КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аторджен 10 mg филмирани таблетки
Аторджен 20 mg филмирани таблетки
Аторджен 40 mg филмирани таблетки
Аторджен 80 mg филмирани таблетки

Atorgen 10 mg film-coated tablets
Atorgen 20 mg film-coated tablets
Atorgen 40 mg film-coated tablets
Atorgen 80 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20100764/65/66/67
Разрешение № II-31091-4/ 08-10-2015
Одобрение № ...../.....

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg, 20 mg, 40 mg или 80 mg аторвастатин (atorvastatin), като аторвастатин калций трихидрат (atorvastatin calcium trihydrate).

Помощно вещество с известно действие:
Всяка филмирана таблетка от 10 mg съдържа 42,50 mg лактоза (lactose), като лактоза безводна (anhydrous lactose).
Всяка филмирана таблетка от 20 mg съдържа 85 mg лактоза (lactose), като лактоза безводна (anhydrous lactose).
Всяка филмирана таблетка от 40 mg съдържа 170 mg лактоза (lactose), като лактоза безводна (anhydrous lactose).
Всяка филмирана таблетка от 80 mg съдържа 340 mg лактоза (lactose), като лактоза безводна (anhydrous lactose).

За пълният списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.
Бели, елипсовидни, двойно изпъкнали филмирани таблетки, с размер приблизително 9,2 mm x 4,7 mm, гладки от едната страна и с гравиран надпис "10" от другата.
Бели, елипсовидни, двойно изпъкнали филмирани таблетки, с размер приблизително 11,2 mm x 6,2 mm, гладки с делителна черта от едната страна и с гравиран надпис "20" от другата.
Бели, елипсовидни, двойно изпъкнали филмирани таблетки, с размер приблизително 14,2 mm x 7,2 mm, гладки с делителна черта от едната страна и с гравиран надпис "40" от другата.
Бели, елипсовидни, двойно изпъкнали филмирани таблетки, с размер приблизително 18,2 mm x 8,7 mm, с делителна черта от едната страна и с гравиран надпис "80" от другата.

Делителната черта е само за улесняване на счупването, за по-лесно поглъщане, а не за да разделя на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

Аторджен е показан като допълнение към диетата за намаляване на повишените стойности на общ холестерол (общ Х), LDL-холестерол (LDL-Х), аполипопротеин В и триглицериди при възрастни пациенти, юноши и деца на възраст над 10 години с първична хиперхолестеролемия, включително фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготен вариант) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (отговаряща на тип IIa и IIb от класификацията на Fredrickson), когато ефектът от диетата и другите нефармакологични средства са недостатъчни.

Аторджен е показан също и за понижаване на общия X и LDL-X при възрастни пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, като допълнение към друго лечение за понижаване на липидите (например афереза на LDL) или в случаите, когато това лечение е недостатъчно.

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

Профилактика на сърдечно-съдови инциденти при пациенти, при които е преценено, че има висок риск за първо сърдечно-съдово събитие (вижте точка 5.1), като допълнение към корекцията на други рискови фактори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Преди приложение на аторвастатин пациентът трябва да бъде поставен на стандартна, понижаваща холестерола диета и трябва да продължи да спазва тази диета по време на лечението с Аторджен.

Дозировката трябва да бъде индивидуализирана в зависимост от изходните стойности на LDL-холестерол, целта на лечението и реакцията на пациента.

Обичайната начална доза е 10 mg веднъж дневно. Корекция на дозата трябва да се извършва през интервали от 4 или повече седмици. Максималната доза е 80 mg веднъж дневно.

Първична хиперхолестеролемия и комбинирана (смесена) хиперлипидемия
Повечето пациенти се повлияват успешно от Аторджен 10 mg веднъж дневно. Терапевтичен ефект се получава до две седмици, а максимален терапевтичен ефект се постига обикновено за 4 седмици. Ефектът се запазва по време на хроничното лечение.

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия
Лечението започва с Аторджен 10 mg дневно. Дозите трябва да се индивидуализират и коригират на всеки 4 седмици до 40 mg дневно. След това дозата може да бъде увеличена до максимум 80 mg дневно или 40 mg аторвастатин еднократно дневно комбиниран със секвестрант на жлъчните киселини.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия
Има само ограничени данни (вижте точка 5.1).
Дозата на аторвастатин при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е 10 до 80 mg дневно (вижте точка 5.1). Аторвастатин трябва да бъде използван като допълнение към други липидо-понижаващи терапевтични продукти (напр. LDL-афереза) при тези пациенти или при невъзможност за използване на такива продукти.

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване
При проучванията за първична профилактика дозата е била 10 mg дневно. Може да са необходими по-високи дози, за да се поддържат стойности на LDL-холестерол според настоящите ръководства.

Пациенти с увреждане на бъбреците
Промяна в дозата не се налага (вижте точка 4.4)..

Пациенти с увреждане на черния дроб
Аторджен трябва да се използва с внимание при пациенти с увреждане на черния дроб (вижте точка 4.4 и 5.2). Аторджен е противопоказан при пациенти с активно заболяване на черния дроб (вижте точка 4.3).

Пациенти в старческа възраст
Ефикасността и безопасността при пациенти над 70 години, приемащи препоръчваните дози са

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

сходни с тези при общата популация.

Педиатрична популация

Хиперхолестеролемия
Използването в педиатрията трябва да се извършва от лекар-специалист с опит в лечението на хиперхолестеролемия при деца и резултата от лечението на пациентите трябва периодично да се оценява.

При пациенти на възраст над 10 години препоръчваната начална доза аторвасатин е 10 mg дневно с повишаване до 20 mg дневно. Повишаването при деца трябва да бъде обосновано от индивидуалния отговор и поносимостта. Данните за безопасност при педиатрични пациенти лекувани с дози над 20 mg, съответстващо на 0,5 mg/kg са ограничени.

Има ограничен опит при деца на възраст 6-10 години (вижте точка 5.1). Аторвастатин не е показан за лечение на пациенти на възраст под 10 г.

Други лекарствени форми/концентрации може да бъдат по-подходящи при тези пациенти.

Начин на приложение
Аторджен е за перорално приложение. Всяка дневна доза аторвастатин се приема еднократно и може да се приема с или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- При пациенти с активно заболяване на черния дроб или при случай на неизяснено персистиращо повишениена серумните трансаминази, надхвърлящо 3 пъти горната граница на нормата;
- .По време на бременност по време на кърмене и при жени в детеродна възраст, неприлагащи сигурни контрацептивни продукти (вижте точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения за безопасност при употреба.

Ефекти върху черния дроб

Трябва да се направят функционални изследвания на черния дроб преди започване на лечението и периодично след това.
При пациенти, при които се появят белези и симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб, тези тестове са задължителни. Пациенти, при които се повишат стойностите на трансаминазите, трябва да бъдат контролирани до изчезване на аномалиите. Ако повишението на трансаминазите надхвърля повече от 3 пъти горната граница на нормата (ГГН) и персистира, се препоръчва намаляване на дозата или преустановяване на приемането на Аторджен (вижте точка 4.8).

Аторджен трябва да се прилага предпазливо при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат анамнеза за заболяване на черния дроб.

Предпазване от инсулт при агресивно намаляване на стойностите на холестерол

Post-hoc анализ на субтиповете инсулти при пациенти без исхемична болест на сърцето (ИБС), които са били с наскоро прекаран инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА), е показал по-висока честота на хеморагичен инсулт при пациентите, включени на терапия с аторвастатин 80 mg спрямо плацебо. Повишен риск беше отбелязан предимно при пациентите с предходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт при включване в проучването. За пациентите с предходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт балансът между рисковете и ползите от аторвастин 80 mg е несигурен и потенциалният риск от хеморагичен инсулт трябва да бъде

внимателно преценен преди започване на терапията (вижте точка 5.1).

Ефекти върху скелетната мускулатура

Аторвастатин, както и другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори може в редки случаи да засегне скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които може да прогресират до рабдомиолиза, едно животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със значително повишение на креатин киназата (КК), стойности (> 10 пъти над ГГН), миоглобинемия и миоглобинурия, което може до доведе до бъбречна недостатъчност.

Преди лечението

Аторвастатин трябва да се използва внимателно при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Стойностите на КК трябва да се определят преди започване на лечение със статин в следните случаи:

- Бъбречно увреждане;
- Хипотиреоидизъм;
- Анамнеза, вкл. и семейна, за наследствени заболявания на мускулите;
- Анамнеза за мускулна токсичност от статин или фибрат;
- Анамнеза за заболяване на черния дроб и/или употреба на значителни количества алкохол;
- При пациентите в старческа възраст (> 70 г.) трябва да се има предвид необходимостта от това изследване в зависимост от наличието на други фактори, предразполагащи към рабдомиолиза;
- Случаи, при които може да се появи повишаване на концентрациите в плазмата, такива като взаимодействия (вижте точка 4.4) и специални популации, включително и генетични субпопулации (вижте точка 5.2).

В такива случаи трябва да се прецени риска от лечението спрямо възможните ползи и се препоръчва клинично мониториране. Не трябва да се започва лечение, ако изходните стойности на КК са значително повишени (> 5 пъти над ГГН).

Определяне на креатин киназа (КК)

Креатин киназата (КК) не трябва да се изследва след физическо натоварване или при наличието на вероятна алтернативна причина за нейното увеличение, тъй като интерпретацията на резултатите в такива случаи е затруднена. Ако изходните стойности на КК са значително повишени (> 5 пъти над ГГН), те трябва да се изследват повторно в рамките на 5 до 7 дни, за да се потвърдят резултатите.

По време на лечението

- Пациентите трябва да бъдат предупредени незабавно да съобщават за поява на болки, схващане или слабост на мускулите, особено в случаите, когато това е придружено с неразположение или треска.
- Трябва да се определят стойностите на КК, ако се появят такива симптоми по време на лечение с аторвастатин. Лечението трябва да се прекрати, ако се установи, че тези стойности са значително повишени (> 5 пъти над ГГН).
- Трябва да се обмисли прекратяване на лечението, ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват постоянен дискомфорт, дори и в случаите, когато стойностите на КК са повишени до ≤ 5 пъти над нормата.
- Ако симптомите отзвучават и стойностите на КК се нормализират, може да се обмисли повторно включване на аторвастатин или започване на терапия с алтернативен статин при използване на най-ниската доза и стриктно мониториране.
- Приемът на аторвастатин трябва да бъде преустановен, ако се установят клинично значимо повишени стойности на КК (>10 пъти над ГГН) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременно приожение на аторвастатин с различни лекарствени продукти, които може да повишат концентрацията на аторвастатин в плазмата, като мощни инхибитори на CYP3A4 или транспортни протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, вориконазол, итраконазол, кетоконазол, посаконазол, HIV-протеазни инхибитори, включително, ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир). Рискът от миопатия може също да бъде повишен при едновременното приложение с гемфиброзил, други фибрати, босепревир, еритромицин, ниацин, езетимиб, телапревир или комбинация от типранавир/ритонавир. Ако е възможно, вместо тези продукти трябва да се обмислят алтернативни (не-взаимодействащи схеми на лечение).

В случаи, когато е необходимо едновременното приложение на тези продукти с аторвастатин, ползата и рискът от съпътстващото лечение трябва да бъдат обмислени внимателно. Когато пациентите полуават лекарствени продукти, повишаващи концентрация на аторвастатин в плазмата, се препоръчва по-ниска начална доза на аторвастатин. В допълнение в случаите с мощни инхибитори на CYP3A4 трябва да се обмисли по-ниска начална доза на аторвастатин и се приепоръчна подходящо клинично проследяване на пациентите (вижте точка 4.5).

Едновременно приложение на аторвастатин и фузидинова киселина не се препоръчва. Поради това трябва да се обмисли временно прикъсване на приложението на аторвастатин по време на лечение с фузидинова киселина (вижте точка 4.5).

Интерстициално заболяване на белия дроб

В изключителни случаи при някои статини е съобщено за интерстициално заболяване на белия дроб, по-специално при лечение продължително време (вижте точка 4.8). Симптомите може да включват диспнея, затруднена кашлица, и общо промяна в общия здравен статус (умора, загуба на тегло и треска). В случай, на съмнение, че при пациента се развива интерстициално заболяване на белия дроб, лечението със статин трябва да се прекрати.

Захарен диабет

Има доказателства, които подсказват, че статините като клас повишават стойностите на глюкозата в кръвта и при някои пациенти с висок риск за развитие на диабет, може да доведе до развитие на хипергликемия, при което състояние е необходимо прилагането на подходящо лечение на диабет. Въпреки това, този риск, се компенсира от намаляване на съдовия риск при употреба на статини и поради това, това не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статин. Пациентите с риск (стойности на глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m^2, повишени стойности на триглицеридите, хипертензия), трябва да се проследяват както клинично така и биохимично, съгласно националните препоръки.

Педиатрична популация

Безопасността при педиатрични пациенти не е проучена (вижте точка 4.8).

Помощни вещества

Аторджен съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, лактазен дефицит на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект от едновременното приложение на лекарствени продукти върху аторвастатин.

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P-450 (CYP3A4) и е субстрат на OATP1B1 транспортера. Едновременното приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или на транспортни протеини може да причини повишаване на концентрациите на аторвастатин в плазмата и да повиши раска от миопатия. Рискът може също да се повиши при

едновременно приложение на аторвастатин с лекарствени продукти, които може да причинят миопатия, като фибринови производни и езетимиб (вижте точка 4.4).

Инхибитори на CYP 3A4
Установено е че, мощни инхибитори на CYP 3A4 причиняват значително понижаване на концентрацията на аторвастатин (вижте Таблица 1 и информацията за специфичните взаимодействия по-долу). Едновременното приложение на мощни инхибитори на CYP 3A4 (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, вориконазол, итраконазол, кетоконазол, посаконазол и HIV-протеазни инхибитори, включително, ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир) по възможност трябва да се избягва. В случаи, когато едновременното приложение на тези продукти с аторвастатин не може да се избегне трябва да се обмисли по-ниска начална доза на аторвастатин и се приепоръчна подходящо клинично проследяване на пациентите (вижте Таблица 1).

Умерени инхибитори на CYP 3A4 (напр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) може да повишат концентрациите на атарвастатин в плазмата (вижте Таблица 1). Наблюдавано е едно покачване на риска от миопатия при приложението на еритромицин в комбинация със статини. Не са провеждани проучвания за взаимодействие, оценяващи ефектите на амиодарон или верапамил върху аторвастатин. Известно е че, както амиодарон, така и верапамил инхибират CYP 3A4 и едновременното приложение с аторвастатин може да причини повишаване на концентрациите на аторвастатин. Поради това при едновременно приложение с умерени инхибитори на CYP 3A4 трябва да се обмисли по-ниска начална доза на аторвастатин и се приепоръчна подходящо клинично проследяване на пациентите. Препоръчва се подходящо клинично набюдение след започване на лечението с инхибитора или промана на дозата му.

Индуктори на цитохром CYP3A4
Едновременното приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром P-450 3A4 (напр. ефавиренц, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до променящо се намаляване на концентрациите на аторвастатин в плазмата. Поради двойния механизъм на взаимодействие на рифампин (индукция на цитохром P-4503A4 и инхибиране на транспортера на хепатоцитния захват OATP1B1) се препоръчва едновременно приложение на аторвастатин с рифампин, тъй като по-късното приложение на аторвастатин след прием на рифампин се свързва със значимо намаление на концентрациите на аторвастатин в плазмата. Ефектът на рифампицин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите обаче е неизестен и ако едновременното приложение не може да се избегне, ефикасността при пациентите трябва внимателно да се проследява.

Инхибитори на транспорните протеини
Инхибитори на транспортните протеини (напр. циклоспорин) може да повишат системните концентрации на аторвастатин (вижте Таблица 1). Ефектът от инхибиране на транспортера на хепатоцитния захват върху концентрацията на аторвастатин в хепатоцитите е неизестен. Ако едновременното приложение не може да се избегне, припоръчва се намаляване на дозата и клинично проследяване на ефикасността (вижте Таблица 1).

Гимфиброзил/Фибрати
Самостоятелната употреба на фибрати се свързва понякога със засягане на мускулите, включително рабдомиолиза. Затова рискът от тези прояви може да се повиши при едновременното приложение на фибрати и аторвастатин. Ако едновременното приложение не може да се избегне, за постигане на терапевтичният ефект, трябва да се използва най-ниска доза на аторвастатин и пациентитите трябва подходящо да се наблюдават (вижте точка 4.4).

Езетимиб
Самостоятелното приложение на езетимиб се свързва със засягане на мускулите, включително рабдомиолиза. Затова рискът от тези прояви може да се повиши при едновременното приложение на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва подходящо клинично мониториране на

тези пациенти.

Колестипол
Концентрациите на аторвастатин и активните му метаболити в плазмата са били по-ниски (приблизително с 25%), когато колестипол е даван заедно със аторвастатин. Ефектът спрямо стойностите на липидните обаче е бил по-изразен, когато аторвастатин и колестипол са прилагани едновременно, отколкото при самостоятелнно приложение на двата лекарствени продукта.

Фузидинова киселина
Не са провеждани проучвания за взаимодействието между аторвастатин и фузидинова киселина. Както при други статини от постмаркетингоните данни има съобщения за засягане на мускулите, включително рабдомиолиза при едновременно приложение на аторвастатин и фузидинова киселина. Механизмът на това взаимодействие не е известен. При такива случаи пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани и може да се наложи временно прекратяване на лечението с аторвастатин.

Колхицин
Въпреки, че не са провеждани проучвания за взаимодействия с аторвастатин и колхицин, съобщавани са случаи на миопатия при едновременно приложение на аторвастатин и колхицин и трябва да се внимава, когато се предписва на аторвастатин с колхицин.

<u>Ефект на аторвастатин върху лекарствени продукти при едновременно приложение</u>
Дигоксин
При многократно приложение на дигоксин едновременно с 10 mg аторвастатин равновесните концентрации на дигоксин в плазмата незначително се повишават.. Пациенти, които приемат дигоксин, трябва да бъдат внимателно проследявани.

Перорални контрацептиви
Едновременното прилагане на аторвастатин с перорален контрацептив води до повишена концентрация на норетинидрон и етинил естрадиол в плазмата.

Варфарин
В едно клинично проучване при пациенти приемащи варфарин продължително време, едновременното приложение на аторвастатин 80 mg дневно и варфарин води до леко понижение от около 1,7 sec. на протромбиновото време в първите 4 дни на лечението и връщане към нормата към 15-тия ден от лечението с аторвастатин. Въпреки че, са съобщени само много редки случаи на клинично значимо антикоагулантно взаимодействие, протромбиновото време трябва да бъде определено преди началото на приложение на аторвастатин при пациентите, получаващи кумаринови антикоагуланти и често през ранната фаза на лечение за да се гарантира, че няма да се прояви удължаване на протромбиновото време. След стабилизирането на протромбиновото време то трябва да се проследява периодично, съгласно препоръките за пациенти приемащи кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на аторвастатин се промени или приема се прекрати горната процедура трябва да се повтори. При пациенти, които не приемат антикоагуланти. приложението на аторвастати не води до кървене или промени в протромбиновото време.

<u>Педиатрична популация</u>

Проучвания за лекарствени взаимодействия са провеждани само при възрастни. Взаимодействията при педиатрична популация не са известни. Взаимодействията посочени по-горе и предупрежденията в точка 4.4 трябва да имат предвид при педиатрична популация.

Таблица 1: Ефект от едновременното приложение на лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин.

Едновременно прилаган *лекарствен продукт* и дозировката му	Аторвастатин		
	Доза в mg	Промяна в AUC[&]	Клинични препоръки [#]
Типранавир 500 mg ДПД/ Ритонавир 200 mg ДПД, 8 дни (14 до 21 ден)	40 mg на 1-ви ден, 10 mg на 20-ти ден	↑ 9,4 пъти	В случай, когато едновременното приложение с аторвастатин е необходимо дозата не трябва да надвишава 20 mg аторвастатин дневно. Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Телапревир 750 mg ЧПД 8час, 10 дни	20 mg, ЕД	↑ 7.9 пъти	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/дневно, *стабилна доза*	10 mg ВД за 28 дни	↑ 8,7 пъти	
Лопинавир 400 mg ДПД/ Ритонавир 100 mg ДПД, 14 дни	20 mg ВД за 4 дни	↑ 5,9 пъти	В случай, когато едновременното приложение с аторвастатин е необходимо, препоръчва се по-ниска насищаща доза на аторвастатин. При дози на аторвастатин надвишаващи 20 mg се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти
Кларитромицин 500 mg ДПД 9 дни	80 mg ВД за 8 дни	↑ 4,4 пъти	
Саквинавир 400 mg ДПД/ Ритонавир (300 mg ДПД от дни, 5-ти – 7-ми, повишаване до 400 mg ДПД на ден 8), дни 4-ти -18-ти, 30 след приема на аторвастатин	40 mg ВД за 4 дни	↑ 3,9 пъти	В случаи, където едновременното приложение с аторвастатин е необходимо, препоръчва се по-ниска насищаща доза на аторвастатин. При дози на аторвастатин, надвишаващи 40 mg, препоръчва се клинично продследяване на тези пациенти.
Дарунавир 300 mg ДПД/ Ритонавир 100 mg ДПД, 9 дни	10 mg ВД за 4 дни	↑ 3,3 пъти	
Итраконазол 200 mg ВД, 4 дни	40 mg, ЕД	↑ 3,3 пъти	
Фосампренавир 700 mg ДПД/ Ритонавир 100 mg ДПД, 14 дни	10 mg ВД за 4 дни	↑ 2,5 пъти	
Фосампренавир 1400 mg ДПД, 14 дни	10 mg ВД за 4 дни	↑ 2,3 пъти	
Нелфинавир 1250 mg ДПД, 14 дни	10 mg ВД за 28 дни	↑ 1,7 пъти ^	Няма специфични препоръки.
Сок от грейфрут, 240 mL, ВД *	40 mg, ЕД	↑ 37 %	Не се препоръчва едновременно приемане на големи количества сок от грейфрут и аторвастатин

Дилтиазем 240 mg ВД, 28 дни	40 mg, ЕД	↑ 51 %	След корекция на началната или последващата доза на дилтиазем, препоръчва се клинично продследяване на тези пациенти.
Еритромицин 500 mg ЧПД, 7 дни	10 mg, ЕД	↑ 33 %^	Препоръчва се по-ниска максимална доза и клинично продследяване на тези пациенти
Амлодипин 10 mg, ЕД	80 mg, ЕД	↑ 18 %	Няма специфични препоръки
Циметидин 300 mg ЧПД, 2 седмици	10 mg ВД за 4 седмици	↓ под 1 %^	Няма специфични препоръки
Антиацидни продукти, съдържащи магнезиев и алуминиев хидроксид 30 mL ЧПД, 2 седмици	10 mg ВД за 4 седмици	↓ 35 %^	Няма специфични препоръки
Ефавиренц 600 mg ВД, 14 дни	10 mg за 3 дни	↓ 41 %	Няма специфични препоръки
Рифампин 600 mg ВД, 7 дни (едновременно приложение)	40 mg, ЕД	↑ 30 %	Ако не може да се избегне едновременно прилагане, комбинация аторвастатин и и рифампин се препоръчва с клинично проследяване.
Рифампин 600 mg ВД, 5 дни (не едновременно приложение	40 mg, ЕД	↓ 80 %	
Гемфиброзил 600 mg ДПД, 7 дни	40 mg, ЕД	↑ 35 %	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти
Фенофибрат 160 mg ВД, 7 дни	40 mg, ЕД	↑ 3 %	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти
Боцепревир 800mg ТПД, 7 дни	40 mg ЕД	↑ 2,3 пъти	Препоръчва се по- ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти. Дозата на аторвастатин не трябва да превишава 20 mg дневно при едновременно приложение с боцепревир.

& Данните представени като х-пъти промяна показват обикновеното съотношение между едновременното приложение и приложението на аторвастатин самостоятелно.(напр., 1-път = без промяна). Данните представени като % промяна показват разликата в % по отношение на приложението на аторвастатин самостоятелно.(напр. 0% = без промяна).

Вижте точки 4.4 и 4.5 за клинично значение.

*Съдържа един и повече съставки, които инхибират CYP3A4 и може да повиши концентрацията на лекарствения продукт в плазмата, който се метаболизира от CYP3A4. Приема на една чаша с 240 ml сок от грейфрут също води до намаляване на AUC на активният орто-хидрокси метаболит с 20,4%. Големи количества сок от грейфрут (над 1,2 l дневно в продължение на 3 дни) повишават AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активния (аторвастатин и метаболитите).

^ Общата еквивалентна активност на аторвастатин
Повишението е показано с "↑", намалението с "↓"
ВД = веднъж дневно; ЕД= единична доза; Д ПД= два пъти дневно; ТПД=три пъти дневно; ЧПД= четири пъти дневно.

Таблица 2: Ефект на аторвастатин върху фармакокинетиката на лекарствени продукти, прилагани едновременно.

Аторвастатин и доза	Лекарствен продукт прилаган едновременно		
	Лекарствен продукт/Доза (mg)	Промяна в AUC[&]	Клинични препоръки [#]
80 mg ВД за 10 дни	Дигоксин 0,25 mg ВД, 20 дни	↑ 15 %	Пациенти, приемащи дигоксин трябва да бъдат подходящо проследявани.
40 mg ВД за 22 дни	Перорални контрацептиви ВД, 2 месеца, - норетиндрон 1 mg - етинил естрадиол 35 µg	 ↑ 28 % ↑ 19 %	Няма специфични препоръки
80 mg ВД за 15 дни	* Феназон, 600 mg ЕД	↑ 3 %	Няма специфични препоръки
10 mg ЕД	Типранавир 500 mg ДПД/ритонавир 200 mg ДПД, 7 дни	Без промяна	Няма специфични препоръки
10 mg ВД за 14 дни	Фозампренавир 1400 mg ДПД, 14 дни	↓ 27%	Няма специфични препоръки
10 mg ЕД за 4 дни	Фозампренавир 700 mg ДПД/, 14 дни/ ритонавир 100 mg ДПД за 14 дни	Без промяна	Няма специфични препоръки

[&]Данните, представени като % промяна показват разликата в % по отношение на приложението на аторвастатин самостоятелно (напр. 0% = без промяна).
* Едновременното приложение на многократни дози на аторвастатин и феназон показва малък или неустановим ефект върху клирънса на феназон.
Повишението е показано с "↑", намалението с "↓"
ВД = веднъж дневно; ЕД= единична доза, ДПД=два пъти дневно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Аторджен е противопоказан по време на бременност (вижте точка 4.3). Безопасността при бременни жени не е доказана. Не са провеждани контролирани клинични проучвания с аторвастатин при бременни жени. Получени са редки съобщения за вродени аномалии след употреба на HMG-CoA-редуктазни инхибитори. Експериментални изследвания с животни показват репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3).

Лечение с аторвастатин на майката може да намали стойностите на мевалонат във фетуса, който е прекурсор на биосинтеза на холестерол. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекъсването по време на бременност на приема на лекарствени продукти, които понижават липидите би имало слабо влияние на късния риск, свързан с първична хиперхолестеролемия.

Поради тези причини Аторджен не трябва да се използва от бременни жени, планиращи бременност или подозиращи, че са бременни. Лечението с Аторджен трябва да се прекрати по време на бременност или до установяване на липса на бременност (вижте точка 4.3).

Кърмене
Не е известно дали аторвастатин и метаболитите му се екскретират в човешката кърма. При плъхове концентрацията на аторвастатин и неговите активни метаболити в плазмата е сходна с тази в кърмата (вижте точка 5.3). Поради риска от възможни сериозни нежелани реакции, жени, които вземат Аторджен не трябва да кърмят (вижте точка 4.3). Аторвастатин е противопоказан по време на кърмене (вижте точка 4.3).

Фертилитет
В експериментални изследванея с животни аторвастатин не е показал ефект върху фертилитета при оптни животни от мъжки и женски пол (вижте точка 5.3).

Жени в детеродна възраст.
Жени в детеродна възраст трябва да използват подходящи контрацептивни мерки по време на лечение (вижте точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Аторджен повлиява в незначителна степен способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

От данните от плацебо контролирани клинични проучвания с аторвастатин при 16066 пациенти (8755 аторвастатин спрямо 7311 плацебо), лекувани в продължение на средно 53 седмици, при 5,2% от пациентите приема на аторвастатин беше прекратен поради нежелани реакции, сравнение с 4% от плацебо групата.

От данните от клинични проучвания и обширни постмаркетингови данни по-долу е представен профилът нанежеланите реакции на Аторджен.

Очакваната честота на нежеланите реакции е определена както следва: Чести (≥1/100, < 1/10); Нечести (≥1/1000, < 1/100); Редки (≥1/10000, < 1/1000), Много редки (< 1/10000).

Инфекции и инфестации
Чести: назофарингит

Нарушения на кръвта и лимфната система
Редки: тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система
Чести: Алергични реакции.
Много редки: Анафилаксия.

Нарушения на метаболизма и храненето
Чести: Хипергликемия.
Нечести: Хипогликемия, покачване на теглото, анорексия

Психиатрични нарушения
Нечести: Кошмари, безсъние.

Нарушения на нервната система
Чести: Главоболие.
Нечести: Замайване, парестезия, хипоестезия, дисгеузия, амнезия
Редки: Периферна невропатия.

Нарушения на окото

Нечести: Замъглено виждане.
Редки: Нарушение на зрението.

Нарушения на ухото и лабиринта
Нечести: Шум в ушите
Много редки: Загуба на слуха

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения
Чести: Фаринголарингеална болка, епистаксис.

Стомашно-чревни нарушения
Чести: запек, Флатуленция, диспепсия, гадене, диария
Нечести: Повръщане, болка в горната и долна част на корема, уригване, панкреатит.

Хепато-билиарни нарушения
Нечести: Хепатит.
Редки: Холестаза.
Много редки: Чернодробна недостатъчност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан
Нечести: *Уртикария, кожни обриви, пруритус, алопеция.*
Редки: Ангионевротичен оток, булозен дерматит, включително едема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан
Чести: Миалгия, артралгия, болка в ставите, мускулни спазми, оток на ставите, болка в гърба.
Нечести: Болка във врата, мускулна умора.
Редки: *Миопатия, миозит, рабдомиолиза с или без остра бъбречна недостатъчност, тендопатия,* понякога усложнена от руптура на сухожилие.

Нарушения на репродуктивната система и гърдата
Много редки: Гинекомастия.

Общи нарушения и състояния на мястото на приложение
Нечести: Неразположение, астения, болка в гърдите, периферен оток, умора, пирексия.

Лабораторни изследвания
Чести: *Абнормни резултати от чернодробните изследвания, повишаване на стойностите на* креатинкиназа в кръвта.
Нечести: Левкоцити в урината.

Както и при другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, при пациенти, лекувани с Аторджен, е *съобщавано за повишение в стойностите на* трансаминазите в серума. Тези промени обикновено са били леки, преходни и не са налагали преустановяване на лечението. Клинично значимо (≥3 пъти над горните нормални стойности) повишение в стойностите на трансаминазите в серума е установено при 0,8% от пациентите приемали Аторджен. Това повишение е било дозо-зависимо и е било обратимо при всички пациенти.

Подобно на другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, в клинични проучвания са установени *повишени стойности на креатин киназата (КК) в серума,* (повече от 3 пъти над горната граница на нормата) при 2,5% от пациентите приемали Аторджен. Стойности, 10 пъти по-високи от горната граница на нормата, са установени при 0,4% от лекуваните с Аторджен пациенти (вижте точка 4.4).

Ефекти на класа
При някои статини са съобщавани следните нежелани лекарствени реакции:
- *Сексуална дисфункция*
- Депресия

- В изключителни случаи интерстициално заболяване на белия дроб по-специално при лечение продължително време (вижте точка 4.4).
- Захарен диабет: честотата ще зависи от наличието или не на рискови фактори (глюкоза в кръвта на гладно ≥5,6 mmol/l, BMI>30 kg/m^2, повишени стойности на триглицеридите, анамнеза за хипертензия).

Педиатрична популация

Клиничните данни за безопасност включват данни за безопасност от 249 педиатрични пациенти, които са получавали аторвастатин, от тях 7 пациенти са били на възраст под 6 години, 14 пациенти - на възраст от 6 до 9 години, а 228 пациенти са били на възраст от 10 до 17 години.

Нарушения на нервната система
Чести: Главоболие

Стомашно-чревни нарушения
Чести: Коремна болка

Лабораторни изследвания
Чести: Повишаване в стойностите на АЛАТ и КК в кръвта.

Въз основа на наличните данни честотата, вида и тежеста на нежеланите реакции при деца се очаква да бъдат същите, както при възрастни. Понастоящем има ограничен опит по отношение на безопасността при продължително използване при педиатричната популация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, в Изпълнителната агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

Специфично лечение при предозиране на аторвастатин няма. При предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и да се предприемат поддържащи мерки при необходимост. Трябва да се изследват чернодробните ензими и да се мониторират стойностите на КК в серума. Поради високата степен на свързване на аторвастатин с плазмените протеини не може да се очаква хемодиализата да ускори значително клирънса на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Продукти регулиращи липидите, HMG-CoA-редуктазни инхибитори, АТС код С10АА05.

Механизъм на действие
Аторвастатин е селективен, конкурентен HMG-CoA-редуктазен инхибитор, скоростопределящият ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А до мевалонат, прекурсор на стеролите, включително на холестерола. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб се включват в състава на липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и се отделят в плазмата за пренасяне до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се катаболизират преди всичко чрез рецептори с висок афинитет за LDL (LDL-рецептор).

Аторвастатин понижава стойностите на холестерола и липопротеините в плазмата чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и последващата биосинтеза на холестерол в черния дроб и увеличава броя на чернодробните рецептори за LDL върху клетъчната повърхност за усилено усвояване и катаболизъм на LDL.

Фармакодинамични ефекти

Аторвастатин намалява образуването на LDL и броя на LDL-частиците. Аторвастатин причинява значително и дълготрайно повишаване на активността на рецепторите за LDL, придружено с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL-частици. Аторвастатин е ефикасен за понижаване на LDL-холестерола при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, група болни, които обикновено не се повлияват от понижаващи липидите лекарства.

Клинична ефикасност и безопасност

Установено е, че аторвастатин дозозависимо понижава общия холестерол (30-46%), LDL-холестерол (41-61%), аполипопротеин В (34-50%) и триглицеридите (14-33%). Аторвастатин същевременно води до вариабилни повишения на HDL-холестерол и аполипопротеин А1 в дозозависимо клинично проучване. Тези резултати се потвърждават при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилна хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулин-зависим захарен диабет.

Доказано е, че понижението на общия холестерол, LDL-холестерол и аполипопротеин В намалява риска от сърдечно-съдови инциденти и сърдечно-съдова смъртност.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В едно мултицентово, 8 седмично отворено. клинично проучване за милосърдна употреба с факултативен удължен период с различна продължителност бяха включени 335 пациенти, 89 от които с установена хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. При тези пациенти средното понижаване в стойнастта на LDL-холестерол беше около 20%. Аторвастатин е бил прилаган в дози до 80 mg/дновно.

Атеросклероза

В клиничното проучване REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid -Lowering Study-Реверсия на атеросклерозата чрез агресивно липидно понижаване) ефектът на интензивно понижаване на липидите с аторвастатин 80 mg и стандартно понижаване на липидите с правастатин 40 mg при коронарна атеросклероза беше оценено чрез вътресъдово ултразвуково изследване (IVUS) по време на ангиография при пациенти с исхемична болест на сърцето. В това рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, контролирано клинично проучване IVUS беше направен в началото на проучването и на 18-тия месец при 502 пациенти. В групата на аторвастатин (n=253) нямаше прогресия на атеросклерозата.

Средният процент на промяна в общия обем на атеросклеротичната плака от началото на проучването (първичен критерий на проучването) беше -0,4 % (p=0,98) в групата на аторвастатин и +2,7 % (p=0,001) в групата на правастатин (n=249). Сравнение с правастатин ефектите на аторвастатин бяха статистически значими (p=0,02). Ефектът от интензивното понижаване на липидите върху кардиоваскуларния краен критерий на проучването (напр. необходимостта за реваскуларизация, нефатален инфаркт на миокарда, коронарна смърт) не е била оценявана в това проучване.

В групата на аторвастатин LDL-холестерол е бил понижен до средна стойност от 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl± 30) спрямо изходната стойност от 3,98 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28), а в групата на правастатин LDL-холестерол се е понижил до средна стойност от 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl+ 26) спрямо изходната стойност от 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p<0,0001). Аторвастатин също така значително е намалил средните стойности на общия холестерол с 34,1% (правастатин:-18,4%, p<0,0001), средните стойности на триглицеридите с 20% (правастатин:-6,8%, p<0,0009) и средния аполипопротеин В с 39,1% (правастатин: -22,0%,

p=0,0001). Аторвастатин е повишил средния HDL-холестерол средно с 2,9% (правастатин: +5,6%, p=статитически незначимо). Беше установено средо намаляване на С-реактивния протеин с 36,4% при групата на аторвастатин, сревнение с намаляване от 5,2% при групата с правастатин (p<0,0001).

Резултатите от проучването са получени при дозировка от 80 mg. Следователно, те не могат да се екстраполират върху по-ниските дозировки.

Профилите на безопасност и поносимост в двете лекувани групи са били сравними.

Ефектът от интензивното понижаване на липидите върху основните кардиоваскуларни крайни цели не е бил оценяван в това проучване. Поради това клиничната значимост на тези представени резултати по отношение на първичната и вторична профилактика на кардиоваскуларните събития е неизвестна.

Остър исхемичен синдром

В клиничното проучване MIRACL, аторвастатин 80 mg е оценяван при 3086 пациенти (с аторвастатин n=1538) и плацебо (n=1548) с остър исхемичен синдром (инфаркт на миокарда non-Q или нестабилна стенокардия). Лечението е започвано по време на острата фаза след хоспитализация и е продължило за период от 16 седмици. Лечението с аторвастатин 80 mg/дневно увеличаваше времето да поява на комбинираната първична крайна цел, определен като смърт, независимо от причината, нефателен инфаркт на миокарда ресусцитиран сърдечен арест или стенокардия с данни на исхемия на миокарда, налагаща хоспитализация, показвайки намаляване на риска с 16% (p=0,048). Това се дължеше главно на едно намаляване с 26% на повторната хоспитализация за стенокардия с данни за исхемия на миокарда (p=0,018). Другите вторични краини цели не са достигнали статическа значимост сами по себе си (общо: плацебо 22,2%, аторвастатин 22,4%).

Профилът на безопастност на аторвастатин в клиничното проучване MIRACL съотвестваше с описаният в точка 4.8.

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

Ефектът на аторвастатин върху фатална и нефатална исхемична болест на сърцето е оценен в *рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване*, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Пациентите са били хипертоници, на възраст 40-79 години, без *предходен миокарден инфаркт или лечение* за стенокардия и със стойности на общ холестерол (ОХ) ≤6,5 mmol/l (251 mg/dl). Всички пациенти са имали най-малко 3 предварително дефинирани сърдечно-съдови *рискови фактори: мъжки пол*, възраст ≥55 години, пушене, диабет, анамнеза за ИБС при родственик от първа линия, ОХ/HDL-холестерол >6, периферно съдово заболяване, лявокамерна хипертрофия, *предходен мозъчно-съдов* инцидент, специфична ЕКГ аномалия, протеинурия/албуминурия. Не всички включени пациенти са преценени като пациенти с висок риск за първи сърдечно-съдов инцидент.

Пациентите са лекувани с *антихипертензивна терапия (амлодипин-базов режим*, или атенолол-базов режим), както и аторвастатин 10 mg дневно (n=5168) или плацебо (n=5137).

Ефектът за намаляване на абсолютния и относителния риск с аторвастатин е бил както следва:

Инцидент	Относително намаление на риска (%)	Брой на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно намаление на риска (%)	Стойност на p
Фатална ИБС плюс нефатален МИ	36 %	100 спрямо 154	1,1 %	0,0005

Общо сърдечно-съдови инциденти и

реваскуларизационни процедури	**20 %**	**389 спрямо 483**	**1,9 %**	**0,0008**
Общо коронарни инциденти	**29 %**	**178 спрямо 247**	**1,4 %**	**0,0006**

[1] Въз основа на разликата в общата честота на инцидентите, наблюдавани при средно проследяване от 3,3 години.
ИБС - исхемична болест на сърцето; МИ — миокарден инфаркт.

Общата смъртност и сърдечно-съдовата смъртност не са значимо намалени (185 спрямо 212 инцидента, p=0,17 и 74 спрямо 82, p=0,51). В анализа на подгрупата по пол (81 % мъже, 19% жени) благоприятен ефект на аторвастатин е бил наблюдаван при мъжете, но не може да се установи при жените, вероятно поради ниската честота на инциденти в подгрупата жени. Общата и сърдечно-съдовата смъртност е числено по-висока при жените (38 спрямо 30 и 17 спрямо 12), но това не е било статистически значимо. Имало е значително терапевтично взаимодействие от антихипертензивната основна терапия. Първичната крайна цел (фатална ИБС плюс нефатален МИ) са значимо намалени от аторвастатин при пациенти, лекувани с амлодипин (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), но не и при тези, лекувани с атенолол (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

Ефектът на аторвастатин върху фатално и нефатално сърдечно-съдово заболяване беше също оценен в рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, плацебо-контролирано проучване Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) при пациенти с тип 2 диабет, 40-75-годишни, без предходна анамнеза за сърдечно-съдово заболяване и с LDL-холестерол ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) и триглицериди ≤ 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Всички пациенти са имали поне един от следните рискови фактори: хипертензия, тютюнопушене, ретинопатия, микроалбуминурия или макроалбуминурия.
Пациентите са лекувани с аторвастатин 10 mg дневно (n=1428) или плацебо (n=1410) при средно проследяване от 3,9 години.

Ефектът за намаляване на абсолютния и относителния риск с аторвастатин е бил както следва:

Инцидент	Относително намаление на риска (%)	Брой на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно намаление на риска[1] (%)	Стойност на p
Големи сърдечно-съдови инциденти (фатален и нефатален ОМИ, тих МИ, внезапна ИБС смърт, нестабилна стенокардия, CABG, PTCA, реваскулизация, инсулт)	37 %	83 спрямо 127	3,2 %	0,0010
МИ (фатален и нефатален ОМИ, тих МИ)	42 %	38 спрямо 64	1,9 %	0,0070
Инсулти (фатални и нефатални)	48 %	21 спрямо 39	1,3 %	0,0163

[1]Въз основа на разликата в общата честота на инцидентите, наблюдавани при средно проследяване от 3,9 години.
ОМИ - остър миокарден инфаркт; CABG - коронарен артериален байпас; ИБС – исхемична болест на сърцето; МИ - миокарден инфаркт; PTCA - перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика.

Няма доказателство за разлика в ефекта от лечението според пола, възрастта или първоначалните стойности на LDL-холестерол на пациента. Благоприятна тенденция е наблюдавана при смъртността (82 смъртни случаи при плацебо групата спрямо 61 в групата на аторвастатин, p=0,0592).

Рецидивиращ инсулт

В проучването Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), е оценен ефектът на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо върху инсулта при 4731 пациенти с инсулт или преходна исхемична атака (TIA) в рамките на предходните 6 месеца и без анамнеза за ИБС. От пациентите 60% са мъже, на възраст 21-92 години (средна възраст 63 години) и изходни стойности на LDL средно 133 mg/dl (3,4 mmol/1). Средната стойност на LDL-холестерол по време на лечението с аторвастатин е 73 mg/dl (1,9 mmol/1) и 129 mg/dl (3,3 mmol/1) по време на лечението с плацебо. Средната продължителност на проследяване е 4,9 години.

Аторвастатин 80 mg е намалил риска от първичната крайна цел фатален и нефатален инсулт с 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; p=0,05 или 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03 след адаптиране на изходните характеристики), сравнение с плацебо. Общата смъртност е 9,1% (216/2365) при аторвастатин, спрямо 8,9% (211/2366) при плацебо.

В post-hoc анализ аторвастатин 80 mg е намалил честотата на исхемичен инсулт (218/2365, 9,2%, спрямо 274/2366, 11,6%, p=0,02) и е повишил честотата на хеморагичен инсулт (55/2365, 2,3%, спрямо 33/2366, 1,4%, p=0,02), сравнение с плацебо.

- Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациентите, които са с предшестващ хеморагичен инсулт при включване в проучването (7/45 при аторвастатин, спрямо 2/48 при плацебо; HR 4,06; CI 0,84-19,57), а рискът от исхемичен инсулт е сходен в двете групи (3/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 1,64; 95% C1, 0,27-9,82)
- Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациенти, които са с предшестващ лакунарен инфаркт при включване в проучването (20/708 при аторвастатин, спрямо 4/701 при плацебо; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,6), но рискът от исхемичен инсулт при тези пациенти също е намалял 79/708 при аторвастатин, спрямо 102/701 при плацебо; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Възможно е крайният риск от инсулт да е повишен при пациентите с предходен лакунарен инфаркт, които получават аторвастатин 80 mg дневно.

Общата смъртност е 15,6% (7/45) при аторвастатин, спрямо 10,4% (5/48) при плацебо в подгрупата пациенти с предходен хеморагичен инсулт. Общата смъртност е 10,9% (77/708) при аторвастатин спрямо 9,1% (64/701) при плацебо в подгрупата пациенти с предходен лакунарен инфаркт.

Педиатрична популация

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия при деца на възраст 6-17 години.

Фармакокинетиката, фармакодинамиката, безопасността и поносимостта на аторвастатин при деца и юноши, с доказана генетично хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходни стойности на общ холестерол ≥ 4 mmol/l бяха изследвани в рамките на 8 седмично, отворено клинично проучване, включващо общо 39 пациенти на възраст 6-17 години, разделени на две групи: група А-15 деца на възраст 6-12 години, първи стадий по Танер и група Б-24 деца на възраст 10-17 години, ≥ 2 стадий по Танер.

Началната доза на аторвастатин в групата А беше 5 mg дневно (като таблетки за дъвчене), а в групата Б-10-5 mg дневно (таблетки). При недостигане на прицелните стойности на LDL-холестерол ‹3,35 mmol/l, на седмица 4-та и при добра поносимост на аторвастатин беше разрешено удвояване на дозата.

На втората седмица от лечението при всички пациенти се наблюдаваше спадане на средните стойности на LDL-холестерол, общ холестерол, VLDL-холестерол и аполипопротеин-В. При пациентите, при които дозата на продукта беше удвоена, две седмици по-късно отново беше отчетено допълнително понижение. Средният процент на понижение в стойностите на липидните показатели в двете групи беше съпоставимо, независимо дали пациентите са били оставени на първоначалната доза или тя е била удвоена. На 8-та седмица от лечението средният процент на промяна в стойностите на LDL-холестерол и общия холестерол, спрямо изходните стойности беше 40% и 30% съответно при различните дози.

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия при деца на възраст 10-17 години.

При едно двойно-сляпо, плацебо контролирано клинично проучване, последвано от фаза на отворена класификация, 187 момчета и момичета на възраст 10-17 години (средно 14,1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (FH) или тежка хиперхолестеролемия са били рандомизирани на аторвастатин (n=140) или плацебо (n=47) в продължение на 26 седмици и след това всички са получавали аторвастатин за 26 седмици. През първите 4 седмици дозата на аторвастатин е била 10 mg веднъж дневно, след което при стойности на LDL-холестерол >3,6 mmol/l доза беше удвоена до 20 mg. По време на 26-седмичната двойно-сляпа фаза на лечение, приложението на аторвастатин доведе до статистически значимо понижение в стойностите на общия холесторол, LDL-холестерол, триглицеридите и аполипопротеин В в плазмата. Така, по време на 26-седмичната двойно-сляпа фаза на лечение в групата на аторвастатин бяха достигнати *средини сойности на* LDL-холестерол от 3,38 mmol/l (1,81-6,28 mmol/l), сравнение с 5,91 mmol/l (3,93-9,96 mmol/l) в плацебо групата.

Допълнително клинично проучване върху приложенеито на аторвастатин, сравнен с колестипол *при деца на възраст* 10-18 години с хиперхолестеролемия показа, че приложението на аторвастатин (n=25) води до статистически значимо понижение на LDL-холестерол на 26-та *седмица* (p<0,05), *сравнение с колестипол* (*n*=31).

Едно сравнително клинично проучване при пациенти с тежка хиперхолестеролемия (включително хомозиготна хиперхолестеролемия.) включва 46 педиатрични пациенти, при които беше прилаган *аторвастатин*, а *дозата беше повишавата в зависимост* от отговора кам лечението (някои получаваха 80 mg дневно). Проучването е продължило 3 години и е било отчетено понижаване на *стойностите на LDL-холестерол с 36%.*

Ефективността при продължителното лечение с аторвастатин при деца по отношение намаляване на заболеваемостта и смъртността в зряла възраст не е проучвана.

Европейската Агенция по лекарствата се отказа от правото си да подава резултати от клинични *проучвания с аторвастатин при деца на възраст от 0 до под 6 години за лечение на хетерозиготна* хиперхолестеролемия и при деца на възраст от 0 до под 18 години за лечение на хомозиготна *фамилна хиперхолестеролемия* комбинирана (смесена) хиперхолестеролемия, първична хиперхолестеролемия и за профилактика на сърдечно-съдови инциденти (вижте точка 4.2 информация за *употреба при деца)*

5.2. *Фармакокинетични свойства*

Абсорбция

Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение; максималната концентрация в плазмата (C_{max}) се постига за 1 до 2 часа. Степента на абсорбция се покачва пропорционално на дозата на аторвастатин. След перорално приложение бионаличността на аторвастатин таблетки е 95 до 99% от тази на разтворите. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12% и системната наличност на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 30%. Ниската системна наличност се отдава на пресистемен *клирънс в гастроинтестиналната мукоза и/или на first-pass метаболизъм в черния дроб.*

Разпределение

Средният обем на разпределение на аторвастатин е приблизително 381 l. Аторвастатин се свързва с плазмените протеини във висока степен ≥98%.

Биотрансформация

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P-450 3A4 до орто- и парахидроксилирани деривати и различни бета-окислителни продукти. Освен другите пътища, тези лекарства се метаболизират допълнително чрез глюкоронидиране. In vitro инхибицията на HMG-CoA редуктазата от орто- и

парахидроксилираните метаболити е екивалентна на тази от аторвастатин. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата се отдава на активните метаболити.

Елиминиране

Аторвастатин се излъчва предимно с жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Вероятно лекарството не претърпява значителна ентерохепатална рециркулация. Средният плазмен полуживот на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Полуживотът на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 20 до 30 часа поради участието на активните метаболити.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст
Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити в плазмата са по-високи при здрави хора в старческа възраст, отколкото при млади пациенти, а ефектите по отношение на липидите са сравними с тези при по-млади пациенти.

Педиатрична популация
Едно отворено 8-седмично клинично проучване деца на възраст 6-17 години, стадий 1 по Танер (n=15) и стадий ≥2 по Танер (n=24), с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходни стойности на LDL-холестерол ≥ 4 mmol/l бяха лекувани с аторвастатин 5 или 10 mg таблетки за дъвчене и 10 или 20 mg филмирани таблетки веднъж дневно съответно. Във фармакокинетичния модел на аторвастатин при популацията единственият значим показател е бил телесното тегло. Пероралният клирънс на аторвастатин при деца беше сходен на този при възрастни, изчислен алометрично чрез телесното тегло. При приложението на различни дози аторвастатин и о-хидрокси аторвастатин беше установено статистически значимо понижение в стойностите на LDL-холестерол и общия холестерол.

Пол
Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити при жените се различават от тези при мъжете (жени: приблизително с 20% по-високи за C_{max} и с около 10% по-ниски за AUC). Тези разлики нямат клинично значение и няма клинично значими разлики между ефектите по отношение на липидите при мъже и жени.

Увреждане на бъбреците
Бъбречните заболявания нямат влияние върху концентрациите на аторвастатин в плазмата или върху липидните ефекти на аторвастатин и неговите активни метаболити.

Увреждане на черния дроб
Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити в плазмата са значително по-високи (приблизително 16 пъти за $C_{(max)}$ и 11 пъти за AUC) при пациенти с хронична алкохолна чернодробна болест (Child-Pugh B).

SLOC1B1 полиморфизъм:
Чернодробното захващане на всички HMG-CoA-редуктазни инхибитори, включително аторвастатин, се осъществява чрез OATP1B1 транспортния протеин. При пациенти с OATP1B1 полиморфизъм има риск от повишаване концентрацията на аторвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вижте тачка 4.4). Полиморфизма на генът кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) се свързва с 2,4 пъти по-висока системна наличност на аторвастатин (AUC), сравнение с индивиди без този генотипен вариант (c.521TT). При тези пациенти е възможно също генетично да е нарушено чернодробното захващане на аторвастатин. Възможните последствия върху ефективността са неизвестни.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Аторвастатин не е показал мутагенен и кластрогенен потенциал в серия от свързани 4 *in vitro* изследвания и 1 *in vivo* изследване. Аторвастатин не е канцерогенен за плъхове, но при прилагане на високи дози при мишки (довели до 6 до 11 пъти по-висока AUC $_{(0-24)}$, сравнение с тази при хора) са се появили случаи на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женските животни.

Има данни от експериментални изследвания при животни, че HMG-CoA-редуктазните инхибитори може да влияят върху развитието на ембрионите и фетусите. При плъхове, зайци и кучета аторвастатин не е оказал ефект върху фертилитета, обаче при токсични дози за майчиният организъм е наблюдавана фетална токсичност при плъхове и зайни. Развитието на поколението при плъхове е забавено, а постнаталното преживяване намалено при високи дози на аторвастатин. При плъхове има доказателства за преминаване на лекарството през плазентата.

В плъхове концентрациите на аторвастатин в плазмата са сходни с тези в млякото. Няма данни дали лекарството или метаболитите му се отделят в кърмата при човек.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Натриев карбонат, безводен
Микрокристална целулоза
L-Аргинин
Лактоза безводна
Кроскармелоза натрий
Хидроксипропил целулоза
Магнезиев стеарат

Филм на таблетката
Опадрай AMB OY-B-28920 съдържащ:
Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Талк
Соев лецитин (E322)
Ксантанова гума (E415)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

Блистер от OPA/Al/PVC/Al и опаковка за таблетки: 3 години
Блистер от PVC/Aclar: 2 години
Опаковката за таблетки да се употреби до 3 месеца след първото отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер от OPA/Al/PVC/Al и опаковка за таблетки: Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.
Блистер от Aclar/PVC/Al: Да се съхранява в оргиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

Опаковка за таблетки от непрозрачен HDPE и капачка от PP, съдържаща 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 200, 250 и 500 филмирани таблетки.

Блистер от Aclar/PVC/Al или блистер от непрозрачен OPA/Al/PVC/Al, в картонена опаковка, съдържащ 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 и 100 филмирани таблетки или блистер с отбелязани дните на седмицата, съдържащ 28 филмирани таблетки в картонена опаковка.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползвано количество от лекарството или остатъци от него трябва да се унищожават съгласно националните изисквания.

6. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Великобритания

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Аторджен 10 mg филмирани таблетки № 20100764
Аторджен 20 mg филмирани таблетки № 20100765
Аторджен 40 mg филмирани таблетки № 20100766
Аторджен 80 mg филмирани таблетки № 20100767

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

30.11.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2015