

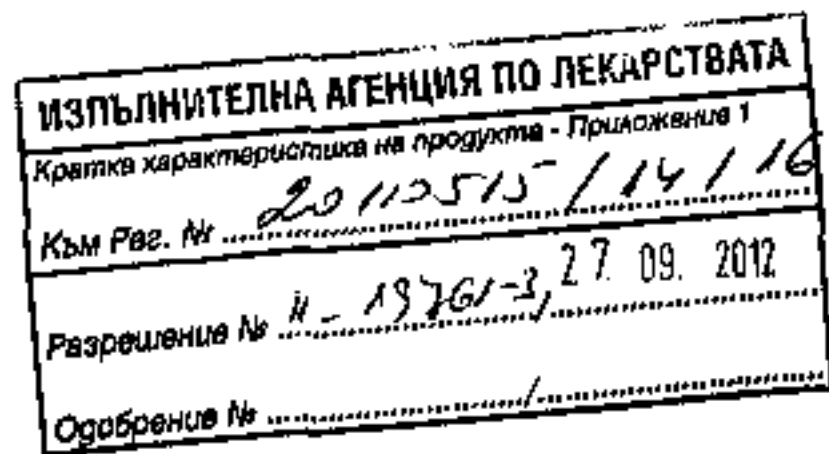
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Торвалипин 10 mg филмирани таблетки
Torvalipin 10 mg film-coated tablets

Торвалипин 20 mg филмирани таблетки
Torvalipin 20 mg film-coated tablets

Торвалипин 40 mg филмирани таблетки
Torvalipin 40 mg film-coated tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа: 10 mg, 20 mg или 40 mg аторвастатин (*atorvastatin*) като аторвастатин калций (*atorvastatin calcium*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

10 mg: бели, овални, двойно-изпъкнали филмирани таблетки, маркирани с "10" от едната страна и с "A" от другата.

20 mg: бели, овални, двойно-изпъкнали филмирани таблетки, маркирани с "20" от едната страна и с "A" от другата.

40 mg: бели, овални, двойно-изпъкнали филмирани таблетки, маркирани с "40" от едната страна и с "A" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

Торвалипин 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 на 10 години или по-големи с първична хиперхолестеролемия, включително фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготен вариант) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (отговаряща на тип IIa и IIb от класификацията на Frederickson), когато не е постигнат отговор към диета и другите нефармакологични мерки са недостатъчни.

Торвалипин е показан също и за понижаване на общия-С и LDL-С при възрастни с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнение към другите методи за понижаване на липидите (напр. LDL афереза) 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 оценено като наличен висок риск за първи сърдечно-съдов инцидент (вж. точка 5.1), като допълнение корекцията на други рискови фактори.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Преди да започне приема на Торвалипин, пациентът трябва да бъде поставен на стандартна диета за понижаване на холестерола и трябва да продължи да спазва тази диета по време на лечението с Торвалипин.

Дозата трябва да се определя индивидуално в зависимост от изходните стойности на LDL-C, целта на лечението и отговора на пациента.

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

Първична хиперхолестеролемия и комбинирана (смесена) хиперлипидемия

Повечето пациенти се контролират с 10 mg Торвалипин веднъж дневно. Терапевтичният отговор се проявява в срок от 2 седмици, а максимален терапевтичен ефект се постига обикновено в рамките на 4 седмици. Отговорът се поддържа при хронично лечение.

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Пациентите трябва да започнат с 10 mg Торвалипин дневно. Дозите се определят индивидуално при всеки пациент и се коригират през интервал от 4 седмици до достигане на 40 mg дневно. След това дозата може или да се повиши до максимум 80 mg дневно или да се приема 40 mg аторвастатин веднъж дневно в комбинация със секвестрант на жлъчните киселини.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Съществуват само ограничени данни (вж. точка 5.1).

Дозата на аторвастатин при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е 10 до 80 mg дневно (вж. точка 5.1). При тези пациенти аторвастатин трябва да се прилага като допълнение към друго липидопонижаващо лечение (например LDL афереза) или ако такова лечение не съществува.

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

При проучванията за първична профилактика дозата е била 10 mg дневно. Може да са необходими по-високи дози за достигане на нива на (LDL-) холестерол според настоящите ръководства.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо да се прави корекция на дозата (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Торвалипин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и т. 5.2). Торвалипин е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Употреба при пациенти в старческа възраст

Ефикасността и безопасността на препоръчаните дози при пациенти над 70-годишна възраст са сходни с тези в общата популация.

Педиатрична употреба

Хиперхолестеролемия:



Приложението при деца трябва да се извършва само от лекари с опит в лечението на педиатрична хиперлипидемия и пациентите трябва да се преглеждат редовно за оценка на прогреса.

При пациенти на възраст 10 и повече години препоръчаната начална доза аторвастатин е 10 mg дневно с титриране до 20 mg дневно. Титрирането трябва да се извърши според индивидуалния отговор и поносимостта при педиатрични пациенти. Данните за безопасност при педиатрични пациенти, лекувани с дози над 20 mg, съответстващи на около 0,5 mg/kg, са ограничени.

Опитът от приложението при деца между 6-10-годишна възраст е ограничен (вж. точка 5.1). Аторвастатин не е показан за лечение на пациенти под 10-годишна възраст.

Други лекарствени форми/количества на активното вещество може да са по-подходящи при тази популация.

Начин на приложение

Торвалипин е за перорално приложение. Всяка дневна доза аторвастатин се дава наведнъж и може да се приема по всяко време на деня със или без храна.

4.3 Противопоказания

Торвалипин е противопоказан при пациенти:

- със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.
- с активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо повишаване на нивата на серумните трансминази, надхвърлящо 3 пъти горната граница на нормата.
- по време на бременност и кърмене, както и жени в детеродна възраст, които не използват подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху черния дроб

Функционалните изследвания на черния дроб трябва да се правят преди започване на лечението и периодично след това. Чернодробни функционални изследвания трябва да се правят при пациенти, които развият признаци или симптоми, показателни за увреждане на черния дроб. При пациенти, при които се повишават нивата на трансминазите, трябва да бъдат контролирани до изчезване на отклоненията. В случай, че повишението на трансминазите повече от 3 пъти над горната граница на нормата (ULN) персистира, се препоръчва намаляване на дозата или прекратяване на лечението с Торвалипин (вж. точка 4.8)

Торвалипин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат предишни чернодробни заболявания.

Профилактика на инсулт чрез агресивно намаление на нивата на холестерол (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL)

При post-hoc анализ на подтиповете инсулт при пациенти без исхемична болест на сърцето (ИБС), които наскоро са прекарали инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА), е установена по-висока честота на хеморагичен инсулт при пациенти, започнали лечение с 80 mg аторвастатин в сравнение с плацебо. Повишеният риск е наблюдаван по-специално при пациенти с предшестващ хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт при включване в проучването. Съотношението полза/риск за аторвастатин 80 mg при пациенти с предшестващ хеморагичен инсулт и лакунарен инфаркт не е сигурно установено и потенциалният риск от хеморагичен инсулт трябва да се обмисли внимателно преди започване на терапията (вж. точка 5.1).

Мускуло-скелетни ефекти



Аторвастатин, подобно на другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, може в редки случаи да окаже въздействие върху скелетните мускули и да причини миалгия, миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдомиолиза – потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се с подчертано повишени нива на креатин киназата (СК) (> 10 пъти над ULNULN), миоглобинемия и миоглобинурия, което може да доведе до бъбречна недостатъчност.

Преди започване на лечението

Аторвастатин трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори към рабдомиолиза. Нивото на СК трябва да се измерва преди започване на лечение със статини при следните ситуации:

- Бъбречно увреждане
- Хипотирозидизъм
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения
- Предхождаща анамнеза за мускулна токсичност при употреба на статини или фибрат
- Предхождаща анамнеза за чернодробно увреждане и/или злоупотреба с алкохол
- Пациенти в старческа възраст (70 години и повече); необходимостта от това измерване следва да се разглежда в зависимост от наличието на други предразполагащи фактори за рабдомиолиза.
- Ситуации, при които може да възникне повишение на плазмените нива, напр. взаимодействия (вж. точка 4.5) и при специални популации, включително генетични субпопулации (вж. точка 5.2)

В такива случаи, свързаният с лечението риск трябва да се обмисли по отношение на възможните ползи, като се препоръчва клиничен мониторинг.

Не трябва да се започва лечение, ако нивата на СК са увеличени значително (> 5 пъти ULN ULN) на изходно ниво.

Измерване на креатин киназата

Креатин киназата (СК) не трябва да се измерва след тежко физическо натоварване или при наличие на някаква друга обяснима причина за повишена СК, тъй като това затруднява интерпретирането на стойностите. Ако нивата на СК са значително повишени на изходно ниво (> 5 пъти ULN ULN), те трябва да се измерят отново след 5 до 7 дни за потвърждение на резултатите.

По време на лечението

- Пациентите трябва да бъдат помолени да съобщават веднага за мускулна болка, крампи или слабост, особено ако се придружават от неразположение или повишена температура.
- Ако такива симптоми се появят по време на лечение на пациентите с аторвастатин, трябва да се измерят нивата на СК. Ако се установи значимо увеличение на тези нива (> 5 x ULN), лечението трябва да бъде спряно.
- Ако мускулните симптоми са тежки или предизвикват ежедневен дискомфорт, дори и нивата на СК да са повишени $\leq 5 \times \text{ULNULN}$, трябва да се помисли за прекратяване на лечението.
- Ако симптомите отшумят и нивата на СК се нормализират, може да се помисли за подновяване на лечението с аторвастатин или започване на друг статин при използване на най-ниската доза и стриктен мониторинг.
- Ако възникне клинически значимо повишаване на нивата на СК (> 10 x ULN) или се диагностицира или има съмнение за рабдомиолиза, лечението с аторвастатин трябва да се прекрати.

Едновременно лечение с други лекарствени продукти

Рискът от рабдомиолиза се увеличава при едновременна употреба на аторвастатин с някои лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като например мощни инхибитори на CYP3A4 или на транспортните протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол).



позаконазол и HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, азатанавир, индинавир, дарунавир и др). Рискът от миопатия е възможно също да се увеличи при едновременно приложение на гемфиброзил и други производни на фибратната киселина, еритромицин, ниацин и езетимиб. Вместо с тези лекарствени продукти трябва да се помисли, ако е възможно, за друго лечение (при което няма взаимодействие).

Когато е необходимо едновременно лечение с тези лекарства и аторвастатин, трябва внимателно да се обмисли ползата и риска от едновременно лечение. По-ниска максимална доза на аторвастатин се препоръчва, когато пациентите получават лекарствени продукти, които увеличават плазмената концентрация на аторвастатин. Освен това, се препоръчва по-ниска начална доза на аторвастатин и съответно клинично мониториране на тези пациенти при прилагане на мощни инхибитори на СYP3A4 (вж. точка 4.5).

Едновременната употреба на аторвастатин и фузидова киселина не се препоръчва, поради това може да се има предвид временно прекъсване на аторвастатин по време на терапия с фузидова киселина (вж. точка 4.5).

Интерстициална белодробна болест

Изключително редки случаи на интерстициална белодробна болест са наблюдавани при употребата на някои статини, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Наблюдаваните признаци може да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото здравословно състояние (умора, загуба на тегло и повишена температура). Ако има съмнения, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, терапията със статин трябва да се прекрати.

Захарен диабет

Някои данни сочат, че статините като клас повишават кръвната захар и при някои пациенти, които имат повишен риск от диабет могат да предизвикат хипергликемия, при която са необходими специални грижи. Този риск, обаче, е с много по-малка значимост от понижаването на съдовия риск и следователно, не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статин. Необходимо е при пациентите, при които има риск от захарен диабет (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) да бъдат наблюдавани едновременно клиничните и биохимичните показатели в съответствие с националните препоръки.

Педиатрична употреба

Безопасността по отношение на развитието при педиатричната популация не е установена (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на едновременно приложени лекарствени продукти върху аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на транспортните протеини напр. транспортъора на чернодробното поемане OATP1B1. Едновременното приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или на транспортните протеини може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът може също да бъде повишен и при едновременно приложение на аторвастатин с други лекарствени продукти, които имат потенциал за индуциране на миопатия, напр. производни на фибриновата киселина и езетимиб (вж. точка 4.4).

Инхибитори на CYP3A4

Доказано е, че мощните инхибитори на CYP3A4 водят до подчертано повишени концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1 и специфичната информация по-долу). Едновременното приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, далаксан, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и HIV протеазни инхибитори)



включително ритонавир, лопинавир, азатанавир, индинавир, дарунавир и др.) трябва да се избягва по възможност. Ако едновременното приложение на тези лекарствени продукти с аторвастатин не може да бъде избегнато, трябва да се помисли за по-ниски начални и максимални дози на аторвастатин и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациента (вж. Таблица 1).

Умерените инхибитори на CYP3A4 (напр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) може да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). Повишен риск от миопатия е наблюдаван при употребата на еритромицин в комбинация със статини. Не са провеждани клинични изпитвания на взаимодействията, оценяващи ефектите на амиодарон или верапамил върху аторвастатин. Известно е, че и амиодарон, и верапамил инхибират активността на CYP3A4 и едновременното приложение с аторвастатин може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин. Поради това, трябва да се има предвид по-ниска максимална доза на аторвастатин и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациентите, когато той се използва едновременно с умерени инхибитори на CYP3A4. Препоръчва се подходящо клинично проследяване след започване на лечение или след коригиране на дозата на инхибитора.

Индуктори на CYP3A4

Едновременно приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A (напр. ефавиренц, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до различни намаления на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради двойния механизъм на взаимодействие на рифампин (индукция на цитохром P450 3A и инхибиране на транспортъора на чернодробното поемане OATP1B1), едновременното приложение на аторвастатин с рифампин не се препоръчва, тъй като забавеното приложение на аторвастатин след приложение на рифампин е свързано със значимо намаление на плазмените концентрации на аторвастатин. Ефектът на рифампин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите обаче е неизвестен и, ако едновременното приложение не може да се избегне, пациентите трябва да внимателно да се проследяват за ефикасност.

Инхибитори на транспортните протеини

Инхибиторите на транспортните протеини (напр. циклоспорин) може да увеличат системната експозиция на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът на инхибиране на транспортъорите на чернодробното поемане върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестен. Ако едновременното приложение не може да бъде избегнато, препоръчва се намаление на дозата и клинично проследяване на ефикасността (вж. Таблица 1).

Гемфиброзил / производни на фибриновата киселина

Употребата само на фибрати понякога е свързано със събития от страна на мускулите, включително рабдомиолиза. Рискът от тези събития може да бъде повишен при едновременната употреба на производни на фибриновата киселина и аторвастатин. Ако едновременното приложение не може да се избегне, трябва да се използва най-ниската доза на аторвастатин за достигане на терапевтичната цел и пациентите трябва да се проследяват подходящо (вж. точка 4.4).

Езетимиб

Самостоятелната употреба на езетимиб е свързана със събития от страна на мускулите, включително рабдомиолиза. Поради това, рискът от тези събития може да бъде повишен при едновременно приложение на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се подходящо клинично проследяване на тези пациенти.

Колестипол

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити намаляват (приблизително с 25 %), когато колестипол се прилага едновременно с аторвастатин. Ефектите върху концентрациите обаче



са по-големи, когато аторвастатин и колестипол се прилагат заедно, отколкото ако всеки лекарствен продукт се прилага самостоятелно.

Фузидова киселина

Не са провеждани клинични изпитвания за оценка на взаимодействието на аторвастатин и фузидова киселина. Както при другите статини, има постмаркетингови съобщения за събития от страна на мускулите, включително рабдомиолиза, при едновременно приложение на аторвастатин и фузидова киселина. Механизмът на това взаимодействие не е известен. Пациентите трябва да се проследяват внимателно и може да се наложи временно преустановяване на лечението с аторвастатин.

Ефект на аторвастатин върху едновременно приложени лекарствени продукти

Дигоксин

Когато многократни дози дигоксин и 10 mg аторвастатин се прилагат едновременно, равновесните концентрации на дигоксин се повишават леко. Пациентите, приемащи дигоксин, трябва да се проследяват по подходящ начин.

Перорални контрацептиви

Едновременното приложение на Торвалипин с перорален контрацептив води до повишение на плазмените концентрации на норетиндрон и етинил естрадиол.

Варфарин

В едно клинично изпитване при пациенти, получаващи хронична терапия с варфарин, едновременното приложение на аторвастатин 80 mg дневно с варфарин предизвиква леко намаление с около 1,7 секунди на протромбиновото време през първите 4 дни на дозиране, което се връща към нормата до 15 дни от лечението с аторвастатин. Въпреки че клинично значими взаимодействия с антикоагуланти се съобщават само в много редки случаи, протромбиновото време трябва да се изследва преди започване на лечението с аторвастатин при пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти, и достатъчно често по време на ранната терапия, за да е сигурно, че няма да настъпи значима промяна на протромбиновото време. След като се документира стабилно протромбиново време, то може да се проследява на интервалите, препоръчвани обикновено при пациенти на кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на аторвастатин се промени или приложението му се преустанови, трябва да се повтори същата процедура. Терапията с аторвастатин не е свързана с кървене или с промени на протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

Таблица 1: Ефект на едновременно приложените лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин

| Едновременно приложени лекарствени продукти и схема на дозиране | Аторвастатин | | |
|---|----------------------------------|-----------------------------|--|
| | Доза (mg) | Промяна на AUC ^a | Клинична препоръка [#] |
| Типранавир 500 mg 2 x дн./ Ритонавир 200 mg 2 x дн., 8 дни (дни 14 до 21) | 40 mg в ден 1, 10 mg в ден 20 | ↑9,4 пъти | Ако е необходимо едновременно приложение с аторвастатин, да не се надхвърлят 10 mg аторвастатин дневно. Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти. |
| Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, стабилна доза | 10 mg OD за 28 дни | ↑8,7 пъти | |
| Лопинавир 400 mg 2 x дн./ Ритонавир 100 mg 2 x дн., 14 дни | 20 mg OD за 4 дни | ↑5,9 пъти | Ако едновременно приложение с аторвастатин е необходимо, |



| | | | |
|--|-----------------------|------------------------|---|
| Кларитромицин 500 mg 2 x дн., 9 дни | 80 mg OD за 8 дни | ↑4,4 пъти | препоръчват се по-ниски поддържащи дози аторвастатин. При дози на аторвастатин, надхвърлящи 20 mg, се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти. |
| Саквинавир 400 mg 2 x дн./ Ритонавир 300 mg 2 x дн. от дни 5 - 7, повишени до 400 mg 2 x дн. на ден 8), дни 5 - 18, 30 min след приложение на аторвастатин | 40 mg OD за 4 дни | ↑3,9 пъти | Ако едновременното приложение с аторвастатин е необходимо, препоръчват се по-ниски поддържащи дози аторвастатин. При дози на аторвастатин, надхвърлящи 40 mg, се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти. |
| Дарунавир 300 mg 2 x дн./ Ритонавир 100 mg 2 x дн., 9 дни | 10 mg OD за 4 дни | ↑3,3 пъти | |
| Итраконазол 200 mg OD, 4 дни | 40 mg SD | ↑3,3 пъти | |
| Фозампренавир 700 mg 2 x дн./ Ритонавир 100 mg 2 x дн., 14 дни | 10 mg OD за 4 дни | ↑2,5 пъти | |
| Фозампренавир 1400 mg 2 x дн., 14 дни | 10 mg OD за 4 дни | ↑2,3 пъти | |
| Нелфинавир 1250 mg 2 x дн., 14 дни | 10 mg OD за 28 дни | ↑1,7 пъти [^] | Няма специфична препоръка |
| Сок от грейпфрут 240 mL OD * | 40 mg, SD | ↑37 % | Едновременният прием на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин не се препоръчва. |
| Дилтиазем 240 mg OD, 28 дни | 40 mg, SD | ↑51 % | След започване на лечение или коригиране на дозата на дилтиазем се препоръчва подходящо клинично проследяване на тези пациенти. |
| Еритромицин 500 mg 4 x дн., 7 дни | 10 mg, SD | ↑33 % [^] | Препоръчва се по-ниска максимална доза и клинично проследяване на тези пациенти. |
| Амлодипин 10 mg, единична доза | 80 mg, SD | ↑18 % | Няма специфична препоръка. |
| Циметидин 300 mg 4 x дн., 2 седмици | 10 mg OD за 4 седмици | ↓под 1 % [^] | Няма специфична препоръка. |
| Антиацидна суспензия на магнезиев и алуминиев хидроксид, 30 mL 4 x дн., 2 седмици | 10 mg OD за 4 седмици | ↓35 % [^] | Няма специфична препоръка. |
| Ефавиренц 600 mg OD, 14 дни | 10 mg for 3 дни | ↓41 % | Няма специфична препоръка. |
| Рифампин 600 mg OD, 7 дни (едновременно приложени) | 40 mg SD | ↑30 % | Ако едновременното приложение не може да се избегне, препоръчва се едновременно приложение на аторвастатин с рифампин с клинично проследяване. |
| Рифампин 600 mg OD, 5 дни (отделни дози) | 40 mg SD | ↓80 % | |
| Гемфиброзил 600 mg 2 x дн., 7 дни | 40 mg SD | ↑35 % | Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти. |
| Фенофибрат 160 mg OD, 7 дни | 40 mg SD | ↑3 % | Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти. |



Данните, представени като x -кратна промяна, представляват просто съотношение между едновременното приложение и самостоятелното приложение на аторвастатин (т.е., 1-кратно = липса на промяна). Данните, представени като % промяна, представляват % разлика по отношение на самостоятелното приложение на аторвастатин (т.е. 0 % = няма промяна).
 Виж точки 4.4 и 4.5 за клиничното значение.

Съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP3A4, и може да увеличи плазмените концентрации на лекарствените продукти, метаболизирани от CYP3A4. Прием на една чаша от 240 ml сок от грейпфрут също води до намаляване на AUC на активния ортохидроксид метаболит с 20,4 %. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 l дневно за 5 дни) повишава AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активния продукт (аторвастатин и метаболити).

Обща еквивалентна активност на аторвастатин
 Увеличението е указано като "↑", намалението като "↓"
 OD = веднъж дневно; SD = еднократна доза;

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

| Аторвастатин и схема на дозиране | Едновременно приложени лекарствени продукти | | |
|----------------------------------|---|-----------------------------|---|
| | Лекарствени продукт/Доза (mg) | Промяна на AUC [*] | Клинична препоръка |
| 80 mg OD за 10 дни | Дигоксин 0,25 mg OD, 20 дни | ↑15 % | Пациентите, приемащи дигоксин трябва да се проследяват по подходящ начин. |
| 40 mg OD за 22 дни | Перорален контрацептив OD, 2 месеца - норетиндрон 1 mg - етинил естрадиол 35 µg | ↑28 % ↑19 % | Няма специфична препоръка. |
| 80 mg OD за 15 дни | * Феназон, 600 mg SD | ↑3 % | Няма специфична препоръка |

Данните, представени като % промяна, представляват % разлика по отношение на самостоятелното приложение на аторвастатин (т.е. 0 % = няма промяна)

* Едновременната употреба на многократни дози аторвастатин и феназон води до слаби или неизмерими ефекти върху клирънса на феназон.

Увеличението е указано като "↑", намалението като "↓"
 OD = веднъж дневно; SD = еднократна доза

Педиатрична популация

Клинични изпитвания на взаимодействията "лекарство-лекарство" са провеждани само при възрастни. Степента на взаимодействия при педиатричната популация не е известна. Гореспоменатите взаимодействия при възрастни и предупрежденията в точка 4.4 трябва да се имат предвид при педиатричната популация.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детороден потенциал

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

Бременност



Торвалипин е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Не е установена безопасността при бременни жени. Не са провеждани контролирани клинични изпитвания с аторвастатин при бременни жени. Получени са редки съобщения за вродени аномалии след интраутеринна експозиция на инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Изпитванията върху животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Лечението на майката с аторвастатин може да намали феталните нива на мевалонат, който е прекурсор на биосинтезата на холестерола. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено преустановяването на липиди-понижаващите лекарствени продукти по време на бременност би трябвало да има слаб ефект върху дълготрайния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия.

Поради тези причини, Торвалипин не трябва да се използва при жени, които са бременни, опитват се да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с Торвалипин трябва да се преустанови докато трае бремеността или докато се установи, че жената не е бременна (вж. точка 4.3.).

Кърмене

Не е известно дали аторвастатин или неговите метаболити се екскретират в човешката кърма. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити са подобни на тези в кърмата (вж. точка 5.3). Поради възможността за възникване на сериозни нежелани реакции, жени приемащи Торвалипин, не трябва да кърмят децата си (вж. точка 4.3). Аторвастатин е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

При изпитвания върху животни аторвастатин няма ефект върху мъжкия или женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Торвалипин има незначителен ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В базата-данни на плацебо-контролирано клинично изпитване с аторвастатин при 16 066 пациенти (8 755 с аторвастатин срещу 7 311 с плацебо), лекувани за среден период от 53 седмици, 5,2 % от пациентите на аторвастатин са преустановили лечението поради нежелани реакции в сравнение с 4,0 % от пациентите с плацебо.

Следната таблица представя профила на нежеланите реакции на аторвастатин, основаващ се на клиничните изпитвания и големия постмаркетингов опит.

Изчислените честоти на реакциите се групират съгласно следната конвенция: чести (> 1/100 до < 1/10); нечести (> 1/1 000 до < 1/100); редки (> 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000).

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, наддаване на тегло, анорексия

Психични нарушения

Нечести: кошмари, безсъние

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие

Нечести: замаяване, парестезия, хипестезия, дизгеузия, амнезия

Редки: периферна невропатия

Нарушения на очите:

Нечести: замъглено зрение

Редки: нарушения в зрението

Нарушения на ухото и лабиринта:

Нечести: шум в ушите

Много редки: загуба на слуха

Респираторни, гръдни и медустинални нарушения:

Чести: фаринго-ларингеална болка, епистаксис

Гастроинтестинални нарушения:

Чести: запек, метеоризъм, диспепсия, гадене, диария

Нечести: повръщане, болка в горните и долните отдели на корема, уригване, панкреатит.

Хепатобилиарни нарушения:

Нечести: хепатит

Редки: холестаза

Много редки: чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкана:

Нечести: уртикария, кожен обрив, сърбеж, алопеция

Редки: ангионевротичен оток, дерматит, булзни ерупции (включително еритема мултиформе, синдрома на Steven-Johnson и токсична епидермална некролиза)

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан:

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

Нечести: болка в шията, мускулна умора

Редки: миопатия, миозит, рабдомиолиза, нарушение на сухожилията, понякога усложнено от скъсване

Нарушения на репродуктивната система и гърдата:

Много редки: гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Нечести: неразположение, астения, болки в гърдите, периферен оток, умора, пирексия

Лабораторни изследвания

Чести: отклонения в чернодробните функционални тестове, повишена креатин киназа в кръвта

Нечести: положителен резултат за бели кръвни клетки в урината

Има съобщения за повишени серумни трансaminaзи при пациенти, които приемат аторвастатин, подобно на други HMG-CoA редуктазни инхибитори. Тези промени обикновено са леки и преходни, без да налагат прекратяване на лечението. Клинично значимо повишение на серумните трансaminaзи (> 3 пъти горната граница на нормата) е наблюдавано при 0,8 % от пациентите на аторвастатин. Тези завишения са дозозависими и отшумяват при всички пациенти.



В клинични изпитвания се наблюдават завишени нива на серумната креатинкиназа (СК) над 3 пъти горната граница на нормата при 2,5 % от пациентите на аторвастатин, подобно на други HMG-CoA редуктазни инхибитори. Нива 10 пъти над горната граница на нормата са наблюдавани при 0,4 % от пациентите, лекувани с аторвастатин (вж. точка 4.4).

Следните нежелани ефекти са наблюдавани при някои статини:

- Сексуална дисфункция
- Депресия
- Изключително редки случаи на интерстициална белодробна болест, по-специално при продължително лечение (вж. точка 4.4)
- Захарен диабет: Честотата зависи от наличието или липсата на рискови фактори (глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m², повишаване на триглицеридите, анамнеза за хипертония).

Педиатрична популация

Базата данни за клиничната безопасност включва данни за безопасността при 249 педиатрични пациенти, получавали аторвастатин, при които 7 пациенти са < 6 години, 14 пациенти са във възрастовата граница от 6 до 9 и 228 пациенти са във възрастовата граница от 10 до 17.

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие

Стомашно-чревни нарушения

Чести: коремна болка

Изследвания

Чести: повишена аланин аминотрансфераза, повишена креатин фосфокиназа в кръвта

Въз основа на наличните данни, очаква се честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при децата да бъдат същите като при възрастните. Понастоящем има ограничен опит с дългосрочната безопасност при педиатричната популация.

4.9 Предозирание

Няма специфично лечение в случай на предозирание с Торвалипин. В случай на предозирание, пациентът трябва да се лекува симптоматично и да се прилагат поддържащи мерки според нуждите. Трябва да се извършат чернодробни функционални тестове и да се следят серумните нива на СК. Поради екстензивното свързване на аторвастатин с плазмените протеини, хемодиализата не се очаква да засили значително клирънса на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Липиди-модифициращи средства, инхибитори на HMG-CoA редуктазата, АТС код: C10AA05

Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата – ограничаващ скоростта ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А в мевалонат - прекурсор на стероли, в това число и на холестерола. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб се инкорпорират в липопротеините с много ниска плътност (VLDL) и се отделят в плазмата за пренос до периферните тъкани. Липопротеинът с ниска плътност (LDL) се формира от VLDL и катаболизира основно чрез рецептор с висок афинитет към LDL (LDL рецептор).

Аторвастатин намалява плазмените нива на холестерола и серумните концентрации на липопротеините чрез инхибиране на HMG CoA редуктазата и последващата биосинтеза на холестерола в черния дроб и



увеличава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност в черния дроб за засилено поглъщане и катаболизъм на LDL.

Аторвастатин понижава образуването на LDL и броя на LDL частиците. Аторвастатин води до значително и дълготрайно повишаване на LDL-рецепторната активност заедно с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL частици. Аторвастатин е ефективен за намаляване на LDL-C при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, популация, която обикновено не се повлиява от липидопонижаващи лекарствени продукти.

Доказано е, че аторвастатин понижава концентрациите на общ-С (30 % - 46 %), LDL-C (41 % - 61 %), аполипопротеин В (34 % - 50 %) и триглицериди (14 % - 33 %), като води до променливи повишения на HDL-C и аполипопротеин А1 в едно клинично изпитване за изследване на отговора към дозата. Тези резултати се наблюдават при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилни форми на хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително при пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

Доказано е, че понижаването на нивото на общ-С, LDL-C и аполипопротеин В намалява риска от сърдечносъдови събития и сърдечносъдова смъртност.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В едно многоцентрово 8-седмично открито клинично изпитване със състрадателна употреба с възможност за фаза на удължаване с различна продължителност са включени 335 пациенти, при 89 от които е установена хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. При тези 89 пациенти средният процент на намаление на LDL-C е приблизително 20 %. Аторвастатин е прилаган в дози до 80 mg/ден.

Атеросклероза

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

Медианният процент на промяна в сравнение с изходното ниво на общия обем на атеросклеротичната плака (първостепенен 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 понижане върху сърдечно-съдовите крайни точки (например необходимост от реваскуларизация, нефатален миокарден инфаркт, коронарна смърт) не е изследван в това проучване.

В групата на аторвастатин LDL-C се е понижил до средна стойност от 2,04 mmol/L ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) спрямо изходната стойност от 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28), а в групата на правастатин LDL-C 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 понижил 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-C с 2,9 % (правастатин: +5,6 %, p = NS). Има средно намаление от 36,4 % на CRP в групата на аторвастатин в сравнение с намаление от 5,2 % в групата на правастатин (p < 0,0001).

Резултатите от проучването са получени с дозите от 80 mg аторвастатин. Следователно те не могат да бъдат екстраполирани към по-ниски дози.



Профилите на безопасност и поносимост на двете групи на лечение са сравними.

Ефектът на интензивното липидно понижаване върху основните сърдечно-съдови крайни точки не е изследван в това проучване. Поради това, клиничното значение на тези представени резултати по отношение на първичната и вторичната профилактика на сърдечно-съдови инциденти не е известно.

Остър коронарен синдром

В клиничното изпитване MIRACL аторвастатин 80 mg е оценяван при 3086 пациенти (аторвастатин n = 1 538; плацебо n = 1 548) с остър коронарен синдром (МИ без Q-вълна или нестабилна стенокардия). Лечението е започнало по време на острата фаза след хоспитализация и е продължило за период от 16 седмици. Лечението с аторвастатин 80 mg/ден повишава времето до достигане на комбинираната първостепенна крайна точка, определено като смърт по всякаква причина, нефатален МИ, ресусцитиран сърдечен арест или *angina pectoris* с данни за миокардна исхемия, изискваща хоспитализация, което показва намаление на риска с 16 % (p = 0,048). Това се дължи главно на 26 % намаление на повторната хоспитализация за *angina pectoris* с данни за миокардна исхемия (p = 0,018). Другите второстепенни крайни точки не достигат самостоятелна статистическа значимост (общо: плацебо: 22,2 %, аторвастатин: 22,4 %).

Профилът на безопасност на аторвастатин в клиничното изпитване MIRACL съответства на описаното 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, the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Пациентите са били хипертоници, 40 - 79-годишни, без предходен миокарден инфаркт или лечение за стенокардия и нива на общ холестерол (ОХ) $\leq 6,5$ 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, ОХ: HDL-C > 6 , периферно съдово заболяване, левокамерна хипертрофия, преходен мозъчно-съдов инцидент, специфична ЕКГ аномалия, протеинурия/албуминурия. Не всички пациенти, включени в изследването са били оценени като пациенти с висок риск за първи сърдечно-съдов инцидент.

Пациентите са лекувани с антихипертензивна терапия (или амлодипин или атенолол – базиран режим), както и аторвастатин 10 mg дневно (n = 5 168) или плацебо (n = 5 137).

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

| Събитие | Относително намаление на риска (%) | Брой на събитията (аторвастатин спрямо плацебо) | Абсолютно намаление на риска ¹ (%) | p-стойност |
|--|------------------------------------|---|---|------------|
| Фатална ИБС и не-фатален МИ | 36 % | 100 спрямо 154 | 1,1 % | 0,0005 |
| Общо сърдечно-съдови събития и реваскуларизационни процедури | 20 % | 389 спрямо 483 | 1,9 % | 0,0008 |
| Общо коронарни събития | 29 % | 178 спрямо 247 | 1,4 % | |

¹ Въз основа на разликата в общата честота на събитията, наблюдавани при медианно 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 събития, $p = 0,17$ и 74 спрямо 82 събития, $p = 0,51$). 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 била числено по-висока при жените (38 спрямо 30 и 17 спрямо 12), но това не е било статистически значимо. Имало е значително тералевтично 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 също оценен в рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, плацебо-контролирано проучване Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) при пациенти с диабет тип 2, 40 - 75 годишни, без преходна 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 медианно проследяване от 3,9 години.

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

| Събитие | Относително намаление на риска (%) | Брой на събитията (аторвастатин спрямо плацебо) | Абсолютно намаление на риска ¹ (%) | p-стойност |
|---|------------------------------------|---|---|------------|
| Големи сърдечно-съдови събития (фатален и нефатален ОМИ, тих МИ, остра ИБС смърт, нестабилна стенокардия, САВГ, РТСА, реваскуларизация, 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 събитията, наблюдавани при медианно проследяване от 3,9 години

ОМИ – остър миокарден инфаркт; САВГ – коронарен артериален байпас; ИБС – исхемична болест на сърцето; МИ – миокарден инфаркт; РТСА – перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика

Няма доказателства 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 смъртни случая в групата на аторвастатин, $p = 0,0592$).

Рецидивиращ инсулт

В проучването "Профилактика на инсулта от агресивно намаляване нивата на холестерола" ("Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL"), е оценяван и сравняван с плацебо ефектът на аторвастатин 80 mg дневно върху инсулта при 4 731 пациента без анамнеза за исхемична болест на сърцето (ИБС), които са прекарвали инсулт или преходна исхемична атака (TIA) в рамките на предходните 6 месеца. От групата пациенти 60% са мъже на възраст от 21 до 92 години (средна възраст 63 години) със средно изходно ниво на LDL-холестерол 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Средното ниво на LDL-C е 73 mg/dl (1,9 mmol/l) по време на лечение с аторвастатин и 129 mg/dl (3,3 mmol/l) по време на лечение с плацебо. Медианната продължителност на проследяване е 4,9 години.

Аторвастатин 80 mg е намалил риска от първостепенната крайна точка фатален или нефатален инсулт с 15 % (HR 0,85; 95 % CI, 0,72 - 1,00; $p = 0,05$ или 03,84; 95 % CI, 0,71 - 0,99; $p = 0,02$ след анализване на някои фактори към изходните характеристики) в сравнение с плацебо. Смъртността по всякакви причини е 9,1 % (216/2 365) при аторвастатин спрямо 8,9 % (211/2 366) при плацебо.



В post-hoc анализ аторвастатин 80 mg е намалил честотата на исхемичен инсулт (218/2 365, 9,2 % спрямо 274/2 366, 11,6 %, $p = 0,01$) и е повишил честота 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), а 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 пациентите, 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 дневно.

Смъртността по всякакви причини е 15,6 % (7/45) при аторвастатин спрямо 10,4 % (5/48) при плацебо в подгрупата пациенти с предходен хеморагичен инсулт. Смъртността по всякакви причини 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

Едно 8-седмично, открито клинично изпитване за оценка на фармакокинетиката, фармакодинамиката, безопасността и поносимостта на аторвастатин е проведено при деца и юноши с генетично потвърдена хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходен LDL-C ≥ 4 mmol/L. Включени са общо 39 деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. Кохорта А включва 15 деца на възраст от 6 до 12 години с Tanner Stage 1. Кохорта В включва 24 деца на възраст от 10 до 17 години с Tanner Stage ≥ 2 .

Началната доза на аторвастатин таблетки за дъвчене е 5 mg дневно в Кохорта А и обикновени таблетки 10 mg дневно в Кохорта В. Позволено е дозата на аторвастатин да се удвои, ако дадено лице не достигне таргетното ниво на LDL-C от $< 3,35$ mmol/L на Седмица 4 и ако аторвастатин се понася добре.

Средните стойности на LDL-C, TC, VLDL-C и Apo B намаляват в Седмица 2 при всички лица. При лицата с удвоена доза е наблюдавано допълнително понижаване още след 2 седмици, при първата оценка след увеличение на дозата. Средните проценти на намаляване на липидните показатели са подобни в двете кохорти, независимо от това дали лицата са останали с началната доза или са я удвоили. На Седмица 8 средно процентът на промяна спрямо изходното ниво на LDL-C и ОХ е приблизително 40 % и 30 % съответно в границите на експозицията.

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

В едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване, последвано от открита фаза, 187 момчета и момичета с менструация на възраст 10 - 17 години (средна възраст 14,1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ФХ) или тежка хиперхолестеролемия са рандомизирани за лечение с аторвастатин ($n = 140$) или плацебо ($n = 47$) за 26 седмици като след това всички са получавали аторвастатин за 26 седмици. Дозата на аторвастатин (веднъж дневно) е 10 mg през първите 4 седмици, като се увеличава до 20 mg, ако нивото на LDL-C е $> 3,36$ mmol/L. Аторвастатин значимо намалява плазмените нива на общ-С, LDL-C, триглицеридите и аполипопротеин В по време на 26-седмичната двойно-сляпа фаза. Средната достигната стойност на LDL-C е 3,38 mmol/L (граница: 1,81 - 6,26 mmol/L) в групата с аторвастатин в сравнение с 5,11 mmol/L (граница: 3,93 - 9,96 mmol/L) в групата с плацебо по време на 26-седмичната двойно-сляпа фаза.



Едно допълнително педиатрично клинично изпитване на аторвастатин срещу колестипол при пациенти с хиперхолестеролемия на възраст 10 - 18 години показва, че аторвастатин (N = 25) предизвиква значимо намаление на LDL-C на седмица 26 ($p < 0,05$) в сравнение с колестипол (N = 31).

Едно клинично изпитване със състрадателна употреба при пациенти с тежка хиперхолестеролемия (включително хомозиготна хиперхолестеролемия) включва 46 педиатрични пациенти, лекувани с аторвастатин, титриран в съответствие с отговора (някои участници са получавали 80 mg аторвастатин дневно). Клиничното изпитване продължило 3 години: LDL-холестерол е понижен с 36%.

Продължителната ефикасност на терапията с аторвастатин в детска възраст по отношение на началване на заболяемостта и смъртността в зряла възраст не е установена.

Европейската агенция по лекарствата отмени задължението да се предоставят резултати от клинични изпитвания с аторвастатин при деца на възраст от 0 до под 6 години за лечение на хетерозиготна хиперхолестеролемия и при деца на възраст от 0 до под 18 години за лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, комбинирана (смесена) хиперхолестеролемия, първична хиперхолестеролемия и за профилактика на сърдечно-съдови събития (вижте точка 4.2 за информацията относно педиатричната употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение, като максимална плазмена концентрация (C_{max}) се постига след 1 до 2 часа. Степента на абсорбция се увеличава пропорционално на дозата аторвастатин. Бионаличността на аторвастатин филмирани таблетки след перорално приложение е 95 - 99 % в сравнение с бионаличността на аторвастатин перорален разтвор. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12 %, а системната наличност на инхибиторна активност на HMG-CoA редуктаза е приблизително 30 %. Ниската системна наличност се отдава на предсистемния клирънс в стомашно-чревната лигавица и/или на метаболизъм на първо преминаване в черния дроб.

Разпределение

Средният обем на разпределение на аторвастатин е приблизително 381 l. Свързването на аторвастатин с плазмените протеини е ≥ 98 %.

Биотрансформация

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани деривати и различни продукти на бета-оксидация. Извън другите пътища, тези продукти се метаболизират след това чрез глюкуронидиране. *In vitro* инхибирането на HMG-CoA-редуктазата от орто- и парахидроксилирани метаболити е еквивалентно на това от аторвастатин. Приблизително 70 % от циркулиращата инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата се отдава на активните метаболити.

Екскреция

Аторвастатин се елиминира основно в жлъчката след чернодробен и/или екстрахепатален метаболизъм. Аторвастатин изглежда обаче не претърпява значителна ентерохепатална рециркулация. Средният елиминационен плазмен полуживот на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Поради приноса на активните метаболити полуживотът на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е около 20 - 30 часа.

Специални популации



Пациенти в старческа възраст: Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-високи при здрави индивиди в старческа възраст, отколкото при млади възрастни, а ефектите по отношение на липидите са сравними с наблюдаваните при популациите на по-млади пациенти.

Педиатрични пациенти: При едно открито 8-седмично клинично изпитване, Tanner Stage 1 (N = 15) и Tanner Stage ≥ 2 (N = 24) педиатрични пациенти (на възраст 6 - 17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходен LDL-C ≥ 4 mmol/L са лекувани с 5 или 10 mg таблетки за дъвчене или 10 или 20 mg филмирани таблетки аторвастатин веднъж дневно съответно. Телесното тегло е единственият значим ковариатен показател в PK модел при популацията с аторвастатин. Видимият перорален клирънс на аторвастатин при педиатрични лица изглежда подобен на този при възрастните, когато се мащабира алометрично към телесното тегло. Наблюдавано е съответстващо намаление на LDL-C и ОХ над границата на експозиция на аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

Пол: Концентрациите на аторвастатин и активните му метаболити се различават при жените от тези при мъжете (жени: приблизително с 20 % по-висока за C_{max} и с около 10 % по-ниска за AUC). Тези разлики не са клинично значими и не водят до клинично значими разлики в ефектите върху липидите между мъже и жени.

Бъбречна недостатъчност: Бъбречните заболявания не влияят върху плазмените концентрации, нито върху ефекта по отношение на липидите на аторвастатин и активните му метаболити.

Чернодробна недостатъчност: Плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити подчертано се повишават (C_{max} приблизително 16-пъти и AUC приблизително 11-пъти) при пациенти с хронична алкохолна чернодробна болест (Childs-Pugh B).

SLCO1B1 полиморфизъм: Чернодробното поемане на всички инхибитори на HMG-CoA редуктазата, включително аторвастатин, включва OATP1B1 транспортъор. При пациенти с SLCO1B1 полиморфизъм съществува риск от увеличена експозиция на аторвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизмът в генното кодиране на OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) е свързан с 2,4 пъти по-голяма експозиция на аторвастатин (AUC) в сравнение с индивиди без този генотипен вариант (c.521TT). При тези пациенти е възможно също и генетично увредено чернодробно поемане на аторвастатин. Евентуалните последици за ефикасността са неизвестни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Аторвастатин е показал отрицателни резултати по отношение на мутагенния и кластогенния потенциал в набор от 4 *in vitro* тестове и 1 *in vivo* изследване. Аторвастатин не е канцерогенен за плъхове, но високи дози при мишки (водещи до 6 - 11 пъти AUC_{0-24h}, постигната при хора с най-високата препоръчвана доза) показват хепатоцелуларни аденоми при мъжките и хепатоцелуларни карциноми при женските животни. Експерименталните изследвания не са показали повлияване на развитието на зародиша и плода от инхибиторите на HMG-CoA редуктазата. При плъхове, зайци и кучета аторвастатин няма ефект върху фертилитета и няма тератогенно действие, но в токсични за майката дози е наблюдаана фетална токсичност при плъхове и зайци. Развитието на потомството на плъховете е забавено и постнаталната преживяемост е намалена при експозиция на майките на високи дози аторвастатин. Няма данни за преминаване през плацентата при плъхове. При плъховете плазмените концентрации на аторвастатин са подобни на тези в млякото. Не е известно дали аторвастатин или неговите метаболити се екскретират в кърмата при човека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Ядро на таблетката:

Манитол
Микрокристална целулоза
Кросповидон
Натриев карбонат, безводен
Повидон
Метионин
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка:

Хипромелоза бсР
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 6000
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

Срок на годност след първо отваряне на опаковката за таблетки: 100 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери Alu/Alu

Опаковка за таблетки (HDPE), затворена с калачка (LDPE) със защитен пръстен и сушител (силикагел).

Видове опаковки:

Блистери:

Торвалипин 10 mg филмирани таблетки: 10, 20, 28, 30, 50, 98, 100 таблетки.

Торвалипин 20 mg филмирани таблетки: 10, 20, 28, 30, 50, 98, 100 таблетки.

Торвалипин 40 mg филмирани таблетки: 10, 20, 28, 30, 50, 98, 100 таблетки.

Опаковка за таблетки:

Торвалипин 10 mg филмирани таблетки: 30, 100, 250, 500 таблетки.

Торвалипин 20 mg филмирани таблетки: 30, 100, 250, 500 таблетки.

Торвалипин 40 mg филмирани таблетки: 30, 100, 250, 500 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и друга обработка

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с изискванията на местното законодателство.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 78
IS-220 Hafnarfjörður
Исландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Torvalipin 10 mg: П-14624/31.08.2011
Torvalipin 20 mg: П-14623/31.08.2011
Torvalipin 40 mg: П-14625/31.08.2011

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

31.08.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2012 г.

