

**ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20060228Разрешение № 24294 / 26.11.2019

Одобрение № .....

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Atoris 40 mg film-coated tablets  
Аторис 40 mg филмирани таблетки

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg аторвастатин (*atorvastatin*) като аторвастатин калций (*atorvastatin calcium*).

Помощни вещества: лактоза монохидрат и др.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка.

Аторис 40 mg филмирани таблетки са бели, кръгли и леко двойноизпъкнали.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания**Хиперхолестеролемия

Аторис е показан като допълнение към диетата за намаляване на повишените общ холестерол, (общ -С), LDL-холестерол (LDL-С), аполипопротеин В и триглицериди при възрастни, юноши и деца над 10-годишна възраст с първична хиперхолестеролемия, включително фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготен вариант), или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (отговаряща на тип II а и II б от класификацията на Fredrickson), когато ефектът на диетата и другите нефармакологични средства е недостатъчен.

Аторис е показан също и за понижаване на общия холестерол и LDL-С при възрастни с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнение към другите методи за понижаване на липидите (например афереза на LDL) или в случаите, когато тези методи са недостъпни.

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

Профилактика на сърдечно-съдови събития при възрастни пациенти, при които е оценено, че имат висок риск за първо сърдечно-съдово събитие (вж. точка 5.1) като допълнение към корекцията на други рискови фактори.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**Приложение

Преди да получи Аторис пациентът трябва да бъде поставен на стандартна понижавача холестерола диета и трябва да продължи да спазва тази диета по време на лечението с Аторис.



Дозата трябва да бъде индивидуализирана в зависимост от изходните нива на LDL-C, целта на лечението и реакцията на пациента.

Обичайната начална доза е 10 mg веднъж дневно. Корекция на дозата 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 с Аторис 10 mg веднъж дневно. Терапевтичен ефект се достига 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 на пациента трябва да започне с Аторис 10 mg дневно. Дозите 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 и да се комбинират със секвестрант на жлъчните киселини,

#### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Налични са ограничен брой данни (вж. точка 5.1).

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

#### 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 нива на LDL-холестерола според настоящите ръководства.

#### Бъбречна недостатъчност

Не се налага промяна на дозата (вж. точка 4.4).

#### Чернодробна недостатъчност

Аторис трябва да се използва предпазливо при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). Аторис е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

#### Приложение в старческа възраст

Ефикасността и безопасността при пациенти над 70 години, приемащи препоръчаните дози, са сходни с тези при общата популация.

#### Приложение в педиатрията

##### Хиперхолестеролемия:

Прилагането на лекарството в педиатрията трябва да се извършва само от специалист с опит в



лечението на детската хиперлипидемия, като пациентите трябва да бъдат преценявани редовно по отношение на напредъка на лечението.

При пациенти на 10 и повече години препоръчаната стартова доза аторвастатин е 10 mg дневно с увеличаване до 20 mg дневно. Увеличението би трябвало да се извършва съгласно

индивидуалния отговор и поносимост на пациентите в педиатрията. Информацията за безопасността при прилагането на дози над 20 mg дневно, отговарящи на 0,5 mg/kg при пациенти в педиатрията е ограничена.

Опитът в педиатрията при деца между 6- и 10- годишна възраст е ограничен (вж. раздел 5.1).

аторвастатин не се препоръчва за лечение на пациенти под 10-годишна възраст.

Други фармацевтични форми/концентрации може да са по-подходящи за тази популация.

#### Начин на приложение

Аторис е за перорално приложение. Всяка дневна доза аторвастатин се дава еднократно дневно по което и да време от деня, със или без храна.

#### 4.3 Противопоказания

Аторис е противопоказан при пациенти:

- Със свръхчувствителност към активното вещество или към някоя от съставките на лекарството;
- С активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на серумните трансминази, надхвърлящо 3 пъти горната граница на нормата;
- По време на бременност; по време на кърмене и при жени в детеродна възраст, непрिलाгащи сигурни контрацептивни средства (виж точка 4.6)

#### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

##### Чернодробни ефекти

Трябва да се направят функционални чернодробни изследвания преди започване на лечението и периодично след това. При пациенти, при които се появят белези и симптоми, предполагащи чернодробно увреждане, тези тестове са задължителни. Пациенти, при които се повишат нивата на трансминазите, трябва да бъдат контролирани до изчезване на аномалията (аномалиите). Ако повишението на трансминазите, надхвърлящо повече от 3 пъти горната граница на нормата (ULN), персистира, се препоръчва намаляване на дозата или преустановяване на приема на Аторис (вж. раздел 4.8).

Аторис трябва да се прилага предпазливо при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

##### Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)

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 е 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 (вж. точка 5.1).

### Прояви от страна на скелетната мускулатура

Аторвастатин, както и другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, в редки случаи може да окаже неблагоприятно въздействие върху скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдомиолиза, потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със значително повишение на нивата на креатинин киназа (СК) (> 10 пъти над нормата), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат до доведат до бъбречна недостатъчност.

### *Преди лечението*

Аторвастатин трябва да се използва внимателно при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Нивата на СК трябва да се изследват 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 чернодробно заболяване и/или употреба на значителни количества алкохол;
- При пациенти в старческа възраст (> 70 г.) трябва да се има предвид необходимостта от това изследване в зависимост от наличието на други фактори, предразполагащи към рабдомиолиза,
- Когато е възможно повишаване на плазмените нива, напр. при взаимодействия (вж. точка 4.5) и специални популации, вкл. генетични субпопулации (вж. точка 5.2).

В такива ситуации трябва да се прецени риска от лечението спрямо възможните ползи и се препоръчва клинично мониториране.

Не трябва да се започва лечение, ако изходните нива на СК са значително повишени (> 5 пъти над нормата).

### *Измерване на креатинин киназата*

Креатинин киназата (СК) 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 СК са значително повишени (> 5 пъти над нормата), нивата 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 веднага да съобщават за поява на мускулни болки, крампи или слабост, особено когато това е придружено с неразположение или повишение на температурата.
- Трябва да се изследват нивата на СК, ако се появят такива симптоми по време на терапията с аторвастатин. Необходимо е прекратяване на терапията, ако се установи, че тези нива са значително повишени (> 5 пъти над нормата).
- Трябва да се обмисли прекратяване на лечението, ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват постоянен дискомфорт, дори и в случаите, когато СК са повишени до 5 пъти над нормата.
- Ако симптомите отшумят и нивата на СК 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 са налице повишени нива на СК (>10 пъти над нормата) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.

#### Едновременен прием с други лекарствени продукти

Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременен прием на аторвастатин с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като мощните инхибитори на СYP3A4 или транспортните протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол или HIV-протеазни инхибитори включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индиравир, дарунавир и др.) Рискът от миопатия може също да бъде повишен при едновременното приложение с гемфиброзил и други фибрати, еритромицин, ниацин и езетимиб. Ако е възможно, вместо тези лекарствени продукти трябва да се обмисли алтернативно (невзаимодействащо лечение).

В случай, когато е необходимо едновременното приложение на тези лекарствени продукти с аторвастатин, ползата и рискът от съпътстващото лечение трябва да бъдат обмислени внимателно. Когато пациентите получават лекарствени продукти, повишаващи плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва по-ниска максимална доза на аторвастатин. В случаите с едновременно прилагане с мощни инхибитори на СYP3A4 трябва да се обсъди по-ниска начална доза на аторвастатин и се препоръчва съответно клинично мониториране на тези пациенти (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на аторвастатин и фусидинова киселина не се препоръчва, ето защо по време на терапия с фусидинова киселина трябва да се обмисли временно прекратяване на приема на аторвастатин (вж. точка 4.5).

#### Интерстициална белодробна болест

При прием на статини са съобщавани отделни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Проявите могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и общо влошаване на здравето (умора, загуба на тегло и треска). Терапията със статини трябва да се преустанови, ако се подозира, че пациента е развил интерстициална белодробна болест.

#### Педиатрична употреба

Все още няма данни за безопасността на лекарственото средство по отношение на развитието при тази популация (вж. раздел 4.8).

#### Захарен диабет

Някои данни показват, че статините са клас лекарства, който повишава кръвната захар и при някои пациенти, изложени на висок риск от развитие на диабет, може да доведат до състояние на хипергликемия, при което се изисква провеждането на подходящи мерки както при диабет. Този риск, обаче, се компенсира от намаляване на съдовия риск при лечението със статини и затова не трябва да бъде причина за спиране на лечението. На пациентите, изложени на риск (глюкоза на гладно 5.6-6.9 mmol / L, ИТМ > 30kg/ m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, хипертония), следва да назначи провеждане на клинични и биохимични изследвания в съответствие с националните ръководства.

#### Помощни вещества

Аторис съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми 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

##### Ефекти на едновременно приложени лекарствени продукти върху аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира от цитохром Р-450 3А4. (СУР3А4) и е субстрат на транспортните протеини напр. транспортера на чернодробното захващане OATP1В1 . Едновременният прием на лекарствени продукти, които са инхибитори на СУР3А4 или на транспортните протеини може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на аторвастатин, и повишен риск от миопатия. Рискът може да се повиши също при едновременно прилагане на аторвастатин с други лекарствени продукти, притежаващи потенциал да индуцират миопатия като фибрати и езетимиб (вж. точка 4.4).

##### СУР3А4 инхибитори

Мощните СУР3А4 инхибитори са показали, че водят до чувствително по-висока концентрация на аторвастатин (вж. таблица 1 и специфичната информация по-долу). Едновременното прилагане на мощни инхибитори на СУР3А4 (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.) по възможност трябва да се избягва. В случаи, когато не може да се избегне едновременното прилагане на тези лекарствени продукти с аторвастатин, трябва да се обмислят по-ниски начална и максимална дози на аторвастатин, и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациента (вж. Таблица 1).

Умерените инхибитори на СУР3А4 (напр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могат да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). Наблюдаван е повишен риск от миопатия при употреба на еритромицин в комбинация със статини. Не са провеждани проучвания на взаимодействията, които да оценят ефектите на амиодарон или верапамил върху аторвастатин. Известно е, че амиодарон и верапамил инхибират активността на СУР3А4 и едновременното прилагане с аторвастатин може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин. Ето защо при едновременна употреба с умерени инхибитори на СУР3А4 трябва да се обсъди по-ниска максимална доза на аторвастатин и да се проведе подходящо клинично проследяване на пациента. Клинично проследяване се препоръчва както при започване на терапията, така и при последваща промяна на дозировката на инхибитора.

##### Индуктори на СУР3А4

Едновременното приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром Р 450 3А4 (напр. ефавиренц, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до променливо понижаване на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради двойния механизъм на взаимодействие на рифампин (индукция на цитохром Р-450 3А4 и инхибиране на транспортера на хепатоцитното захващане OATP1В1) се препоръчва едновременно прилагане на аторвастатин с рифампин, тъй като по-късното приложение на аторвастатин след прием на рифампин се свързва със значимо намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Влиянието на рифампин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестно и, ако едновременното прилагане не може да се избегне, пациентите трябва да се проследяват внимателно за оценка на терапевтичните ефекти.

Инхибиторите на транспортните протеини (напр. циклоспорин) може да повишат системната наличност на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът от инхибирането на транспортерите на хепатоцитното захващане върху концентрацията на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестен. Ако едновременното прилагане не може да се избегне, се препоръчва понижаване на дозата и клинично наблюдение на ефектите (вж. Таблица 1).



### Гемфиброзил /фибрати

Самостоятелната употреба на фибрати се свързва понякога с миопатия, включително рабдомиолиза. Рискът от такива състояния може да се повиши при едновременното прилагане на фибрати и аторвастатин. Ако едновременното прилагане не може да се избегне, трябва да се прилага най-ниската терапевтична доза аторвастатин и пациента трябва да се мониторира внимателно (вж. точка 4.4).

### Езетимиб

Самостоятелното приложение на езетимиб се свързва с миопатия, включително рабдомиолиза. Затова рискът от такива състояния може да бъде повишен при едновременното прилагане на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се внимателно клинично мониториране на тези пациенти.

### Колестипол

Плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити са били по-ниски (приблизително с 25%), когато колестипол е прилаган едновременно с Аторис. Ефектът спрямо липидните нива обаче е бил по-изразен, когато Аторис и колестипол са прилагани едновременно, отколкото при самостоятелно приложение на двата лекарствени продукта.

### Фусидинова киселина

Не са провеждани проучвания на взаимодействията на аторвастатин с фусидинова киселина. Както с останалите статини, миопатия, включително рабдомиолиза, са съобщавани при постмаркетинговата употреба при едновременно прилагане на аторвастатин и фусидинова киселина. Механизмът на това взаимодействие не е известен. Пациентите трябва внимателно да се мониторират и може да бъде уместно временно преустановяване приема на аторвастатин.

### Ефект на аторвастатин върху едновременно прилагани лекарствени продукти

#### Дигоксин

При многократно приложение на дигоксин едновременно с 10 mg аторвастатин стационарните концентрации на дигоксин се повишават леко.. Пациенти, които приемат дигоксин, трябва да бъдат внимателно проследявани.

#### Перорални контрацептиви

Едновременното прилагане на аторвастатин с перорален контрацептив води до повишена концентрация на норетиндрон и етинил естрадиол.

#### Варфарин

В клинично проучване при пациенти, приемащи продължителна терапия с варфарин, едновременното прилагане на аторвастатин 80 mg дневно и варфарин води до леко понижение от 1,7 секунди на протромбиновото време в първите 4 дни от лечението и връщане към нормата към 15-тия ден на лечението с аторвастатин. Въпреки че много рядко са съобщавани клинично значими взаимодействия с антикоагуланти, протромбиновото време трябва да бъде определено преди започване на аторвастатин при пациенти, получаващи кумаринови антикоагуланти и достатъчно често в началото на терапията, за да се подsigури, че не възниква значима промяна в протромбиновото време. Когато се документира стабилно протромбиново време, то може да бъде мониторирано на интервали, които обикновено се препоръчват при пациенти на кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на аторвастатин се промени или се прекрати приема, трябва да се повтори същата процедура. Терапията с аторвастатин не се свързва с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

### Таблица 1: Ефекти на едновременно прилагани лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин



Едновременно прилаган лекарствен продукт и режим на дозиране	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Промяна в AUC <sup>&amp;</sup>	Клинична препоръка <sup>#</sup>
Тирпанапавир 500 mg два пъти дневно/ Ритонапавир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (от ден 14 до 21)	40 mg от ден 1, 10 mg от ден 20	↑ 9,4 пъти	Когато едновременно прилагане с аторвастатин е необходимо, не превишавайте 10 mg аторвастатин дневно. Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, постоянна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	↑ 8,7 пъти	
Лопинапавир 400 mg два пъти дневно/ Ритонапавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 5,9 пъти	Когато едновременно прилагане с аторвастатин е необходимо, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин надвишаващи 20 mg, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg веднъж дневно за 8 дни	↑ 4,4 пъти	
Саквинапавир 400 mg два пъти дневно/ Ритонапавир (300 mg два пъти дневно от дни 5-7, повишен до 400 mg два пъти дневно на ден 8), дни 5-18, 30 min след дозата на аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,9 пъти	
Дарунапавир 300 mg два пъти дневно/Ритонапавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,3 пъти	Когато едновременно прилагане с аторвастатин е необходимо, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин надвишаващи 40 mg, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Итраконазол 200 mg дневно, 4 дни	40 mg еднократна доза	↑ 3,3 пъти	
Фозампренапавир 700 mg два пъти дневно/ Ритонапавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 2,5 пъти	
Фозампренапавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 2,3 пъти	





Нелфинавир 1250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	↑ 1,7 пъти <sup>^</sup>	Няма специални препоръки.
Сок от грейпфрут, 240 mL веднъж дневно*	40 mg, еднократна доза	↑ 37%	Не се препоръчва едновременния прием на големи количества сок грейпфрут и аторвастатин.
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg, еднократна доза	↑ 51%	След започването на терапията или след промяна на дозировката на дилтиазем, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	10 mg, еднократна доза	↑ 33% <sup>^</sup>	Препоръчва се по-ниска максимална доза и клинично проследяване на пациентите.
Амлодипин 10 mg, веднъж дневно	80 mg, еднократна доза	↑ 18%	Няма специални препоръки.
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	↓ по-малко от 1% <sup>^</sup>	Няма специални препоръки.
Антиацидна суспензия от магнезиев и алуминиев хидроксида, 30 mL четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	↓ 35% <sup>^</sup>	Няма специални препоръки.
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	↓ 41%	Няма специални препоръки.
Рифампин 600 mg веднъж дневно, 7 дни (едновременно приложен)	40 mg еднократна доза	↑ 30%	Ако едновременното прилагане не може да се избегне, се препоръчва клинично проследяване при едновременно прилагане на аторвастатин и рифампин.
Рифампин 600 mg веднъж дневно, 5 дни (дозите са разделени)	40 mg еднократна доза	↓ 80%	
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	↑ 35%	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти.
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	↑ 3%	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти.

\* Стойностите, дадени като x-пъти промяна, представят просто съотношение между съпътстващо прилагане и самостоятелно прилагане на аторвастатин (т.е. 1 = няма промяна). Стойностите, дадени като % промяна, представят % разлика по отношение на самостоятелно приложен аторвастатин (т.е. 0% = няма промяна).



# вж. точки 4.4 и 4.5 за клиничната значимост.

\* Съдържа една или повече съставки, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A4. Приемът на една чаша 240 ml сок от грейпфрут също води до понижаване на AUC от 20,4% за активния ортохидрокси метаболит. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 l дневно за 5 дни) повишава AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активните съставки (аторвастатин и метаболити).

^ Сумарна аторвастатин еквивалентна активност

Повишението е означено като "↑", понижението като "↓"

OD = веднъж дневно, SD = еднократна доза, BID= два пъти дневно, QID= четири пъти дневно

Таблица 2: Ефект на аторвастатин върху фармакокинетиката на едновременно приложени лекарствени продукти

Аторвастатин и схема на дозиране	Едновременно приложен лекарствен продукт		
	Лекарствен продукт/Доза (mg)	Промяна в AUC <sup>&amp;</sup>	Клинични препоръки
80 mg веднъж дневно за 10 дни	Дигоксин 0,25 mg веднъж дневно, 20 дни	↑ 15%	Пациенти приемащи дигоксин трябва да бъдат внимателно проследявани.
40 mg веднъж дневно за 22 дни	Перорални контрацептиви веднъж дневно, 2 месеца - норетиндрон 1 mg - етинилестрадиол 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Няма специални препоръки.
80 mg веднъж дневно за 15 дни	* Феназон, 600 mg еднократна доза	↑ 3%	Няма специални препоръки

<sup>&</sup> Стойностите дадени като % промяна представят % разлика по отношение на самостоятелно приложен аторвастатин (т.е. 0% = няма промяна)

\* Едновременното прилагане на многократни дози аторвастатин и феназон показват малък или недоловим ефект върху клирънса на феназон.

Повишението е означено като "↑", понижението като "↓"

OD = веднъж дневно, SD = еднократна доза

Педиатрична популация



Проучвания върху лекарствените взаимодействия са извършени единствено при възрастни.(вж. раздел 4.8) Степента на взаимодействие в педиатричната популация не е известна. Трябва да се имат предвид гореспоменатите взаимодействия при възрастни и предупрежденията в раздел 4.4 при приложение в педиатричната популация.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението (вж. точка 4.3).

##### Бременност

Аторис е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични проучвания с аторвастатин при бременни жени. Рядко са получавани съобщения за вродени аномалии след интраутеринна експозиция на HMG-CoA-редуктазни инхибитори. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Лечението на майката с аторвастатин може да понижи феталните нива на мевалонат, който е прекурсор на холестероловата биосинтеза. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекратяването на липидопонижаващия лекарствен продукт по време на бременност би трябвало да има малък ефект по отношение на дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия.

По тези причини Аторис не трябва да се прилага при жени, които са бременни, опитват се да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с Аторис трябва да се преустанови за периода на бременността или докато се установи липса на бременност (вж. точка 4.3.)

##### Кърмене

Не е известно дали аторвастатин и неговите метаболити се екскретират в кърмата. При плъхове плазмената концентрация на аторвастатин и неговите активни метаболити е сходна с тази в кърмата.(виж точка 5.3). Поради възможността за сериозни нежелани реакции, жените приемащи Аторис трябва да преустановят кърменето (вж. точка 4.3). Аторвастатин е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

##### Фертилитет

Проучванията при животни не показват влияние на аторвастатин върху мъжкия или женския фертилитет (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Аторис има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Въз основа на данните от клинични проучвания и обширния постмаркетингов опит долу е представен профилът на нежеланите лекарствени реакции на аторвастатин.



Изчислените честоти на нежеланите лекарствени реакции са групирани, както следва: чести ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечести ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редки ( $> 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

Инфекции и инфестации:

Чести: назофарингит.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система

Чести: алергични реакции.

Много редки: анафилаксия.

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: хипергликемия.

Нечести: хипогликемия, повишаване на теллото, анорексия

Психични нарушения

Нечести: кошмари, безсъние.

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие

Нечести: замаяност, парестезия, хипоестезия, дисгеузия, амнезия.

Редки: периферна невропатия.

Нарушения на очите:

Много редки: нарушение на зрението

Редки: зрителни нарушения.

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, оригване, панкреатит.

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: хепатит.

Редки: холестаза.

Много редки: чернодробна недостатъчност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: уртикария, кожен обрив, пруритус, алоpecia.

Редки: ангионевротичен оток, булозен дерматит, включително еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: миалгия, артралгия, болки в крайниците, мускулни спазми, подуване на ставите, болки в гърба.

Нечести: болки във врата, мускулна слабост.

Редки: миопатия, миозит, рабдомиолиза, тендинопатия, понякога усложнена с



разкъсване.

#### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки: гинекомастия

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: неразположение, астения, гръдна болка, периферни отоци умора, наддаване на тегло,

#### Изследвания

Чести: повишени стойности на чернодробните функционални показатели, повишена серумна креатинфосфокиназа.

Нечести: левкоцити в урината.

Както и при другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, при пациенти, лекувани със аторвастатин, е съобщавано за повишени серумни трансминази. Тези промени обикновено са били леки и преходни и не са налагали преустановяване на терапията. Клинично значими (> 3 над нормалните стойности) повишения на трансминазите са установени при 0,8% от болните на Аторис. Тези повишения са били дозо-зависими и обратими при всички пациенти.

Повишени нива на серумната креатин фосфокиназа (СРК) 3 пъти над горната граница на нормата са установени при 2,5% от болните на аторвастатин, подобно на другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори в клинични проучвания. Нива, 10 пъти по-високи от горната граница на нормата, е имало при 0,4% от лекуваните със аторвастатин пациенти (вж. раздел 4.4).

При приложението на някои статини са съобщавани следните нежелани събития:

- Нарушена сексуална функция.
- Депресия.
- Отделни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочна терапия (вж. точка 4.4).
- Захарен диабет: честотата ще зависи от наличието или липсата на рискови фактори (глюкоза на гладно 5.6-6.9 mmol / L, ИТМ > 30kg/ m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, наличието на хипертензия в анамнезата)

#### Педиатрична популация

Клиничната база данни за безопасност включват данни за безопасността при 249 пациента в детска възраст, които са получавали аторвастатин, от които 7 пациенти са били под 6-годишна възраст, 14 пациенти на възраст между 6 и 9 години и 228 пациенти са били 10 и 17 години.

#### *Нарушения на нервната система:*

Чести: главоболие.

#### *Гастроинтестинални нарушения:*

Чести: абдоминална болка.

#### *Проучвания:*

Чести: повишаване на аминотрансферазата, повишаване на серумната креатининфосфокиназа.

Въз основа на наличните данни се очаква честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при възрастни да бъдат същите и при деца. Понастоящем няма голям обем от данни по отношение на безопасността в дългосрочен план при педиатричната популация.



## 4.9 Предозиране

Специфично лечение при предозиране на аторвастатин няма. При предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и да се предприемат поддържащи мерки според необходимостта. Трябва да се изследват чернодробните ензими и да се мониторира нивата на серумната СК. Поради високата степен на свързване на аторвастатин с плазмените протеини не се очаква хемодиализата да ускори значително клирънса на аторвастатин

## 5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, регулиращи липидите, HMG-CoA-редуктазни инхибитори, АТС код C10AA05

Аторвастатин е селективен, компетитивен HMG-CoA-редуктазен инхибитор, скоростопределящ 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 рецептори).

Аторвастатин понижава плазмените нива на холестерола и липопротеините 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.

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 влияят от понижавачи липидите лекарствени продукти.

Установено е, че аторвастатин понижава общия холестерол (30-46%), LDL-холестерола (41-61%), аполипопротеин В (34-50%) и триглицеридите (14-33%), като същевременно води до вариабилни повишения на HDL-C и аполипопротеин А, в доза-зависимо 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-холестерола и аполипопротеин В намалява риска от сърдечно-съдови инциденти и сърдечно-съдова смъртност.

#### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В мултицентрово осем седмично отворено проучване за милосърдна употреба с факултативен удължителен период с различна продължителност, са били включени 325 пациенти, 89 от които са с установена хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. При тези 89 пациенти, средното понижаване на LDL-холестерола е приблизително 50%. Аторвастатин е прилаган в дози до 80 mg/ден.



## Атеросклероза

В клиничното проучване Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid -Lowering Study (REVERSAL) ефектът на интензивно понижаване на липидите с аторвастатин 80 mg и стандартно понижаване на липидите с правастатин 40 mg при коронарна атеросклероза е оценен чрез вътресъдово ултразвуково изследване (IVUS) по време на ангиография при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС). В това рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, контролирано клинично проучване IVUS е направен в началото на проучването и на 18<sup>ма</sup> месец при 502 пациенти. В групата на аторвастатин (n=253) няма прогресия на атеросклерозата. Средният процент на промяна в общия обем на атеросклеротичната плака от началото на проучването (първичен критерий на проучването) е -0,4 % (p=0,98) в групата на аторвастатин и +2,7 % (p=0,001) в групата на правастатин (n=249). В сравнение с правастатин ефектите на аторвастатин са статистически значими (p=0,02). Ефектът на интензивното липидно понижаване върху сърдечно-съдовата крайна цел (напр. необходимост от реваскуларизация, нефатален миокарден инфаркт, коронарна смърт) не е изследван в това проучване.

В групата на аторвастатин LDL-холестеролът се е понижил 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-холестеролът 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 нива 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-С холестерол средно с 2,9% (правастатин: +5,6%, p=NS). Има средно намаление от 36,4% на С-реактивния протеин в групата на аторвастатин в сравнение с намаление от 5,2% в групата на 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 сърдечно-съдови крайни цели не е изследван в това проучване. Поради това, клиничната значимост на тези получени резултати по отношение на първичната и вторична профилактика на сърдечно-съдовите събития, не е известен.

## Остър коронарен синдром

В проучването MIRACL се оценява аторвастатин 80 mg при 3086 пациенти (аторвастатин n=1538; плацебо n=1548) с остър коронарен синдром (non-Q миокарден инфаркт или нестабилна ангина пекторис). Лечението е започнато по време на острата фаза след хоспитализиране и е продължило за период от 16 седмици. Лечението с аторвастатин 80 mg дневно увеличава времето до поява на комбинираната първична крайна точка, определена като смърт, независимо от причината, нефатален миокарден инфаркт, ресусцитиран сърдечен арест или ангина пекторис с данни за исхемия на миокарда, налагаща хоспитализация, показвайки редуция на риска с 16% (p=0,048). Това е предимно вследствие на 26% редуция на рехоспитализацията за ангина пекторис с данни за исхемия на миокарда (p=0,018). Другите вторични крайни цели не достигат статистическа значимост сами по себе си (общо: плацебо: 22,2%, аторвастатин: 22,4%).

Профилът на безопасност на аторвастатин в проучването MIRACL съответства на описаният в точка 4.8.

## Профилактика на сърдечно-съдово заболяване



Ефектът на аторвастатин върху фатална и не-фатална 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 хипертоници, 40-79-годишни, без предходен миокарден инфаркт или лечение за стенокардия и с нива 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-C >6, периферно съдово заболяване, левокамерна 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 (или амлодипин - базиран режим, или атенолол - базиран режим), както и аторвастатин 10 mg дневно (n=5,168) или плацебо (n=5,137).

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 <sup>1</sup> (%)	Стойност на p
Фатална ИБС	36%	100	1,1%	0,0005
плюс нефатален МИ	20%	спрямо 154	1,9%	0,0008
Общо сърдечно-съдови инцидентни и реваскуляризац ионни процедури	29%	389 спрямо 483	1,4%	0,0006
Общо коронарни инциденти		178 спрямо 247		

<sup>1</sup> 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 женската подгрупа. 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 редуцирани от аторвастатин при пациенти, лекувани с амлодипин (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,0008), 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 е оценен също и 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-C  $\leq$  4,14 mmol/l (160 mg/dl) и триглицериди  $\leq$  6,78 mmol/l (600 mg/dl). Всички пациенти са имали поне 1 от следните рискови фактори: хипертония, настоящо пушене, ретинопатия, микроалбуминурия или макроалбуминурия.

Пациентите са лекувани с аторвастатин 10 mg дневно (n=1,428) или плацебо (n= 1,410) 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 (%)	Стойност на p
Големи сърдечно-съдови инциденти (фатален и нефатален остър МИ, тих МИ, внезапна смърт вследствие на ИБС, нестабилна стенокардия, CABG, PTCA, реваскулизация, инсулт)	37%	83	3,2%	0,0010
	42%	спрямо 127	1,9%	0,0070
	48%	38	1,3%	0,0163
МИ (фатален и нефатален ОМИ, тих МИ)		спрямо 64		
Инсулти (фатални и нефатални)		21		
		спрямо 39		

Въз основа на разликата в общата честота на инцидентите, наблюдавани при средно проследяване от 3,9 години; 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 първоначалното ниво на LDL-C на пациента. Благоприятна тенденция е наблюдавана при смъртността (82 смъртни случая 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 пациенти с инсулт или преходна исхемична атака (TIA) в рамките на предходните 6 месеца и без анамнеза за ИБС. Пациентите са 60% мъже, 21-92 години (средна възраст 67



години) и изходно ниво на LDL средно 133 mg/dl (3,4 mmol/L). Средната стойност на LDL-C е 73 mg/dL (1,9 mmol/L) по време на лечението с аторвастатин и 129 mg/dl (3,3 mmol/l) 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 не-фатален инсулт с 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,71- ,00; P=0,05 или 0, 84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03 след адаптиране на изходните характеристики) в 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=0,01) и е повишил честотата на хеморагичен инсулт (55/2365, 2,3% спрямо 33/2366, 1,4%, p=0,02) в 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) и рискът от исхемичен инсулт е сходен в двете групи (3/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 1,64; 95% CI, 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 на ден. 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 педиатрични пациенти на възраст 6-17 години.

Проведено е 8-седмично отворено проучване за оценка на фармакокинетиката, фармакодинамиката и безопасността на аторвастатин при деца и подрастващи с генетично

доказана хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и базови стойност на LDL $\geq$ 4 mmol/L.

Проучването обхваща 39 деца и подрастващи на възраст от 6 до 17 години. КоHORTA А включва

15 деца, на възраст 6 – 12 години в първи стадий по Tanner. КоHORTA Б включва 24 деца на възраст 10 - 17 години в стадий по Tanner  $\geq$ 2.

Началната доза аторвастатин в коHORTA А е 5 mg дневно под формата на таблетка за дъвчене и

10 mg дневно в коHORTA Б. Дадена е възможност началната доза да се удвои ако не е достигната

таргетната стойност за LDL-C <3.35 mmol/L на четвърта седмица и ако аторвастатин се понася добре.

Средните стойности за LDL-C, TC, VLDL-C, и Apo B са намалели през втората седмица при всички пациенти. При пациентите, на които дозата е била удвоена, е било наблюдавано



допълнително намаление на стойностите на втората седмица при първото измерване след повишаване на дозата. Средната степен на понижаване на стойностите на липидните параметри е била сходна за двете кохорти без значение дали пациентите са били оставени на тяхната първоначална дозировка или тя е била удвоена. На 8-а седмица средната степен на промяна на базовите стойности на LDL-C и TC е била приблизително съответно 40% и 30% над обсега на въздействие.

*Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия при педиатрични пациенти на възраст 10-17 години.*

В двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, последвано от отворена фаза на проучването, 187 момчета и момичета след първата менструация, 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 placebo (n=47) за 26 седмици, след което всички получават аторвастатин за 26 седмици. Дозировката на аторвастатин (веднъж дневно) е 10 mg за първите 4 седмици с последващо увеличаване до 20 mg в случай че LDL-C нивата са >3.36 mmol/l. Аторвастатин сигнификатно намалява плазмените нива на общия холестерол, LDL-C, триглицеридите и аполипопротеин В през първите 26 седмици на двойно-сляпата фаза. Средната достигната стойност на LDL-C е 3.38 mmol/l (range: 1.81-6.26 mmol/l) в групата на аторвастатин, сравнена с 5.91 mmol/l (range: 3.93-9.96 mmol/l) в плацебо групата през 26-седмичната двойно-сляпа фаза.

Допълнително педиатрично проучване на аторвастатин срещу колестипол при пациенти на възраст 10-18 години установява, че аторвастатин (N=25) предизвиква сигнификантно намаление на LDL-C на 26-та седмица (p<0.05), сравнен с колестипол (N=31).

Проучване за „милосърдна употреба“ при пациенти с тежка хиперхолестеролемия (включително хомозиготна хиперхолестеролемия) включващо 46 педиатрични пациенти, лекувани с аторвастатин в зависимост от отговора (някои пациенти са приемали 80 mg аторвастатин дневно). Проучването продължава 3 години: LDL-холестеролът е намален с 36%.

Дългосрочната ефикасност на терапия с аторвастатин в детска възраст за намаляване на заболяемостта и смъртността в зряла възраст не е установена.

Европейската агенция по лекарствата е отложила задължението за подаване на резултати от проучвания с аторвастатин при деца от 0 до 6-годишна възраст при лечение на хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, както и при деца от 0 до 18-годишна възраст при лечението на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, комбинирана (смесена) хиперхолестеролемия, първична хиперхолестеролемия и при превенцията на сърдечно-съдови събития (вж. раздел 4.2 за информация за педиатричната употреба).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение; максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) се постига за 1 до 2 часа. Степента на абсорбция се покачва пропорционално на дозата на аторвастатин. След перорално приложение бионаличността на аторвастатин филмирани таблетки е 95 до 99% в сравнение с тази на пероралния разтвор. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12% и относителната 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 в 98%.

### Метаболизъм

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 глюкурониране. In vitro инхибицията на HMG-CoA редуктазата от орто- и парахидроксилираните метаболити е еквивалентна на тази от аторвастатин. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата се отдава на активните метаболити.

### Екскреция

Аторвастатин се излъчва предимно с жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Изглежда, обаче, че лекарството не претърпява значителна ентерохепатална рециркуляция. 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

**Старческа възраст:** Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-високи при здрави хора в напреднала възраст, отколкото при млади пациенти, а ефектите по отношение на липидите са сравними с тези при по-млади пациенти.

**Педиатрия:** В отворено, 8-седмично проучване, педиатрични пациенти (на възраст 6-17 години) 1 стадий по Tanner (N=15) и стадий по Tanner  $\geq 2$  (N=24) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и основни стойности на LDL-C  $\geq 4$  mmol/L са лекувани с 5 или 10 mg таблетки за дъвчене или съответно 5 или 10 mg филмирани таблетки аторвастатин веднъж дневно. Единствената значителна промяна във фармакокинетичния модел на популацията, лекувана с аторвастатин е телесната маса. Оралният клирънс при педиатрични пациенти се явява подобен на този при възрастни след алометрично измерване на телесното тегло. Съответно намаление на LDL-C и TC е било установено след лечението с аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

**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.

**Бъбречна недостатъчност:** Бъбречните заболявания нямат влияние върху плазмените концентрации или върху липидните ефекти на аторвастатин и неговите активни метаболити.

**Чернодробна недостатъчност:** Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са значително по-високи (приблизително 16 пъти за  $C_{max}$  и 10 пъти за AUC) при пациенти с хронична алкохолна чернодробна болест (Child-Pugh B).



***SLC1B1* полиморфизъм:** Чернодробното захващане на всички HMG-CoA-редуктазни инхибитори, включително аторвастатин, се извършва посредством OATP1B1 транспортен протеин. При пациенти със SLC1B1 полиморфизъм има риск от повишена експозиция на аторвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизмът при гена, кодиращ OATP1B1 (SLC1B1 с.521CC) е свързан с 2,4 пъти по-висока системна наличност на аторвастатин (AUC) в сравнение с индивиди без този генотипен вариант (с.521TT). При тези пациенти е възможно също генетично да е нарушено чернодробното захващане на аторвастатин. Възможните последствия върху ефикасността са неизвестни.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Аторвастатин не е показал мутагенен или кластогенен потенциал в батерия от 4 *in vitro* тестове и в един анализ *in vivo*. Аторвастатин не е канцерогенен за плъхове, но при прилагане на високи дози при мишки (довели до 6-11 пъти по-високи стойности на AUC (0 до 24 часа) в сравнение с тези при хора, приемали най-високата препоръчителна доза) са се появили случаи на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женските животни. Има данни от проучвания при животни, че HMG-CoA-редуктазните инхибитори може да влияят върху развитието на ембрионите и фетусите. При плъхове, зайци и кучета аторвастатин няма ефект върху фертилитета и не е тератогенен, но при токсични за майката дози, при плъхове и зайци е наблюдавана фетална токсичност. Развитието на поколението при плъхове е забавено и постнаталното оцеляване намалено при експозиция на майката на високи дози аторвастатин. При плъхове има доказателство за преминаване на лекарството през плацентата. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин са близки до тези в млякото. Не е известно дали аторвастатин и неговите метаболити се екскретират в кърмата.

## **6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Ядро на таблетката*  
повидон  
натриев лаурилсулфат  
калциев карбонат  
микрористална целулоза  
лактоза монохидрат  
кроскармелоза натрий  
кросповидон  
магнезиев стеарат  
*- Филмово покритие:*  
хипромелозатитанов диоксид (E171)  
макрогол 400

### **6.2 Несъвместимости**

Няма.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.



## **6.5 Данни за опаковката**

Блистерна опаковка (А1 фолио, ОРА/А1/РVС фолио): 14 филмирани таблетки, в кутия.  
Блистерна опаковка (А1 фолио, ОРА/А1/РVС фолио): 30 филмирани таблетки, в кутия.  
Блистерна опаковка (А1 фолио, ОРА/А1/РVС фолио): 60 филмирани таблетки, в кутия.  
Блистерна опаковка (А1 фолио, ОРА/А1/РVС фолио): 90 филмирани таблетки, в кутия.  
Не всички опаковки може да са пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

П 13082

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

19.05.2006

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

март 2012 год

