

ИНФОРМАЦИОННА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 2014 0253/57/55-
Разрешение № BG/МА/МР-70922-4
22-02-2018
Област №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аторвастатин Ауробиндо 10 mg филмирани таблетки
Аторвастатин Ауробиндо 20 mg филмирани таблетки
Аторвастатин Ауробиндо 40 mg филмирани таблетки
Atorvastatin Aurobindo 10 mg film-coated tablets
Atorvastatin Aurobindo 20 mg film-coated tablets
Atorvastatin Aurobindo 40 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg аторвастатин (като аторвастатин калций трихидрат).
Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg аторвастатин (като аторвастатин калций трихидрат).
Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg аторвастатин (като аторвастатин калций трихидрат).

Помощно(и) веществос известно действие: Лактоза монохидрат или соев лецитин
Всяка 10 mg филмирана таблетка съдържа 43,750 mg лактоза монохидрат и 0,061 mg соев лецитин.
Всяка 20 mg филмирана таблетка съдържа 87,500 mg лактоза монохидрат и 0,122 mg соев лецитин.
Всяка 40 mg филмирана таблетка съдържа 175,000 mg лактоза монохидрат и 0,244 mg соев лецитин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Аторвастатин Ауробиндо 10 mg филмирани таблетки
Бели, елипсовидни [9,8 mm x 5,2 mm], филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно изображение "Y" от едната страна и "77" от другата страна.

Аторвастатин Ауробиндо 20 mg филмирани таблетки
Бели, елипсовидни [12,3 mm x 6,5 mm], филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно изображение "Y" от едната страна и "78" от другата страна.

Аторвастатин Ауробиндо 40 mg филмирани таблетки
Бели, елипсовидни [15,5 mm x 8,1 mm], филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно изображение "Y" от едната страна и "79" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

Аторвастатин Ауробиндо е показан като допълнение към диетата за намаляване на повишените общ холестерол, LDL-холестерол, аполипопротеин В и триглицериди при възрастни,



подрастващи и деца над 10-годишна възраст с първична хиперхолестеролемиа, включително фамилна хиперхолестеролемиа (хетерозиготен вариант) или комбинирана (смесена) хиперлипидемиа (отговаряща на тип IIa и IIb от класификацията на Fredrickson), когато ефектът на диетата и другите нефармакологични методи е недостатъчен.

Аторвастатин Ауробиндо е показан също и за понижаване на общия холестерол и LDL-C при възрастни с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа като допълнение към другите методи за понижаване нивото на липидите (например афереза на LDL) или в случаите, когато тези методи не са налични.

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

Профилактика на сърдечно-съдови инциденти при възрастни пациенти, при които е оценен висок риск за първи сърдечно-съдов инцидент (вж. точка 5.1) като допълнение към корекцията на други рискови фактори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Преди да получи Аторвастатин Ауробиндо пациентът трябва да бъде поставен на стандартна понижаваща холестерола диета и трябва да продължи да спазва тази диета по време на лечението с Аторвастатин Ауробиндо. Дозата трябва да бъде индивидуализирана в зависимост от изходните нива на LDL-холестерола, целта на лечението и отговора на пациента към лечението.

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 хиперхолестеролемиа и комбинирана (смесена) хиперлипидемиа

Повечето пациенти се повлияват успешно с аторвастатин 10 mg веднъж дневно. Терапевтичен ефект се наблюдава до две седмици, а максимален терапевтичен ефект се постига обикновено за 4 седмици. Ефектът се поддържа при продължително лечение.

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа

Лечението започва с Аторвастатин Ауробиндо 10 mg дневно. Дозите се индивидуализират и коригират на всеки 4 седмици до 40 mg дневно. След това, или дозата може да бъде увеличена до максимум 80 mg дневно или се прилага комбинация от секвестрант на жлъчните киселини и аторвастатин 40 mg еднократно дневно.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа

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

Дозировката на аторвастатин при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа е от 10 до 80 mg дневно (вж. точка 5.1). Аторвастатин трябва да бъде използван като допълнение към други липидопонижаващи 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.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

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

Пациенти с чернодробна недостатъчност



Аторвастатин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.4 и 5.2). Аторвастатин Ауробиндо 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 препоръчителните дози, са сходни с тези при общата популация.

Педиатрична употреба

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 с хетерозиготна генетична хиперхолестеролемия възраст 10 години и по-горе, Препоръчителната начална доза на аторвастатин е 10 мг на ден (Виж точка 5.1). Дозата може да бъде повишена до 80 мг дневно, в зависимост от отговора и поносимостта. Дозите трябва да се индивидуализира в зависимост от препоръчителната Целта на лечението. Промениите трябва да бъдат направени на интервали от 4 седмици или повече. Титруването на дозата до 80 мг дневно се поддържа от данни проучване при възрастни и с ограничени клинични данни от проучвания при деца с хетерозиготна генетична хиперхолестеролемия (виж точки 4.8 и 5.1).

Има ограничени данни за безопасността и ефикасността при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия между 6 до 10-годишна възраст, получени от отворени проучвания. Аторвастатин не е показан за лечение на пациенти на възраст под 10 години. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но може да се направи препоръки за дозировката.

Начин на приложение

Аторвастатин Ауробиндо е предназначен за перорално приложение. Всяка дневна доза аторвастатин се дава наведнъж и може да бъде приемана по всяко време на деня с или без храна.

4.3 Противопоказания

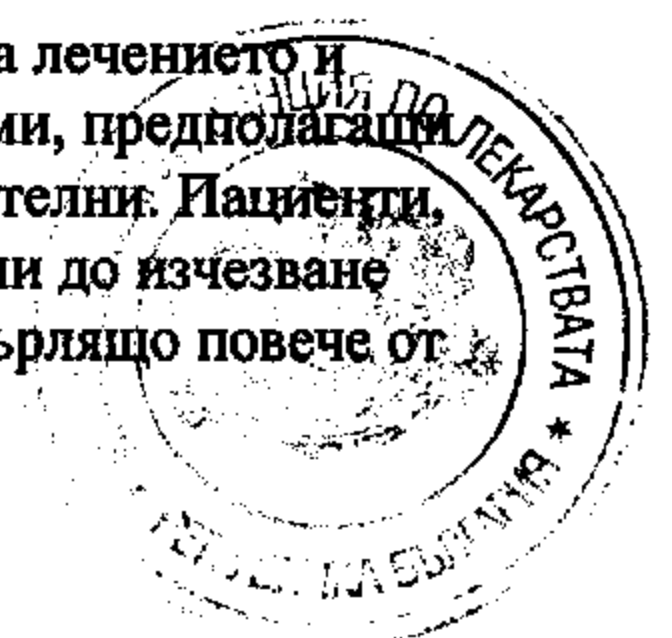
Аторвастатин Ауробиндо е противопоказан при пациенти:

- със свръхчувствителност към активното вещество, фъстъци или соя, или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- с активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на серумните трансаминази, надхвърлящо 3 пъти горната граница на нормата
- по време на бременност, кърмене и при жени с детероден потенциал, неприлагащи подходящи мерки за контрацепция (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробни прояви

Трябва да се направят чернодробни функционални тестове преди започване на лечението и периодично след това. При пациенти, при които се появят белези или симптоми, предполагащи чернодробно увреждане, тези чернодробни функционални тестове са задължителни. Пациенти, при които се повишат нивата на трансаминазите, трябва да бъдат контролирани до изчезване на отклонението (отклоненията). Ако повишението на трансаминазите, надхвърлящо повече от



три пъти горната граница на нормата, персистира, се препоръчва намаляване на дозата или преустановяване на приема на Аторвастатин Ауробиндо (вж. точка 4.8).

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

Предотвратяване на инсулт чрез агресивно намаляване на нивата на холестерола (SPARCL)
Post-hoc анализ на субтиповете инсулти при пациенти без коронарно сърдечно заболяване (КСЗ), които са били с наскоро прекаран инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА), е показал по-висока честота на хеморагичен инсулт при пациентите, започнали 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 креатинкиназата (КК) - (>10 пъти над горната граница на нормата - ГГН), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат до доведат до бъбречна недостатъчност.

Много рядко се съобщава за имуномедирана некротизираща миопатия (Immune-mediated necrotising myopathy, (IMNM) по време на или след лечение със статини, включително с аторвастатин. IMNM клинично се характеризира със слабост на проксималните мускули и повишени нива на креатинкиназа, което продължава, въпреки преустановяване на лечението със статини.

Преди лечението

Аторвастатин трябва да се използва внимателно при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Нивата на креатинкиназата (КК) трябва да се изследват преди започване на лечение със статин в следните случаи:

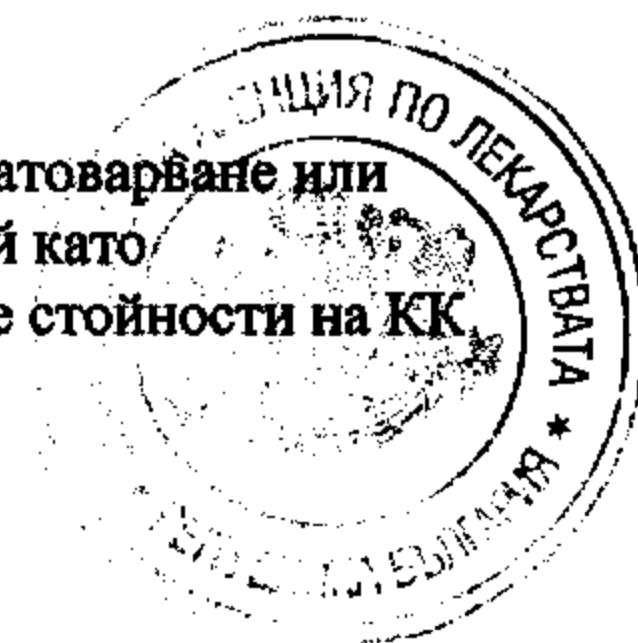
- Бъбречно увреждане;
- Хипотиреоидизъм;
- Анамнеза, вкл. и семейна, за наследствени заболявания на мускулите;
- Анамнеза за мускулна токсичност от статин или фибрат;
- Анамнеза за чернодробно заболяване и/или употреба на значителни количества алкохол;
- При пациенти в старческа възраст (> 70 г.) трябва 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 проследяване.

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

Измерване на креатинкиназата (КК)

Креатинкиназата (КК) не трябва да се изследва след напрегнато физическо натоварване или при наличието на вероятна алтернативна причина за увеличението на КК, тъй като интерпретацията на резултатите в такива случаи е затруднена. Ако изходните стойности на КК,



са значително повишени (> 5 пъти над ГГН), 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 в случаите, когато това е придружено с неразположение или повишение на температурата.
- Трябва да се изследват нивата на КК, 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 ГГН).
- Трябва да се обмисли прекратяване на лечението, ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват постоянен дискомфорт, дори и в случаите, когато КК са повишени до ≤ 5 пъти над нормата.
- Ако симптомите отшумят и нивата 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 е налице клинично значимо повишение на нивата на КК (>10 пъти над ГГН) 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, Боцепревир, еритромицин, ниацин и езетимиб. Ако е възможно, вместо тези лекарства трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии.

В случай, когато е необходимо едновременното прилагане на тези лекарства с аторвастатин, ползата и рискът от съпътстващото лечение трябва да бъдат обмислени внимателно. Когато пациентите получават лекарства, повишаващи плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва по-ниска начална 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 проследяване на тези пациенти (вж. точка 4.5).

Аторвастатин не трябва да се прилага едновременно със системни форми на фузидинова киселина или в рамките на 7 дни след спиране на лечението фузидинова киселина. При пациенти, при използване на системен фузидинова киселина се считат за съществени, лечението със статини трябва да се преустанови през целия период на лечение фузидинова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително някои фатални) при пациенти, получаващи фузидинова киселина и статини в комбинация (виж раздел 4.5). Пациентът трябва да бъде посъветван да се потърси незабавно медицинска помощ, ако получат симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност.

Статин терапия могат да бъдат повторно въведени седем дни след последната доза на фузидинова киселина.

В изключителни случаи, в които е необходимо продължително системно фузидинова киселина, например, за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно прилагане на



аторвастатин Ауробиндо и фузидинова киселина трябва да се счита само за всеки отделен случай и под строго медицинско наблюдение.

Педиатрична употреба

Не клинично значим ефект върху растежа и половото съзряване се наблюдава в 3 година проучване въз основа на оценка на цялостното съзряване и развитие, оценка на Танер, и измерване на височина и тегло (виж точка 4.8).

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 влошено здравословно състояние (умора, загуба на тегло и треска) Терапията със статини трябва да се преустанови, ако се подозира, че пациента е развил интерстициална белодробна болест.

Захарен диабет

Някои доказателства подсказват, че статините, като клас лекарствени средства, повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти с висок риск от захарен диабет в бъдеще могат да предизвикат такива нива на хипергликемия, за които са подходящи формалните грижи за диабетноболни. Над този риск обаче надделява намаляването на съдовия риск от действието на статините, поради което няма причина за спиране на лечението със статини. Рисковите пациенти (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат проследявани както клинично, така и биохимично съгласно националните ръководства.

Помощни вещества

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

Аторвастатин Ауробиндо съдържа соев лецитин вж.точка 4.3.

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 P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на транспортните протеини напр.транспортера на чернодробното захващане OATP1B1. Едновременното прилагане на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 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).

Инхибитори на CYP3A4

Има данни, че мощните инхибитори на CYP3A4 водят до значително повишени концентрации на аторвастатин (виж таблица 1 и подробната информация по-долу). Едновременното прилагане на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоназол, 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 CYP3A4 (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 CYP3A4 и едновременното прилагане с аторвастатин може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин. Ето защо при едновременна употреба с умерени инхибитори на CYP3A4 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 CYP3A4

Едновременното прилагане на аторвастатин с индуктори на цитохром P 450 3A4 (напр. ефавиренц, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до променливо понижение на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради двойния механизъм на взаимодействие на рифампин (индукция на цитохром P-450 3A4 и инхибиране на транспортера на хепатоцитното захващане OATP1B1) 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.

Инхибитори на транспортните протеини

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 (съотношение на концентрацията на аторвастатин: 0.74), когато колестипол е прилаган едновременно с Аторвастатин Ауробиндо. Ефектът спрямо липидните нива обаче е бил по-изразен, когато Аторвастатин Ауробиндо и колестипол са прилагани едновременно, отколкото при самостоятелно приложение на двата лекарствени продукта.

Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза може да бъде увеличена чрез едновременното прилагане на системен фузидинова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен, или и двете) е все още неизвестна. Има



съобщения за рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, приемащи тази комбинация.

Ако е необходимо, лечението със системна фузидинова киселина, лечението трябва да се прекрати аторвастатин през целия период на лечение на фузидинова киселина (виж раздел 4.4).

Колхицин

Въпреки че не са провеждани проучвания на взаимодействията на аторвастатин с колхицин, съобщавани са случаи на миопатия, когато аторвастатин е приложен едновременно с колхицин. Необходимо е повишено внимание при предписване на аторвастатин с колхицин.

Ефект на аторвастатин върху едновременно прилагани лекарствени продукти

Дигоксин

При многократно прилагане 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 Ауробиндо с перорален контрацептив води до повишена плазмена концентрация на норетиндрон и етинилестрадиол.

Варфарин

В клинично проучване при пациенти, приемащи продължителна терапия с варфарин, едновременното прилагане на 80 mg аторвастатин дневно с варфарин причинява леко понижение от 1,7 секунди на протромбиновото време в първите 4 дни на лечението и връщане към нормата до 15-тия ден от 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 подсигури, 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.

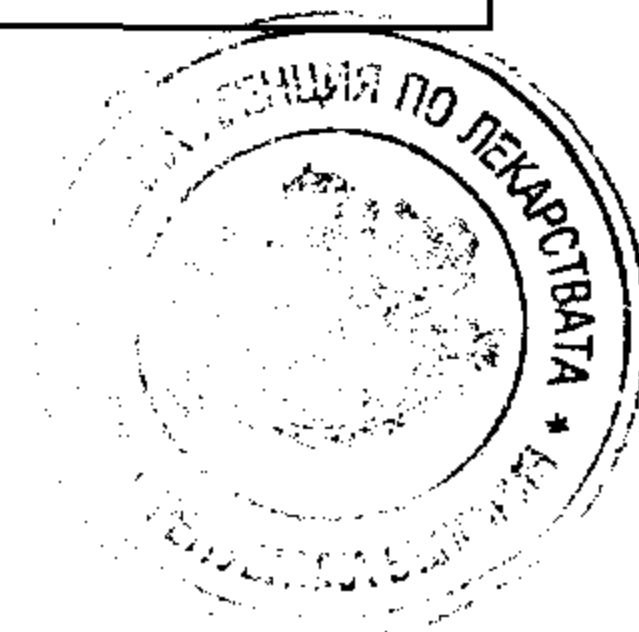
Педиатрична популация

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 горе споменатите взаимодействия при възрастни и предупрежденията в раздел 4.4 при приложение в педиатричната популация.

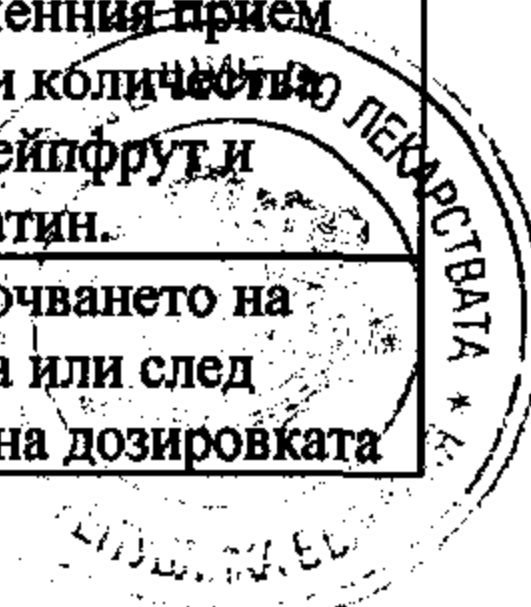
Лекарствени взаимодействия

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

Едновременно прилаган лекарствен продукт и режим на дозиране	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Съотношение на AUC ^{&}	Клинична препоръка [#]



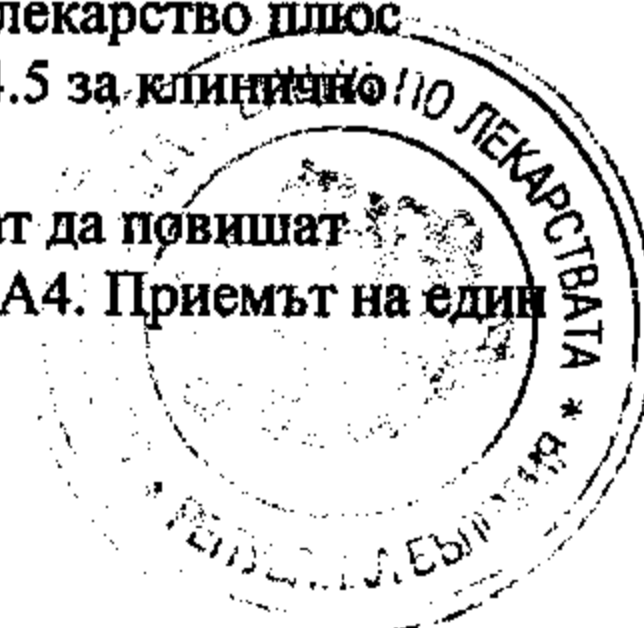
Тирпанавир 500 mg два пъти дневно/ Ритонавир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (от ден 14 до 21)	40 mg от ден 1, 10 mg от ден 20	9,4	Когато едновременното прилагане с аторвастатин е необходимо, не превишавайте 10 mg аторвастатин дневно. Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Телапревир 750 mg на 8 часа за 10 дни	20 mg, еднократна доза	7,9	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, постоянна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	8,7	
Лопинавир 400 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	5,9	Когато едновременното 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	4,54	
Саквинавир 400 mg два пъти дневно/ Ритонавир (300 mg два пъти дневно от дни 5-7, повишен до 400 mg два пъти дневно на ден 8), дни 4-18, 30 min след дозата на аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	3,9	Когато едновременното 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.
Дарунавир 300 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	3,3	
Итраконазол 200 mg дневно, 4 дни	40 mg еднократна доза	3,3	
Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,5	
Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,3	
Нелфинавир 1250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	1,74	Няма специални препоръки.
Сок от грейпфрут, 240 mL веднъж дневно*	40 mg, еднократна доза	1.37	Не се препоръчва едновременния прием на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин.
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg, еднократна доза	1,51	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	1,33	Препоръчва се по-ниска максимална доза и клинично проследяване на пациентите.
Амлодипин 10 mg, веднъж дневно	80 mg, еднократна доза	1,18	Няма специални препоръки.
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	1,00	Няма специални препоръки.
Colestipol 10 mg два пъти дневно, 28 седмици	40 mg OD за 28 седмици	0,74**	Няма конкретна препоръка
Антиацидна суспензия от магнезиев и алуминиев хидроксида, 30 mL четири пъти дневно, 17 дни	10 mg веднъж дневно за 15 дни	0,66	Няма специални препоръки.
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	0,59	Няма специални препоръки.
Рифампин 600 mg веднъж дневно, 7 дни (едновременно приложен)	40 mg еднократна доза	1,12	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	0,20	
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	1,35	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти.
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	1,03%	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти.
Воспревир 800 mg три пъти дневно, 7 дни	40 mg SD	2,3	По-ниска начална доза и клинична мониторинг на тези пациенти препоръчително. Дозата от аторвастатин не трябва да надвишава а дневна доза от 20 mg по време на едновременно приложение с боцепревир.

* Представява съотношение на лечение (едновременно приложение на лекарство плюс аторвастатин спрямо самостоятелно аторвастатин). # Вижте точки 4.4 и 4.5 за клинично значение.

* Съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарства, които се метаболизират от CYP3A4. Приемът на един



240 мл чаша сок от грейпфрут също води до намаляване на AUC от 20.4% за активната orthohydroxy метаболит. Големи количества сок от грейпфрут (над 1.2 L дневно за 5 дни) повишени AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активност (аторвастатин и метаболити) HMGCoA редуктазни инхибитори 1.3 пъти.

** Съотношение на базата на единична проба, взета 8-16 часа след дозирането.

OD = веднъж дневно; SD = единична доза; BID = два пъти дневно, три пъти дневно = три 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)	Съотношение на AUC ^{&}	Клинични препоръки
80 mg веднъж дневно за 10 дни	Дигоксин 0,25 mg веднъж дневно, 20 дни	1,15	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	1,28 1,19	Няма специални препоръки.
80 mg веднъж дневно за 15 дни	* Феназон, 600 mg еднократна доза	1,03	Няма специални препоръки.
10 mg, еднократна доза	Тирпанавир 500 mg два пъти дневно/ Ритонавир 200 mg два пъти дневно, 7 дни	1,08	Няма специални препоръки.
10 mg, веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	0,73	Няма специални препоръки.
10 mg веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	0,99	Няма специални препоръки.

[&] Представява съотношение на лечение (едновременно приложение на лекарство плюс аторвастатин сам срещу аторвастатин).

* Едновременното прилагане на многократни дози на аторвастатин и феназон показва малък или никакъв забележим ефект в клирънса на феназон.

OD = веднъж дневно; SD = единична доза; BID = два пъти дневно.

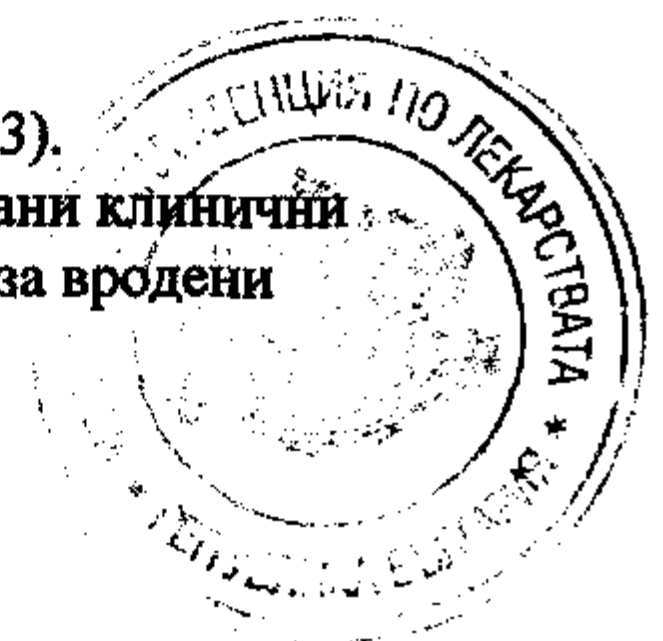
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

Аторвастатин Ауробиндо 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 Аторвастатин Ауробиндо не трябва да се прилага при жени, които са бременни, опитват се да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с Аторвастатин Ауробиндо 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 плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са близки до тези в млякото (вж. точка 5.3). Поради възможността за сериозни нежелани реакции, жените-приемачи Аторвастатин 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

Аторвастатин Ауробиндо повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Според базата данни от плацебо контролирани клинични проучвания с аторвастатин от 16 066 (8755 Аторвастатин срещу 7311 плацебо) пациенти, лекувани в продължение на средно 53 седмици, 5,2% от пациентите на аторвастатин са прекратили лечението поради нежелани реакции в сравнение с 4,0% при пациентите, приемали плацебо.

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

Изчислените честоти на нежеланите лекарствени реакции са групирани съгласно следната конвенция: чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), много редки ($\leq 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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, 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

Нечести: замъглено зрение.
Редки: зрителни нарушения.

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: тинитус
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 мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: миалгия, артралгия, болка в крайниците, мускулни спазми, подуване на ставите, болка в гърба.
Нечести: болки във врата, мускулна слабост.
Редки: миопатия, миозит, рабдомиолиза, тендинопатия, понякога усложнени с разкъсване.

С неизвестна честота: имуномедирана некротизираща миопатия.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки: гинекомастия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: неразположение, астения, болка в областта на гръдния кош, периферен оток, умора, висока температура.

Изследвания

Чести: повишени стойности на чернодробните функционални показатели, повишена серумна креатинкиназа.
Нечести: левкоцити в урината.



Както и при другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, при пациенти, лекувани с Аторвастатин, е съобщавано за повишени серумни трансминази. Тези промени обикновено са били леки и преходни и не са налагали преустановяване на терапията. Клинично значими (повече от 3 пъти над горната граница на нормата) повишения на серумните трансминази са установени при 0,8% от болните, лекувани с Аторвастатин. Тези повишения са били дозозависими и обратими при всички пациенти.

Повишени нива на серумната креатинкиназа (КК) 3 пъти над горната граница на нормата са установени при 2,5% от болните, лекувани с 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 с Аторвастатин пациенти (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години, лекувани с аторвастатин възраст имат неблагоприятен опит профил по принцип, подобен на този от пациентите, лекувани с плацебо, най-често срещаните нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при двете групи, независимо от оценката на причинно-следствената връзка, са инфекции. Не клинично значим ефект върху растежа и половото съзряване се наблюдава в 3 година проучване въз основа на оценка на цялостното съзряване и развитие, оценка на Танер, и измерване на височина и тегло. Профилът на безопасност и поносимост при педиатрични пациенти е подобен на известния профил на безопасност на аторвастатин при възрастни пациенти.

Клиничната база данни за безопасност включват данни за безопасността при 520 пациента в детска възраст, които са получавали аторвастатин, от които 7 пациенти са били под 6-годишна възраст, 121 пациенти на възраст между 6 и 9 години, и 329 пациенти са били 10 и 17 години. Въз основа на наличните данни за честотата и вида и тежестта на нежеланите реакции при деца е подобна на възрастни.

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 отсъствието на рискови фактори (глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония).

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:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

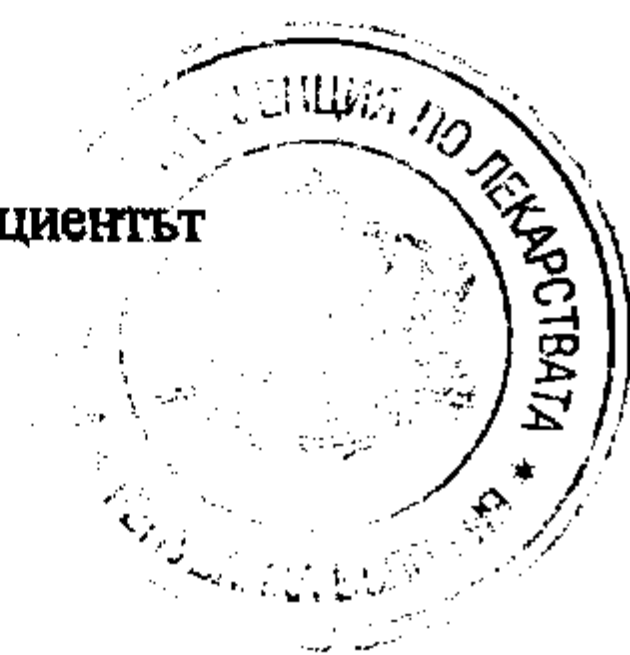
1303 София

Тел.: +35 928903417

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



спореднеобходимостта. Трябва да се направят чернодробни функционални тестове и да се мониторира нивата на серумната КК. 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 С10АА05

Аторвастатин е селективен, конкуритивен инхибитор на HMG-CoA-редуктазата - скоростоопределящият 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 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 понижаващи липидите лекарства.

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-холестерола и аполипопротеин А₁ в доза-зависимо проучване.

Тези резултати се потвърждават при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилна хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулинозависим 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 335 пациенти, 89 от които са с установена хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. При тези 89 пациенти, средното понижаване на LDL-холестерола е приблизително 20%. Аторвастатин е прилаган в дози до 80 mg/ден.

Атеросклероза

В клиничното проучване Обратно развитие на атеросклерозата чрез агресивно липидно понижаване (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study (REVERSAL)) ефектът на интензивно понижаване на липидите с аторвастатин 80 mg и стандартно ниво на



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^{та} месец при 502 пациенти. В групата на аторвастатин (n=253) няма прогресия на атеросклерозата.

Медианата на процента 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). При сравнение с правастатин ефектите на аторвастатин са статистически значими (p=0,02). Ефектът на интензивното липидно понижаване върху сърдечно-съдовата крайна точка (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 \pm 0,8 (78,9 mg/dl \pm 30) спрямо изходната стойност от 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 28), а в групата на правастатин LDL-холестеролът се е понижил до средна стойност от 2,85 mmol/l \pm 0,7 (110 mg/dl \pm 26) спрямо изходната стойност от 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 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- холестерол 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. Ето защо клиничната значимост на тези „въображаеми“ резултати по отношение на първичната и вторичната профилактика на сърдечно-съдови събития не е известна.

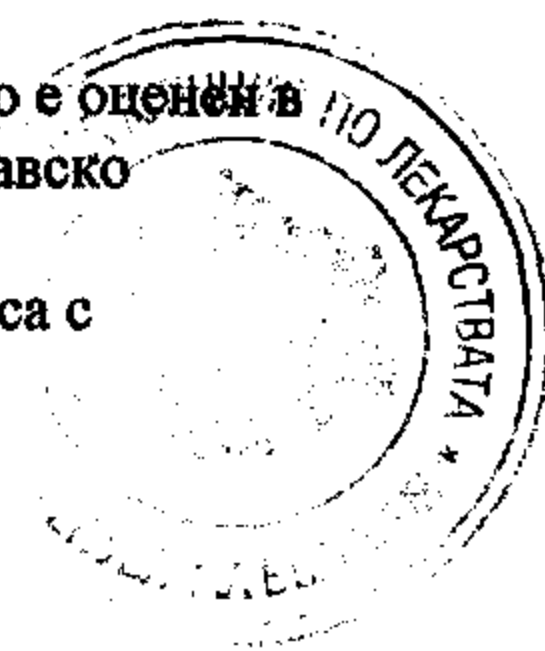
Остър коронарен синдром

В проучването MIRACL се оценява аторвастатин 80 mg при 3086 пациенти (аторвастатин n=1538; плацебо n=1548) с остър коронарен синдром (поп-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 редукция на риска с 16% (p=0,048). Това е предимно вследствие на 26% редукция 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 нефатална исхемична болест на сърцето е оценен в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, Англо-скандинавско проучване за сърдечно-съдов изход – клон с понижаване на липидите (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)). Пациентите са с



хипертония, 40-79-годишни, без предходен миокарден инфаркт или лечение за стенокардия и с нива на общ холестерол $\leq 6,5$ 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, общ холестерол: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 схема, основаваща се на амлодипин, или схема, основаваща се на атенолол), в комбинация или с аторвастатин 10 mg дневно (n=5,168), или с плацебо (n=5,137).

Ефектът на намаляване на абсолютния и относителния риск при употреба на аторвастатин е бил както следва:

Инцидент	Относително намаление на риска (%)	Брой на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно намаление на риска ¹ (%)	Стойност на p
Фатална ИБС плюс нефатален МИ	36%	100 спрямо 154	1,1%	0,0005
Общо сърдечно-съдови инцидентни и реваскуларизационни процедури	20%	389 спрямо 483	1,9%	0,0008
Общо коронарни инциденти	29%	178 спрямо 247	1,4%	0,0006

Въз основа на разликата в общата честота на инцидентите, наблюдавани при средно проследяване от 3,3 години.

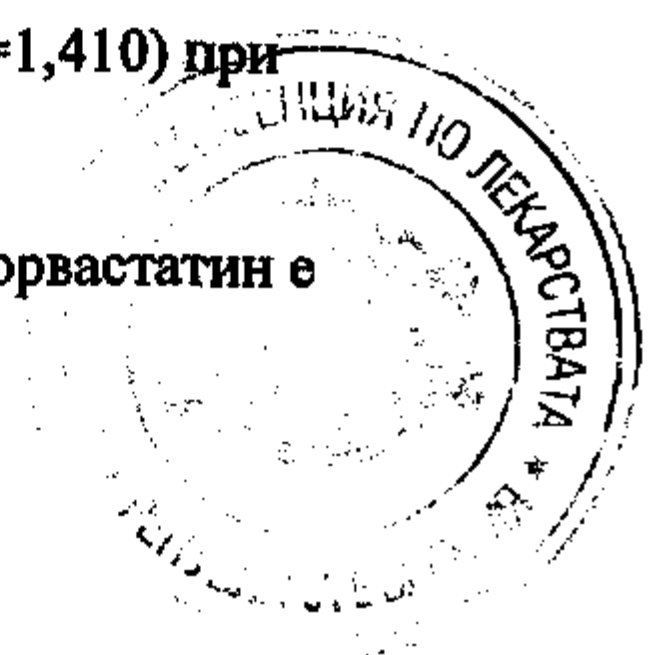
ИБС - исхемична болест на сърцето; МИ – миокарден инфаркт.

Общата смъртност и сърдечно-съдовата смъртност не са били 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 страна на основната антихипертензивна терапия. Първичната крайна точка (фатална ИБС плюс нефатален МИ) е значимо редуцирана 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 е също оценен в рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, плацебо контролирано проучване Проучване на аторвастатин при диабет (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 медиана на проследяване 3,9 години.

Ефектът на намаляване на абсолютния и относителния риск при употреба на аторвастатин е бил както следва:



Инцидент	Относително намаление на риска (%)	Брой на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно намаление на риска ¹ (%)	Стойност на р
Големи сърдечно-съдови инциденти (фатален и нефатален остър МИ, тих МИ, внезапна смърт вследствие на ИБС, нестабилна стенокардия, САВГ, РТСА, ревазулизация, 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; САВГ - коронарен артериален байпас; ИБС - исхемична болест на сърцето; МИ – миокарден инфаркт; РТСА - перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика.

Няма доказателство за разлика в ефекта от лечението според пола, възрастта или изходното ниво на LDL-холестерола на пациента. Благоприятна тенденция е наблюдавана по отношение нивото на смъртност (82 смъртни случая при плацебо групата спрямо 61 в групата на аторвастатин, $p=0,0592$).

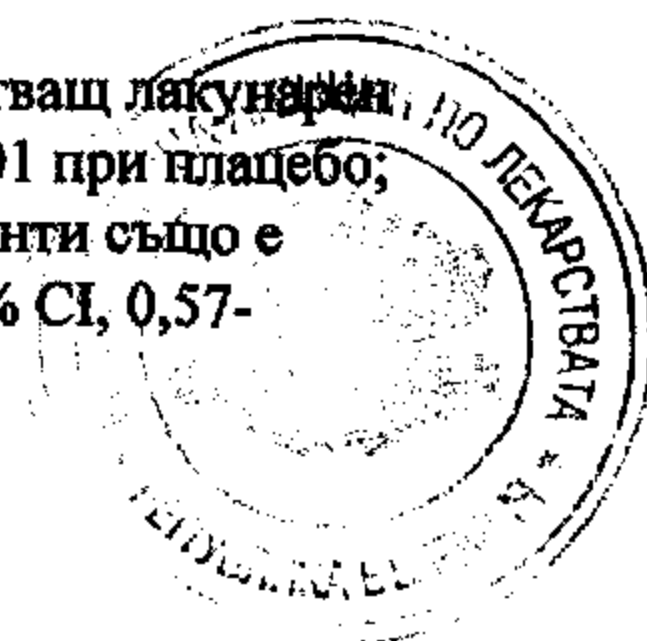
Рецидивиращ инсулт

В проучването Предотвратяване на инсулт чрез агресивно намаляване на нивата на холестерола (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) (SPARCL) е бил оценен ефектът на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо по отношение появата на инсулт при 4 731 пациенти с инсулт или преходна исхемична атака (ТИА) в рамките на предходните 6 месеца и без анамнеза за ИБС. Пациентите са 60% мъже, 21-92 години (средна възраст 63 години) и средно изходно ниво на LDL 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Средната стойност на LDL-C е била 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. Медианата на проследяване е 4,9 години.

Аторвастатин 80 mg е намалил риска от първичната крайна точка 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) 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 274/2 366, 11,6%, $p=0,01$) и е повишил честотата на хеморагичен инсулт (55/2 365, 2,3% спрямо 33/2 366, 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; 95% 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, 1,71–14,61), 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 лечение с аторвастатин спрямо 10,4% (5/48) при прилагане на 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. Кохорта А включва 15 деца, на възраст 6 – 12 години в първи стадий по Tanner. Кохорта Б включва 24 деца на възраст 10 - 17 години в стадий по Tanner ≥ 2 .

Началната доза аторвастатин в кохорта А е 5 mg дневно под формата на таблетка за дъвчене и 10 mg дневно в кохорта 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 аторвастатинът 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.

Във втората Открито изпитване едно рамо, 271 мъже и жени, деца високорискова 6-15-годишна възраст са били включени и лекувани с аторвастатин за срок до три години. Включване в изследването изисква потвърждава $HeFH$ и изходен $LDL-C$ ниво ≥ 4 ммол / л (приблизително 152 мг / дл). В проучването са включени 139 деца в Танер 1 етап на развитието (обикновено в диапазона от 6-10 годишна възраст). Дозировката на аторвастатин (веднъж дневно) се инициира при 5 mg (таблетка за дъвчене) при деца под 10-годишна възраст. Деца на възраст 10 и повече са започнали по 10 mg аторвастатин (веднъж дневно). Всички деца може да се титрува до по-високи дози, за да се постигне целта на < 3.35 ммол / л на $LDL-C$. Средният претеглена доза за деца на възраст от 6 до 9 години, е 19,6 mg, а средната претеглена доза за деца на възраст 10 и повече години, е 23,9 mg.

Средният (+/- SD) изходното ниво на $LDL-C$ е 6.12 (1.26) ммол / л, което е приблизително 233 (48) мг / дл. Вижте таблицата по-долу за 3 крайните резултати.

Данните са в съответствие с никакъв ефект на лекарството върху някои от параметрите на растежа и развитието (т.е., височина, тегло, BMI , Танер, по преценка на изследователя на цяло съзряване и развитие) при деца и юноши, субекти с $HeFH$ получават лечение аторвастатин над 3 годишно проучване. Не е имало Следовател-оценен ефект от лекарството е отбелязано в височина, тегло, BMI по възраст или по пол, като посетите.

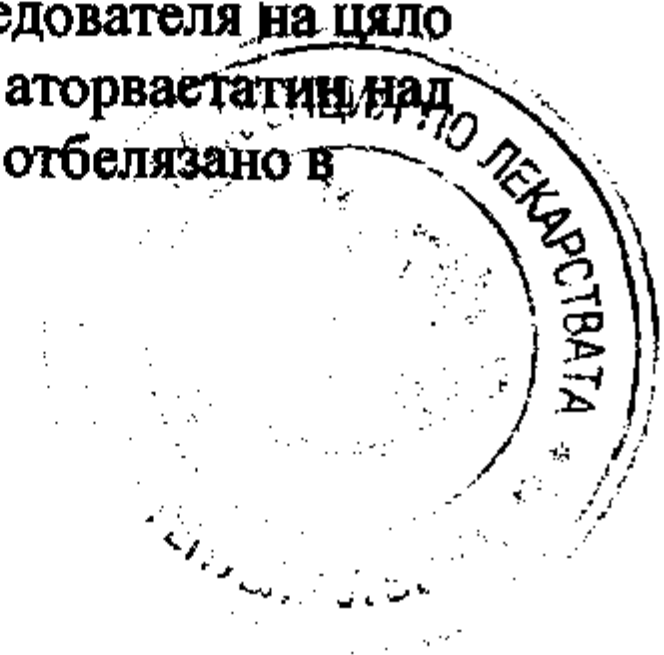


ТАБЛИЦА 3 Lipidlowering Ефект на аторвастатин при юноши и момчета с хетерозиготна генетична хиперхолестеролемиа (ммол / л)						
на точка от време	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.) #
Изходна	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
месец 30	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
Месец 36 / ET	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***

TC = общия холестерол, LDL-C = ниска плътност холестерол-С; HDL-C = висока плътност на холестерол-С; TG = триглицериди; Apo B = аполипопротеин В; "Месец 36 / ET" включва крайните данни посещение за субекти, които приключила участие преди планираното 36 месеца времева точка, както и пълни 36 месеца данни за субектите конкурентни участието на 36 месеца; "*" = месец 30 N за този параметър е 207; "***" = Изходен N за този параметър е 270; "** **" = месец 36 / ET N за този параметър е 243; " # " = g/L за Apo B.

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

В двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, последвано от отворена фаза на проучването, 187 момчета и момчета след първата менструация, на възраст 10-17 години (средно 14,1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (FH) или тежка хиперхолестеролемиа са били рандомизирани на аторвастатин (n=140) или плацебо (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 и 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 хиперхолестеролемиа (включително хомозиготна хиперхолестеролемиа) 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 хиперхолестеролемиа, както и при деца от 0 до 18-годишна възраст при лечението на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, комбинирана (смесена) хиперхолестеролемиа, първична хиперхолестеролемиа и 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 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 в $\geq 98\%$.

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 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.

Елиминиране

Аторвастатин се излъчва предимно с жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Изглежда, обаче, че 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

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) I стадий по Tanner (N=15) и Стадий по Tanner ≥ 2 (N=24) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и основни стойности на LDL-C ≥ 4 mmol/L са лекувани с 5 или 10 mg таблетки за дъвчене или съответно 10 или 20 mg филмирани таблетки аторвастатин веднъж дневно. Единствената значителна промяна във фармако-кинетичния 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 11 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 (SLCO1B1 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

Манитол
Кросповидон
Безводен натриев карбонат
Кроскармелоза натрий
Силикатна микрокристална целулоза (съдържа силициев диоксид, колоиден безводен и микрокристална целулоза)
Лактоза монохидрат
Натриев лаурилсулфат
Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат

Филмово покритие (Готов за употреба покривен материал):

Поливинилов алкохол- частично хидролизиран
Титанов диоксид (E171)
Талк
Соев лецитин
Ксантанова гума

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Блистери:



2 години

HDPE:

Неотворен: 2 години

след първото отваряне: 9 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Блистери:

За 10 мг, 20 мг и 40 мг (PA/Al/PVC-Al):

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

За 40 мг (PVC/PE/PVdC-Al):

Да се съхранява под 30°C

HDPE:

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

За 10 мг, 20 мг и 40 мг:

Аторвастатин Ауробиндо таблетки са опаковани в блистери от полиамид/ алуминий/ PVC/ алуминиево фолио и HDPE бутилка с полипропиленова капачка. Бутилка опаковка съдържа силикагел като сушител.

За 40 мг:

PVC/PE/PVdC- алуминиево фолио блистер като алтернативна блистер

Размери на опаковката:

Блистери: 14, 28, 30, 50, 56, 90, 100 или 500 филмирани таблетки.

HDPE бутилки: 30, 90, 100, 200 или 250 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

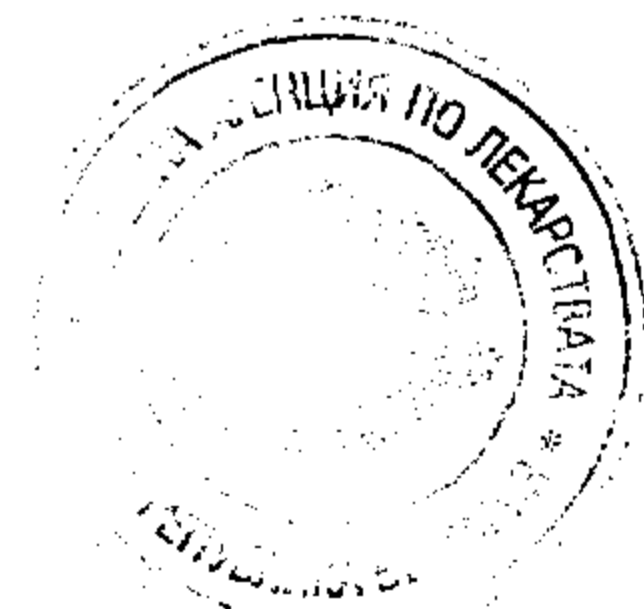
Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valetta Waterfront
Floriana FRN 1913
Малта

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Аторвастатин Ауробиндо 10 mg филмирани таблетки: 20140253

Аторвастатин Ауробиндо 20 mg филмирани таблетки: 20140254

Аторвастатин Ауробиндо 40 mg филмирани таблетки: 20140255



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

25.08.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

