza

Në studimin REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study), efekt intenziv i uljes së lipideve me atorvastatin 80 mg dhe shkallës standarde të uljes së lipideve pravastatin 40 mg në arteriosklerozë koronare është vlerësuar nga ultrazëri intravaskular (IVUS), gjatë angiografisë, te pacientët me sëmundje koronare të zemrës. Në këtë studim klinik të randomizuar,

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

dyfish të verbër, multicentrik, të kontrolluar, IVUS është kryer në fillim dhe mbas 18 muaj në 502 pacientë. Në grupin me atorvastatin (n = 253), nuk kishte asnjë progresion të aterosklerozës.

Në fillim të studimit ndryshimi mesatar përqind në volumin total ateroma (kriteri primar i studimit) ishte 0,4% (p = 0,98) në grupin me atorvastatin dhe + 2,7% (p = 0,001) në grupin me pravastatin (n = 249). Në krahasim me pravastatin, efektet e atorvastatinës ishin statistikisht të rëndësishme (p = 0,02). Efekti i uljes intenzive të lipideve në endpointin kardiovaskular (p.sh. nevojë për revaskularizim, infarkt miokardi jofatal, vdekje koronare) nuk është hetuar në këtë studim.

Në grupin me atorvastatin, LDL-kolesterol është reduktuar në një vlerë mesatare 2,04 mmol/l 0,8 ± (78,9 mg/dl ± 30) nga vlera fillestare 3,89 mmol/l 0,7 ± (150 mg/dl ± 28) dhe në grupin pravastatin, LDL-kolesterol u reduktua në një vlerë mesatare prej 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) nga vlera fillestare 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p < 0,0001). Atorvastatina gjithashtu ndjeshëm redukton vlerën mesatare të kolesterolit të përgjithshëm TC nga 34,1% (pravastatin: -18,4%, p < 0,0001), vlerën mesatare të triglicerideve TG nga 20% (pravastatin: -6,8%, p < 0,0009), dhe vlerën mesatare të apolipoproteinave B nga 39,1% (pravastatin: -22,0%, p < 0,0001). Atorvastatina rritë vlerën mesatare të HDL-kolesterolit nga 2,9% (pravastatin: +5,6%, p = NS). Në grupin me atorvastatin vlera mesatare CRP u reduktua për mesatarisht 36,4% krahasuar me një ulje 5,2% në grupin me pravastatin (p < 0,0001).

Rezultatet e studimit janë marrë me dozën me fortësi 80 mg. Prandaj, nuk mund të ekstrapolohen në doza me fortësi më të ulët.

Profili i sigurisë dhe tolerancës të dy grupeve të trajtimit ishte i krahasueshëm.

Efekti i uljes intenzive të lipideve në pikat fundore kryesore kardiovaskulare nuk është hetuar në këtë studim. Prandaj, rëndësia klinike e këtyre rezultateve në lidhje me parandalimin primar dhe sekondar të ngjarjeve kardiovaskulare është i panjohur.

Sindroma akute koronare

Në studimin MIRACL, atorvastatina 80 mg është vlerësuar në 3 086 pacientë (atorvastatin n = 1 538; placebo n = 1 548) me sindrom akut koronar (IM pa Q-valë ose angina jostabile). Mjekimi është iniciuar gjatë fazës akute pas pranimit në spital dhe zgjati për një periudhë prej 16 javësh. Mjekimi me atorvastatin 80 mg/ditë rrit kohën për ndodhjen e endpointit primar të kombinuar, i definuar si të jetë vdekje nga çfarëdo shkak, IM jofatal, arrestimin kardial të reanimuar, ose angina pektoris me dëshmi të ishemi së miokardit që kërkon hospitalizim, duke treguar një ulje të rrezikut nga 16% (p = 0,048). Kjo ishte kryesisht për shkak të një reduktim 26% në hospitalizimet e përsëritura të pacientëve me angina pektoris të cilët kishin ishemi të miokardit të dëshmuar (p = 0,018). Endpoints tjera dytësore nuk kanë arritur rëndësi statistikore (të përgjithshëm: placebo 22,2%, atorvastatina 22,4%).

Profili i sigurisë i atorvastatin në studim MIRACL ishte në përputhje me atë që është përshkruar në seksionin 4.8.

Parandalimi i sëmundjeve kardiovaskulare

Efekti i atorvastatin në sëmundjet koronare të zemrës fatale dhe jo fatale është vlerësuar në një studim të randomizuar dyfish të verbër, placebo të kontrolluar ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). Pacientët ishin hipertensiv, 40-79 vjeç, me asnjë infarkt miokardi të mëparshëm apo trajtim për angina pektoris, dhe me nivele të kolesterolit të përgjithshëm TC ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Të gjithë pacientët kishin të paktën 3 faktorë të para përcaktuar të rrezikut kardiovaskular: gjinia mashkullore, mosha ≥ 55 vjet, pirja e duhanit, diabeti, anamnezë të sëmundjes koronare të zemrës të kushëririt të shkallës së parë, kolesterolit total TC: HDL-C > 6, sëmundje vaskulare periferike, hipertrofi të ventrikulit të majtë, ngjarje para cerebrovaskulare,

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

anomalitë specifike EKG, proteinuria/albuminuria. Jo të gjithë pacientët e përfshirë ishin vlerësuar të kenë një rrezik të lartë për një ngjarje të parë kardiovaskulare.

Pacientët janë trajtuar me terapi antihipertensive (regjim i bazuar në amlodipin ose atenolol) dhe/ose atorvastatinë 10 mg në ditë (n = 5 168) ose placebo (n = 5 137).

Efekti i atorvastatinës në reduktimin e rrezikut absolut dhe relativ ishte si vijon:

Ngjarja	Reduktimi i rrezikut relative (%)	No. i ngjarjeve (atorvastatin vs. placebo)	Reduktimi i rrezikut absolut ¹ (%)	p-vlera
Fatale SKZ plus jofatale MI	36	100 vs. 154	1,1	0,0005
Ngjarjet e përgjithshme kardiovaskulare dhe procedurat e revaskularizimit	20	389 vs. 483	1,9	0,0008
Ngjarjet totale koronare	29	178 vs. 247	1,4	0,0006

¹ Bazuar në ndryshimin në ngjarjet e papërpunuara që ndodhin gjatë një përcjelljes mesatare prej 3,3 vjet.

CHD = sëmundje koronare të zemrës;

MI = infarkt miokardi

Mortaliteti total dhe mortaliteti kardiovaskular nuk janë ulur ndjeshëm (185 vs. 212 ngjarje, p = 0,17, dhe 74 vs. 82 ngjarje, p = 0,51). Në nëngrup analizat sipas gjinisë (81% meshkuj, 19% femra), një efekt i dobishëm i atorvastatinës është parë te meshkujt, por nuk do të mund të themelohet në femra ndoshta për shkak të shkallës së ulët ngjarjeve në nëngrupin femërorë. Mortaliteti total dhe kardiovaskular ishin numerikisht më të larta te pacientët femra (38 vs. 30 dhe 17 vs. 12), por kjo nuk ishte statistikisht e rëndësishme. Kishte bashkëveprim të rëndësishëm të trajtimit nga terapia antihipertensive bazë. Endpointi primar (SKZ fatale plus MI jo-fatal) është reduktuar në mënyrë të konsiderueshme nga atorvastatina te pacientët e trajtuar me amlodipin (HR 0,47 (0,32-0,69), p = 0,00008), por jo edhe te ata që trajtohen me atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), p = 0,287).

Efekti i atorvastatin në sëmundje fatale dhe jo fatale kardiovaskulare është vlerësuar edhe në një studim të randomizuar, dyfish të verbër, multicentrik, placebo të kontrolluara CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) te pacientët me diabet të tipit 2, moshë 40-75 vjet, pa historini paraprake të sëmundjeve kardiovaskulare, dhe me LDL-kolesterolin ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) dhe trigliceridet TG ≤ 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Të gjithë pacientët kishin të paktën 1 të faktorëve të mëposhtëm të rrezikut: hipertension, pirja e duhanit aktual, retinopati, mikroalbuminuria ose makroalbuminuria.

Pacientët janë trajtuar me atorvastatin 10 mg në ditë (n = 1 428) ose placebo (n = 1 410) për një përcjellje mesatare prej 3,9 vjet.

Efekti i atorvastatinës në reduktimin e rrezikut absolut dhe relativ ishte si vijon:

Ngjarja	Reduktimi i rrezikut relativ (%)	Nr. i ngjarjeve (atorvastatin vs. placebo)	Reduktimi i rrezikut absolut ¹ (%)	p-vlera
Ngjarjet e mëdha kardiovaskuale (fatale dhe	37	83 vs. 127	3,2	0,0010

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

jofatale AMI, MI i qetë, SKZ
akut, angina jostabile, CABG,
PTCA, revaskularizimi, sulm në
tru)

MI (fatal dhe jo fatal AMI, MI i qetë)	42	38 vs. 64	1,9	0,0070
--	----	-----------	-----	--------

Sulm në tru (fatal dhe jofatal)	48	21 vs. 39	1,3	0,0163
---------------------------------	----	-----------	-----	--------

¹ Bazuar në ndryshimin në ngjarjet e papërpunuara që ndodhin gjatë një përcjelljeje mesatare prej 3,9 vjet.

AMI = infarkt miokardi akut; CABG = coronary artery bypass graft; SKZ = sëmundjet koronare të zemrës; MI = infarkt miokardi; PTCA = angioplastika koronare transluminale perkutane

Nuk kishte asnjë provë për ndryshim në efektin e trajtimit nga ana e gjinisë së pacientit, moshës, apo nivelit bazë LDL-kolesterolit. Një trend i favorshëm është vërejtur në lidhje me normën e mortalitetit (82 vdekje në grupin placebo vs. 61 vdekje në grupin atorvastatin, $p = 0,0592$).

Sulmi rekurent në tru

Në studimin SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), efekti i atorvastatinës 80 mg në ditë ose placebo për sulm në tru është vlerësuar në 4 731 pacientë të cilët kishin një sulm ose atak kalimtar ishemic (TIA) brenda 6 muajëve të mëparshëm dhe nuk anamnezë nuk kanë pasur sëmundje koronare të zemrës (SKZ). Pacientët ishin 60% meshkuj, 21-92 vjeç (mosha mesatare ishte 63 vjet), dhe vlerat mesatare fillestare ishin LDL 133 mg/dl (3,4 mmol/l). LDL-kolesteroli mesatar ishte 73 mg/dl (1,9 mmol/l) gjatë trajtimit me atorvastatin dhe 129 mg/dl (3,3 mmol/l) gjatë trajtimit me placebo. Mesatarja e përcjelljes ishte 4,9 vjet.

Atorvastatina 80 mg reduktoj rrezikun e endpointit primar të sulmit në tru fatal ose jofatal me 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; $p = 0,05$ apo 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; $p = 0,03$ pas rregullimit për faktorët në fillim të studimit) krahasuar me placebo. Mortaliteti i përgjithshëm ishte 9,1% (216/2365) për atorvastatinë kundrejt 8,9% (211/2366) për placebo.

Në një analizë post-hoc, atorvastatina 80 mg reduktoj incidencën e sulmit ishemic në tru (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, $p = 0,01$) dhe rriti incidencën hemorragjike të sulmit në tru (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, $p = 0,02$) krahasuar me placebo.

- Rreziku i sulmit në tru hemorragjik te pacientët që kanë hyrë në studim me një sulm në tru hemorragjik paraprak (7/45 për atorvastatin kundrejt 2/48 për placebo, HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), përderisa rreziku i sulmit ishemic në tru ishte i ngjashëm në të dy grupet (3/45 për atorvastatinë kundrejt 2/48 për placebo, 95% CI, 0,27-9,82; 1,64 HR).

- Rreziku i sulmit në tru hemorragjik u rrit te pacientët që kanë hyrë në studim me një infarkt lakunar paraprak (20/708 për atorvastatinë kundrejt 4/701 për placebo, HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), por rreziku i sulmit ishemic në tru është ulur te këta pacientë (79/708 për atorvastatinë kundrejt 102/701 për placebo, HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Është e mundur që rreziku neto i sulmit në tru është rritur te pacientët me një infarkt lakunar paraprak që marrin atorvastatinë 80 mg/ditë.

Mortaliteti i përgjithshëm ishte 15,6% (7/45) për atorvastatinë kundrejt 10,4% (5/48) për placebo në nëngrupin e pacientëve me një sulm në tru hemorragjik paraprak. Mortaliteti i përgjithshëm ishte 10,9% (77/708) për atorvastatinë kundrejt 9,1% (64/701) për placebo në nëngrupin e pacientëve me një infarkt lakunar paraprak.

Popullsia pediatrike

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Hiperkolesterolemia familjare heterozigote te pacientët pediatrik e moshës 6-17 vjet

Është kryer një studim i hapur 8-javor për të vlerësuar farmakokinetikën, farmakodinamikën, sigurinë dhe tolerancën e atorvastatinës te fëmijët dhe te të rinjtë me të hiperkolesterolemi familjare heterozigote gjenetiksht të konfirmuar me LDL-kolesterol ≥ 4 mmol/l në fillim të studimit. Në total janë përfshirë 39 fëmijë dhe adoleshentë të moshës 6 deri 17 vjet. Në grupin A janë përfshirë 15 fëmijë, 6 deri në 12 vjeç dhe në grupin B, faza Tanner 1, janë përfshi 24 fëmijë të moshës 10 deri 17 vjeç dhe në Tanner faza ≥ 2 .

Doza fillestare e atorvastatinës ishte një tabletë përtypëse 5 mg në ditë në grupin A dhe 10 mg në ditë në grupin B. Doza e atorvastatinës mund të jetë dyfishuar në qoftë se te të studiuarit nuk ishte arritur niveli target i LDL-kolesterolit $< 3,35$ mmol/l në javën e 4 dhe nëse atorvastatina është toleruar mirë.

Vlerat mesatare për LDL-kolesterol, TC, VLDL-kolesterol, dhe Apo B janë ulur te të gjithë të studiuarit në javën e 2. Te të studiuarit te të cilët doza është dyfishuar, janë vërejtur ulje shtesë para 2 javësh, në vlerësimin e parë pas rritjes së dozës. Përqindja mesatare e uljes së parametrave të lipideve ishin të ngjashme për të dy grupet, pavarësisht nëse të studiuarit kanë qenë në dozë të tyre fillestare ose është dyfishuar doza e tyre fillestare. Në javën e 8, mesatarisht, përqindja e ndryshimit të vlerave fillestare të LDL-kolesterolit dhe TC ishte rreth 40% dhe 30%, përkatësisht, mbi vargun e ekspozimeve.

Në studimin e dytë të hapur të njëhershëm, janë regjistruar 271 meshkuj dhe femra HeFH fëmijë të moshës prej 6 deri në 15 vjeç që janë trajtuar me atorvastatinë deri në tre vjet. Përfshirja në studim ka kërkuar HeFH të vërtetuar dhe nivelin fillestar LDL-C ≥ 4 mmol/l (afërsisht 152 mg/dl). Studimi ka përfshirë 139 fëmijë në stadiumin zhvillimor Tanner 1 (kryesisht të moshës prej 6 deri 10 vjeç). Dozimi i atorvastatinës (një herë në ditë) ka filluar me 5 mg (tableta për përtypje) te fëmijët e vegjël të moshës prej 10 vjeç. Fëmijët më të moshuar se 10 vjeç kanë filluar terapinë me 10 mg atorvastatinë (një herë në ditë). Të gjithë fëmijët kanë mundur të titrojnë doza më të mëdha për të arritur qëllimin prej $< 3,35$ mmol/l LDL-C. Doza mesatare e ponderuar për fëmijët e moshës prej 6 deri 9 vjeç ka qenë 19,6 mg, kurse doza mesatare e ponderuar për fëmijë më të moshuar se 10 vjeç ka qenë 23,9 mg.

Vlera mesatare fillestare (+/- SD) LDL-C ka qenë 6,12 (1,26) mmol/l që është afërsisht 233 (48) mg/dl. Shihni tabelën 3 më poshtë për rezultatet përfundimtare.

Të dhënat kanë treguar se bari nuk ka pasur efekte në asnjë parametër të rritjes dhe zhvillimit (d.m.th. lartësisë, peshës, BMI, fazës së Tannerit, vlerësimi i hulumtuesve për pjekurinë dhe zhvillimin e përgjithshëm) te të testuarit pediatrik dhe adoleshentët me HeFH që janë trajtuar me atorvastatinë gjatë 3 viteve të studimit. Studimi hulumtues nuk ka shënuar ndikim të barit në lartësi, peshë, BMI sipas moshës ose gjinisë.

TABELA 3: Efektet e atorvastatinës në uljen e lipideve tek adoleshentët djemë dhe vajza me hiperkolesterolemi familjare heterozigote (mmol/l)						
Koha	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Pikënisja	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
Muaj 30	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
Muaj 36/ET	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***
TC = kolesteroli i përgjithshëm; LDL-C = kolesterol me dendësi të ulët-C; HDL-C = kolesterol me dendësi të lartë-C; TG = trigliceride; Apo B = apolipoproteinë B; „Muaji 36/ET“ ka përfshirë të dhëna për vizitën e fundit për subjekte të cilët kanë përfunduar pjesëmarrjen para periudhës së paraparë 36 mujore, si dhe të dhënat për periudhën e plotë 36 mujore për subjektet të cilët marrin pjesë në periudhën 36 mujore; „*“ = Muaji 30 N për këtë parametër ka qenë 207; „***“ = N themelor						

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

për këtë parametër ka qenë 270; „****“ = Muaji 36/ET N për këtë parametër ka qenë 243; „#“ = G/L për A dhe B.

Hiperkolesterolemia familjare heterozigote te pacientët pediatrik të moshës 10-17 vjeç

Në një studim, të dyfishtë të verbër placebo të kontrolluar e ndjekur nga një fazë të hapur të studimit, 187 djem dhe vajza postmenahale të moshës prej 10-17 vjeç (mosha mesatare 14,1 vjet) me hiperkolesterolemi familjare heterozigote (FH) ose hiperkolesterolemi të rënda të randomizuar në grupin me atorvastatin (n = 140) ose placebo (n = 47) për 26 javë dhe pastaj të gjithë morën atorvastatin për 26 javë. Doza e atorvastatinës (një herë në ditë) ishte 10 mg për 4 javët e para dhe është titruar deri në 20 mg nëse niveli i LDL-kolesterolit ishte > 3,36 mmol/l. Atorvastatina ka ulur ndjeshëm nivelet e kolesterolit të përgjithshëm, LDL-kolesterol, triglicerideve, dhe apolipoproteinave B gjatë 26 javëve të fazës së dyfishtë të verbër. Vlera mesatare e arritur e LDL kolesterolit ishte 3,38 mmol/l (varg: 1,81-6,26 mmol/l) në grupin atorvastatin krahasuar 5,91 mmol/l (një shtrirje prej: 3,93-9,96 mmol/l) në grupin placebo gjatë 26-javëve double-verbër faza.

Një studim tjetër pediatrik i atorvastatinës kundrejt kolestipolit te pacientët me hiperkolesterolemi të moshës 10-18 vjeç tregoi se atorvastatina (n = 25) ka shkaktuar një reduktim të ndjeshëm në LDL-kolesterol në javën e 26 (p < 0,05) në krahasim me kolestipolin (n = 31).

Një studim i mëshirshëm i përdorimit të barit te pacientët me hiperkolesterolemi të rëndë (duke përfshirë hiperkolesteroleminë homozigote) përfshinte 46 pacientë pediatrik që trajtohen me atorvastatin të titruar sipas përgjigjes (disa të studiuar kanë marrë 80 mg atorvastatin në ditë). Studimi zgjati 3 vjet: LDL kolesterolit është ulur për 36%.

Nuk është vërtetuar efikasiteti afatgjatë i terapisë me atorvastatinë në fëmijëri për të ulur morbiditetin dhe mortalitetin në moshën e rritur.

Agjencia evropiane e barnave ka hequr dorë nga detyrimi për të paraqitur rezultatet e studimeve me atorvastatin te fëmijët e moshës 0 deri më pak se 6 vjeç në trajtimin e hiperkolesterolemisë heterozigote dhe te fëmijët e moshës 0 deri pak se 18 vjeç në trajtimin e hiperkolesterolemisë familjare homozigote, hiperkolesterolemi të kombinuara (përzier) hiperkolesterolemi primare dhe në parandalimin e ngjarjeve kardiovaskulare (shih seksionin 4,2 për informacion mbi përdorimin pediatrik).

5.2 Veçoritë farmakokinetike

Absorbimi

Atorvastatina absorbohet shpejtë pas administrimit oral; përqendrimet plazmatike maksimale (C_{max}) ndodhin brenda 1 deri në 2 orë. Shkalla e absorbimit rritet në proporcion me dozën e atorvastatinës. Pas administrimit oral, biodisponibiliteti i atorvastatinës film tableta të mbështjellura është 95% deri 99% krahasuar me tretësirën orale. Biodisponibiliteti absolut i atorvastatinës është përafërsisht 12% dhe disponibiliteti sistematik i aktivitetit inhibues të HMG-CoA reduktazës është përafërsisht 30%. Disponibiliteti i ulët sistematik i atribuohet klirenist presistematik në mukozën gastrointestinale dhe/ose metabolizmit të kalimit të parë nëpër mëlçi.

Distribrimi

Volumi mesatar i distribuimit të atorvastatinës është afërsisht 381 l. Atorvastatina është ≥ 98% e lidhur për proteinave të plazmës.

Biotransformimi

Atorvastatina metabolizohet nga citokrom P450 3A4 në orto dhe parahidroksil derivate dhe produkte të ndryshme të beta-oksidimit. Përveç nga rrugë të tjera, këto produkte janë metabolizuar më tej

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

nëpërmjet glukuronidimit. Në *in vitro*, inhibimi i HMG-CoA reduktazës nga metabolitët orto dhe parahidroksil është ekuivalent me atë të atorvastatinës. Përafërsisht 70% e qarkullimit të aktivitetit inhibues të HMG-CoA reduktazës i atribuohet metabolitët aktiv.

Eliminimi

Atorvastatina eliminohet kryesisht me rrugë biliare pas metabolizmit hepatic dhe/ose ekstrahepatic. Megjithatë, atorvastatina nuk duket se i nënshtrohet recirkulimit të rëndësishëm enterohepatic. Do të thotë gjysmë-jeta e eliminimit të atorvastatinës nga plazma të njerëzit është rreth 14 orë. Gjysmë-jeta e aktivitetit inhibues për HMG-CoA reduktazën është përafërsisht 20 deri në 30 orë për shkak të kontributit të metabolitëve aktiv.

Atorvastatina është supstrat i transporterëve hepaticë, polipeptideve anion-transportuese organike 1B1 (OATP1B1) dhe 1B3 (OATP1B3) transporterëve. Metabolitet e atorvastatinës janë supstrate të OATP1B1. Atorvastatina gjithashtu është identifikuar si supstrat i transportuesve të rrjedhjes P-glikoproteinë (P-gp) dhe rezistencës së proteinës ndaj kancerit të gjirit (BCRP), që mund të kufizojë absorbimin e zorrëve dhe klirensin biliar të atorvastatinës.

Popullatat e posaçme

Të moshuarit: përqendrimet e atorvastatinës dhe metabolitëve të saj aktiv në plazmë janë më të larta në të studiuarit e moshuar të shëndetshëm sesa te të rriturit e rinj, ndërsa efektet në lipide ishin të krahasueshme me ato të para të pacientët e popullatës së të rinjëve.

Pacientët pediatrik: Në një studim të hapur 8-javor, pacientët pediatrik sipas Tanner faza 1 (n = 15) dhe Tanner faza ≥ 2 (n = 24), (të moshës 6-17 vjet) me hiperkolesterolemi familjare heterozigote dhe LDL-kolesterol ≥ 4 mmol/l vlerat në fillim u trajtuan një herë në ditë me atorvastatin 5 mg ose 10 mg në formën e tabletave përtypëse ose 10 ose 20 mg atorvastatin në formën e film tabletave të mbështjellura. Peshë e trupit ishte e vetmja që ndryshoj në PK modelin e grupit me atorvastatin. Klirensi oral i dukshëm i atorvastatinës te të studiuarit pediatrik ishte i ngjashëm me të rriturit kur në mënyrë alometrik përshkallëzohet nga peshë e trupit. Rënie të qëndrueshme në LDL-kolesterol dhe trigliceride TC janë vërejtur mbi shtrirjen e atorvastatinës dhe ekspozimeve të o-hidroksiatorvastatinës.

Gjinia: Përqendrimet e atorvastatinës dhe metabolitëve të saj aktiv ndryshojnë te femrat dhe meshkujt (femrat: përafërsisht 20% më i lartë C_{max} dhe rreth 10% më i ulët AUC). Këto dallime nuk kanë rëndësi klinike, dhe nuk rezultojnë në dallime klinike të rëndësishme në efektet e lipideve në mes të femrave dhe meshkujve.

Insuficienca renale: sëmundjet renale nuk kanë ndikim në përqendrimet e atorvastatinës dhe metabolitëve të saj aktiv në plazmë ose në efektet e lipideve.

Insuficienca hepaticë: përqendrimet e atorvastatinës dhe metabolitëve të saj aktiv janë rritur dukshëm (C_{max} përafërsisht 16 herë dhe AUC përafërsisht 11-herë.) te pacientët me sëmundje kronike alkoholike të mëlçisë (Child-Pugh B).

SLCO1B1 polimorfizëm: futja e të gjithë inhibitorëve të HMG-CoA reduktazës në mëlçi duke përfshirë atorvastatinën, përfshin OATP1B1 transportuesin. Te pacientët me SLCO1B1 polimorfizëm, ekziston rreziku i rritjes së ekspozimit të atorvastatinës, e cila mund të çojë në një rritje të rrezikut të rabdomiolizës (shih seksionin 4.4). Polimorfizmi në kodimin e genit OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) është i lidhur 2,4-herë ekspozimit më të lartë të atorvastatinës (AUC) sesa në individët pa këtë variant të gjenotipit (c.521TT). Një futje e dëmtuar gjenetike e atorvastatinës në mëlçi është gjithashtu e mundur te këta pacientë. Pasojat e mundshme për efikasitetin janë të panjohura.

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

5.3 Të dhënat paraklinike

Atorvastatina ishte negative për potencialin mutagjen dhe klastogjen në 4 grupe të testimit *in vitro* dhe në 1 (një) analizë *in vivo*. Atorvastatina nuk është gjetur të jetë kancerogjene te minj të mëdhenj, por dozat e larta në minj (nga 6 deri 11-herë vlera më të mëdha AUC 0-24h se sa te njerëzit në dozë më të lartë të rekomanduar) kanë rezultuar në adenoma hepatoqelizore te meshkujt dhe karcinoma hepatoqelizore te femrat.

Ka të dhëna nga studimet e kafshëve eksperimentale se inhibitorët e reduktazës të HMG-CoA mund të ndikojnë në zhvillimin e embrioneve ose fetusit. Te minj të mëdhenj, lepuj dhe qenë, atorvastatina nuk kishte efekt mbi fertilitetin dhe nuk ishte teratogjenike; megjithatë, në doza maternale toksike, toksiciteti fetal është vërejtur në minj të mëdhenj dhe lepuj. Zhvillimi i pasardhësit të minjëve të mëdhenj u vonua dhe mbijetesa pas lindjes është reduktuar për shkak të ekspozimit të nënave në doza të larta të atorvastatinës. Të minj të mëdhenj, ka dëshmi të transferit përmes placentës. Te minj të mëdhenj, përqendrimet e atorvastatinës në plazmë janë të ngjashme me ato në qumësht. Nuk dihet nëse atorvastatina ose metabolitët e saj ekskretohen në qumështin e njeriut.

6. VEÇORITË FARMACEUTIKE

6.1 Lista e eksipientëve

Film tableta të mbështjellura 10 mg, 20 mg

Bërthama e tabletës:

Povidon
Natrium laurilsulfat
Kalcium karbonat
Celuloza mikrokristaline
Monohidrat laktoze
Kroskarmelozë natrium
Stearat magnezi

Mbështjellësi i tabletës

Poli(vinil) alkohol
Titan dioksid (E171)
Makrogol 3000
Talk

Film tableta të mbështjellura 40 mg

Bërthama e tabletës:

Povidon
Natrium laurilsulfat
Kalcium karbonat
Celuloza mikrokristaline
Monohidrat laktoze
Kroskarmelozë natrium
Krospovidon
Stearat magnezi

Mbështjellësi i tabletës

Hipromelozë
Titan dioksid (E171)

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Makrogol 400

6.2 Papajtueshmëritë

Nuk ka të dhëna.

6.3 Afati i përdorimit

2 vjet.

6.4 Përkujdesje të veçanta gjatë ruajtjes

Ruajeni në paketim origjinal të mbrojtur nga lagështia.

6.5 Lloji dhe përmbajtja e ambalazhit

Blister (Alu folie, OPA/Alu/PVC folie): 30 film tableta të mbështjellura (3 blistera me nga 10 tableta) në kuti.

6.6 Përkujdesjet për dispenzimin e materialit i cili duhet të hudhet pas përdorimit të barit.

Çdo produkt medicinal ose material i papërdorur duhet të hidhet në pajtim me kërkesat lokale.

7. MBAJTËSI I AUTORIZIM MARKETINGUT

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

8. NUMRI(AT) I AUTORIZIM MARKETINGUT

PMA 001/16/11/2016, PMA 002/16/11/2016, RMA 2292/08/04/2021

9. DATA E AUTORIZIMIT/RIPËRTRIRJES SË PARË

Data e autorizimit të parë: 04/12/2008, 04/12/2008, 18/03/2011

Data e ripërtrirjes së fundit: 16/11/2016, 16/11/2016, 08/04/2021

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT

Shtator, 2024