КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20150166
BG/MA/MP-46954/56
01-08-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Торвакард Зентива 10 mg филмирани таблетки

Torvacard Zentiva 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg аторвастатин (atorvastatin), като аторвастатин калциев трихидрат (as atorvastatin calcium trihydrate).

Помощни вещества с известен ефект:
Всяка филмирана таблетка съдържа 11,990 mg лактоза монохидрат.

За пълният списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Торвакард Зентива 10 mg филмирани таблетки: Бели до почти бели, филмирани, кръгли, двойноизпъкнали таблетки. Диаметърът на таблетката е приблизително 6 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия
Торвакард Зентива 10 mg е показан като допълнение към диетата за намаляване на повишените общ холестерол (общ-С), LDL-холестерол (LDL-С), аполипопротеин В и триглицериди при възрастни, подрастващи и деца над 10-годишна възраст или по-големи с първична хиперхолестеролемия, включително фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготен вариант) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия, (отговаряща на тип IIa и тип IIb от класификацията на Fredrickson), когато ефектът на диетата и другите нефармакологични методи е недостатъчен.

Торвакард Зентива 10 mg е показан също и за понижаване на общия холестерол и LDL-С при възрастни с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнение към другите методи за понижаване на липидите (напр. афереза на LDL), или в случаите, когато тези методи не са налични.

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Дозировка

Преди да получи Торвакард Зентива 10 mg, пациентът трябва да бъде поставен на стандартна понижаваща холестерола диета и трябва да продължи да спазва тази диета по време на лечението с Торвакард Зентива 10 mg.

Дозата трябва да бъде индивидуализирана в зависимост от изходните стойности на LDL-холестерола, целта на лечението и отговора на пациента към лечението.

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

Първична хиперхолестеролемия и смесена (комбинирана) хиперлипедимия
Повечето пациенти се повлияват успешно с Торвакард Зентива 10 mg веднъж дневно. Терапевтичен ефект се забелязва до 2 седмици, а максимален терапевтичен ефект се постига обикновено за 4 седмици. Ефектът се поддържа по време на продължително лечение.

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия
Пациентите трябва да започват лечението с Торвакард Зентива 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 хиперхолестеролемия
Налични са ограничени данни (вж. точка 5.1).

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

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване
При изпитванията 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
Торвакард Зентива 10 mg трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.4 и 5.2). Торвакард Зентива 10 mg е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

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

Педиатрична популация

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 със хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на 10 и повече години препоръчваната стартова доза аторвастатин е 10 mg дневно (вж. точка 5.1). Дозата може да се

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

увеличи до 80 mg дневно съгласно отговора и поносимостта. Дозите трябва да бъдат индивидуализирани според препоръчителната цел на лечението. Корекции трябва да се извършват на интервали от 4 седмици или повече. Увеличаване на дозата до 80 mg дневно е подкрепено с клинични данни при възрастни и ограничени клинични данни от проучвания при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (вж. точки 4.8 и 5.1).
Налични са ограничени данни за безопасност и ефикасност при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия от 6 до 10-годишна възраст получени при открити прочувания. Аторвастатин не се препоръчва за лечение на пациенти под 10-годишна възраст. Наличните данни към момента са описани в точка 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировка не могат да бъдат направени.

Други лекарствени форми/концентрации може да са по-подходящи при тази популация.

Начин на приложение
Торвакард Зентива 10 mg 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.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти
При пациенти, приемащи антивирусни средства за лечение на хепатит С като елбасвир/гразопревир съпътстващо с аторвастатин, дозата на аторвастатин не трябва да превишава 20 mg/ден (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.3 Противопоказания

Торвакард Зентива 10 mg 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 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).
- лекувани с антивирусните средства за лечение на хепатит С глекапревир/пибрентасвир

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 възникнат оплаквания 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 (ULN), персистира, се препоръчва намаляване на дозата или преустановяване на приема на Торвакард Зентива 10 mg (вж. точка 4.8).

Торвакард Зентива 10 mg 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 ((Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (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 (ТІА), 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 е

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).

Ефекти върху скелетната мускулатура
Аторвастатин, както и другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, в редки случаи могат да засегнат 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 горна граница на нормата), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат до доведат до бъбречна недостатъчност.

По време и след лечение с някои статини са били докладвани много редки случаи на имунно-медиирана некротична миопатия (IMNM). IMNM клинично се характеризира с продължителна проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които персистираг въпреки прекратяването на лечението със статини.

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

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- персонална или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения;
- 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 горна граница на нормата).

Измерване на креатинкиназата (КК)
Креатинкиназата (КК) не трябва да се изследва след значимо 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 СРК са значително повишени (> 5 пъти над горна граница на нормата), нивата трябва да се измерват 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 СРК, 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 горна граница на нормата).
- Трябва да се обмисли прекратяване на лечението, ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват постоянен дискомфорт, дори и в случаите, когато СРК са повишени до 5 пъти над горна граница на нормата.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- Ако симптомите отшумят и нивата на СРК 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 СРК (> 10 пъти над горна граница на нормата) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.

Едновременен прием с други лекарствени продукти
Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременен прием на аторвастатин с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като мощните инхибитори на CYP3A4 или транспортните протеини (напр.циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол или HIV-протеазни инхибитори включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индиравир, дарунавир, типранавир/ритонавир и др.). Рискът от миопатия може също да бъде повишен при едновременното приложение с гемфиброзил и други деривати на фибриновата киселина, антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (боцепревир телапревир, елбасвир/гразопревир), еритромицин, ниацин, или езетимиб. Ако е възможно, вместо тези лекарства трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии.

В случаи, 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 максимална доза на аторвастатин. В допълнение, в случай на прилагане с мощни инхибитори на CYP3A4 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 с фузидова киселина за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечението със фузидова киселина. При пациенти, при които системната терапия на фузидова киселина се счита за основно, лечението със статини трябва да бъде преустановено през целия период на лечение със фузидова киселина. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентът трябва да бъде посъветван да потърси незабавно медицинска помощ при възникване на симптоматика като, мускулна слабост, болки или чувствителност.

Терапията със статини, може да бъде възстановена седем дни след последната доза на фузидова киселина.

При изключителни обстоятелства, в които е необходимо продължително системно приложение на фузидова киселина, например при лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременното прилагане на Торвакард и фузидова киселина трябва да се обмисли при всеки случай и при строг медицински контрол.

Педиатрична популация
Не е наблюдаван клинично значим ефект върху растежа и половото съзряване в 3 годишно проучване базирано на оценка на цялостното съзряване и развитие, оценка на стадий по Танер, и измерване на височината и теглото (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 влошаване на здравето (умора, загуба на тегло и треска). Терапията със статини трябва да се преустанови, ако се подозира, че пациента е развил интерстициална белодробна болест.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Захарен диабет
Някои доказателства внушават, че статините като клас повишават нивото на кръвната захар и при някои пациенти, и висок риск от бъдещ диабет, могат да доведат до хипергликемия, когато са определени формални грижи при диабет. Този риск, обаче, се компенсира от намаляване на съдовия риск със статини и не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Пациенти с риск (глюкоза на гладно от 5,6 до 6,9 mmol/l, ИТМ > 30 kg/m^2, повишени триглицериди, хипертония) трябва да се проследяват клинично и лабораторно в съответствие с националните ръководства.

Помощни вещества
Торвакард Зентива 10 mg съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на едновременно приложени лекарствени продукти върху аторвастатин
Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на чернодробните транспортери и на полипептидите, транспортиращи органични аниони 1B1 (Organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Установено е също така, че аторвастатин е субстрат на протеина, свързан с множествена лекарствена резистентност 1 (Multi-drug resistance protein 1, MDR1), и на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast cancer resistance protein, BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин (вж. точка 5.2). 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
Мощните инхибиторите на CYP3A4 водят до значително повишаване на концентрациите на аторвастатин (вж. таблица 1 и подробната информация по-долу). Едновременното приемане на мощни CYP3A4 инхибитори (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, някои антивирусни средства за лечение на хепатит С (напр. елбасвир/гразопревир) и HIV протеазни инхибитори включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, т.н.) по възможност трябва да се избягва. В случаите, когато едновременното приемане на тези лекарствени продукти с аторвастатин не може да бъде избегнато 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 едновременната 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 P450 3A (напр. ефавиренц, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до променливо понижение на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради двойния механизъм на взаимодействие на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

рифампин, (индукция на цитохром P450 3A 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 ефикасността.

Транспортни инхибитори

Инхибиторите на транспортните протеини (напр. циклоспорин) може да повишат системната наличност на аторвастатин (вж. таблица 1). Ефектът от инхибирането на транспортерите на чернодробно 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/производни на фибриновата киселина
Самостоятелната употреба на фибрати се свързва понякога с миопатия, включително рабдомиолиза. Рискът от такива състояния може да повиши при едновременното прилагане на фибрати и аторвастатин. Ако едновременното прилагане на 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
Монотерапия с езетимиб може да доведе до 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 (коефициент на концентрацията на аторвастатин 0,74), когато колестипол е прилаган едновременно с Торвакард Зентива 10 mg. Ефектът спрямо липидните нива обаче е бил по-изразен, когато Торвакард Зентива 10 mg и колестипол са прилагани едновременно, отколкото при самостоятелно приложение на двата лекарствени продукта.

Фузидова киселина
Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза може да се увеличи при комбинирана терапия на фузидова киселина за системно приложение и статини. Механизмът на това взаимодействие (дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен, или и двата) е все още неизвестен. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, които са на тази комбинирана терапия.

Ако е наложителна системната терапия на фузидова киселина, лечението с аторвастатин трябва да се преустанови през целия период на лечение на фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

Колхицин
Въпреки че не са провеждани проучвания за взаимодействия между аторвастатин и колхицин докладвани са случаи на миопатия,когато аторвастатин е бил прилаган едновременно с колхицин и затова, поради което трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се предписва аторвастатин с колхицин.

Ефект на аторвастатин върху едновременно прилагани лекарствени продукти

Дигоксин
При многократно приложение на дигоксин едновременно с 10 mg аторвастатин равновесната плазмената концентрация на дигоксин се повишава слабо. Пациентите, приемащи дигоксин трябва да бъдат внимателно проследявани.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Перорални контрацептиви
Едновременната употреба на перорални контрацептиви с аторвастатин води до повишена плазмена концентрация на норетиндрон и етинилестрадиол.

Варфарин
В клинично проучване при пациенти, приемащи продължителна терапия с варфарин, едновременното прилагане на аторвастатин 80 mg дневно с варфарин причинява леко понижение от 1,7 секунди на протромбиновото време по време на първите 4 дни на лечението и връщане до нормалните стойности до 15-ия 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 протромбиново 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 гореспоменатите взаимодействия при възрастни и предупрежденията в раздел 4.4 при приложение в педиатричната популация.

Взаимодействия с лекарства

Таблица 1: Ефекти, дължащи се на едновременното прилагане на лекарствени продукти и аторвастатин, върху фармакокинетиката на аторвастатин

Едновременно приеман лекарствен продукт и дозов режим	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Съотношение на AUC[&]	Клинична препоръка[#]
Глекапревир 400 mg веднъж дневно/ Пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно за 7 дни	8,3	Едновременното прилагане с продукти, съдържащи глекапревир или пибрентасвир, е противопоказано (вж. точка 4.3).
Типранавир 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 не превишавайте 10 mg аторвастатин на ден. Препоръчителен е клиничен мониторинг на тези пациенти.
Телапревир 750 mg 3 пъти дневно, 10 дена	20 mg, веднъж дневно	7,9	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, постоянна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	8,7	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

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, поддържането на ниска доза аторвастатин е препоръчително. 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	4,5	
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 5-18, 30 мин след дозата на аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	3,9	Когато едновременното прилагане с аторвастатин е необходимо, поддържането на ниска доза аторвастатин е препоръчително.Препоръчва се клиничен мониторинг за пациенти при които дозата надвишава 40 mg.
Дарунавир 300 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	3,4	
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	
Фосампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,3	
Елбасвир 50 mg веднъж дневно/гразопревир 200 mg веднъж дневно, 13 дни	10 mg единична доза	1,95	Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневна доза от 20 mg при едновременно прилагане на продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир.
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 30 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 2 седмици	1,00	Няма специални препоръки.
Колестипол 10 g два пъти дневно, 28 седмици	40 mg веднъж дневно за 28 седмици	0,74**	Няма специални препоръки.
Антиацидна суспензия от магнезиеви и алуминиеви хидроксиди, 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.
Римфампин 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 торвастатин 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.
Боцепревир 800 mg три пъти дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	2,3	Препоръчва се по- ниски начални дози и клинично мониториране на тези пациенти. Дозата на аторвастатин не трябва да надвишава дневната доза от 20 mg при едновременно приложение с боцепревир.

& Представляват съотношение на лечения (съпътстващо прилагане на лекарство с аторвастатин към самостоятелно прилагане на аторвастатин).

Вижте точка 4.4 и 4.5 за клинична значимост.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активните (аторвастатин и метаболити) HMG-CoA редуктазни инхибитори 1,3 пъти.

** Съотношение въз основа на единична проба, взета 8-16 часа след дозата.

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 мониторирани.
40 mg веднъж дневно за 22 дни	Орални 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	Типранавир 500 mg два пъти дневно/ ритонавир 200 mgдва пъти дневно, 7 дни	1,08	Няма специални препоръки.
10 mg, веднъж дневно за 4 дни	Фосампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	0,73	Няма специални препоръки.
10 mg веднъж дневно за 4 дни	Фосампренавир 700 mg два пъти дневно / ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	0,99	Няма специални препоръки.

& Представлява съотношение на лечения (съпътстващо прилагане на лекарство с аторвастатин към самостоятелно прилагане на аторвастатин).

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

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

Торвакард Зентива е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Безопасността при бременни жени не е доказана. Не са провеждани контролирани клинични проучвания с аторвастатин при бременни жени. Рядко са получавани съобщения за вродени аномалии след

интраутеринна експозиция на HMG-CoA-редуктазните 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 отношения на дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия.

По тези причини Торвакард Зентива не трябва да се прилага при жени, които са бременни, опитват се да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с Торвакард Зентива 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 и неговите активни метаболити са близки до тези в млякото (вж. точка 5.3). Поради възможността за сериозни нежелани реакции, жените приемащи Торвакард Зентива 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

Торвакард 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 пациенти, приемали плацебо.

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

Изчислените честоти на нежеланите лекарствени реакции са групирани съгласно следната конвенция: чести (≥ 1/100 и < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 и < 1/100), редки (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), много редки (< 1/10 000).

Инфекции и инфестации:
Чести: назофарингит

Нарушения на кръвта и лимфната система:
Редки: тромбоцитопения

Нарушения в имунната система:
Чести: алергични реакции
Много редки: анафилаксия

Нарушения на метаболизма и храненето:
Чести: хипергликемия
Нечести; хипогликемия, повишаване на телесното тегло, анорексия

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Психични нарушения:
Чести: безсъние, кошмари

Нарушения на нервната система:
Чести: главоболие
Нечести: замаяност, парестезия, хипостезия, 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: констипация, флатуленция, диспепсия, гадене, диария
Нечести: повръщане, болка в горната и долната 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, алопеция
Редки: ангионевротичен оток, булозен дерматит (вкл. 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 усложнения с разкъсване
Много редки: Лупус-подобен синдром
С неизвестна честота: имунномедиирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4).

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: отклонения в чернодробните функционални показатели, повишена серумна креатинфосфокиназа
Нечести: левкоцити в урината

Както и при другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, при пациенти, лекувани с аторвастатин, е съобщавано за повишени серумни трансаминази. Тези промени обикновено са били леки и преходни и не са налагали преустановяване на терапията. Клинично значими (повече от 3 пъти над горна граница на нормата) повишения на серумните трансаминази са

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

установени при 0,8% от болните, лекувани с аторвастатин. Тези повишения са били дозозависими и обратими при всички пациенти.

Повишени нива на серумната креатинфосфокиназа (CPK) 3 пъти над горната границата на нормата са установени при 2,5% от болните, лекувани с аторвастатин, подобно на другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори в клиничните 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
Педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години лекувани с аторвастатин, имат профил на нежелани реакции, сходен с този при пациентите лекувани с плацебо. Най-честите нежелани реакции наблюдавани в двете групи, независимо от оценката на причинно-следствената връзка, са инфекции. Няма клинично значимо въздействие върху растежа и половото съзряване в тригодишно проучване, основано на оценката на цялостното съзряване и развитие, оценката на стадий по Танер и измерването на височината и теглото. 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 пациенти 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 392 пациенти са били между 10 и 17 години. Въз основа на наличните данни честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при деца са същите като при възрастни.

За някои статини са докладвани следните нежелани реакции:
- Сексуална дисфункция.
- Депресия.
- Отделни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочна терапия (вж. точка 4.4).
- Захарен диабет: Честотата зависи от наличието или липсата на рискови фактори (глюкоза на гладно > 5,6 mmol/l, ИТМ > 30 kg/m^2, повишени триглицериди, анамнеза за 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, в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, Тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

4.9. Предозиране

Специфично лечение при предозиране на Торвакард Зентива няма. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и при необходимост да се приложи поддържащо лечение. Трябва да се изследват чернодробните ензими и да се мониторират нивата на серумната CPK. Поради значителната степен на свързване с плазмените протеини, не се очаква хемодиализата да ускори значително клирънса на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

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

Аторвастатин е селективен компетитивен инхибитор на HMG-CoA-редуктазата, скоростоопределящият ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил глутарилкоензим А в мевалонат, прекурсор на стеролите, включително на холестерола. В черния дроб триглицеридите и холестерола се включват в състава на липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и се отделят от плазмата за пренасяне до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се разграждат главно чрез рецептори с висок афинитет за LDL (LDL рецептор).

Аторвастатин понижава плазмените концентрации на холестерол и липопротеини чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и последващата биосинтеза на холестерол в черния дроб, и повишава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност, ускорявайки усвояването и катаболизма 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 A_1 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, осемседмично 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 понижение на LDL-холетерола е приблизително 20%. Аторвастатин е прилаган в дози до 80 mg/ден.

Атеросклероза:

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

Медианата на промяна в общия обем на артеросклеротичната плака от началото на проучването (първичен критерий на проучването) е 0,4% (p=0,98) в групата на аторвастатин и +2,7% (p=0,001) в групата на правастатин (n=249). В сравнение с правастатин ефектите на

аторвастатин са статистически значими (p=0,02). Ефектът на интензивното липидно понижаване върху сърдечно-съдовата крайна цел (напр. необходимост от реваскуларизация, нефатален миокарден инфаркт, коронарна смърт) не е изследван в това проучване.

В групата на аторвастатин LDL-холестеролът се е понижил до средна стойност от 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl + 30) спрямо изходната стойност от 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl + 28), а в групата на правастатин LDL-холестеролът се е понижил до средна стойност от 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl + 26) спрямо изходната стойност от 3,89 mmol/l ± ,.7 (150 mg/dl + 26) (p<0,0001). Аторвастатин също така значително е намалил средните стойности на общия холестерол с 34,1% (правастатин: -18,4%, p<0,0001), средните нива на триглицеридите с 20% (правастатин: -6,8%, p<0,0009) и средния аполипопротеин B с 39,1% (правастатин: -22,0%, p<0,0001). Аторвастатин е повишил средния HDL холестерол с 2,9% (правастатин: +5,6%, p=не е значимо). 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 при дозировка от 80 mg. По тази причина те не могат да се екстраполират към по-ниските дозировки.

Профилите на бозопасност 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 клиничното проучване MIRACL е оценяван аторвастатин 80 mg при 3 086 пациенти (аторвастатин n=1538, плацебо n=1548) с остър коронарен синдром (миокарден инфаркт без Q зъбец (вълна) или нестабилна стенокардия). Лечението с аторвастатин е започнато през острата фаза след приемане в болница и е продължило за период от 16 седмици. Лечението с 80 mg аторвастатин увеличава времето до поява на 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 миокардна исхемия (p=0,018). Останалите вторични крайни точки не са достигнали статистическа значимост (най-общо: плацебо-22,2%, аторвастатин-22,4%).

Профилът на безопасност на аторвастатин в проучването MIRACL се покрива с описаното в раздел 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 ≤ 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 р
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

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

Общата смъртност и сърдечно-съдовата смъртност не са 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 изпитване - 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 ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) и триглицериди ≤ 6,78 mmol/l (60 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.

Абсолютният и относителният ефект за намаляване риска от аторвастатин е 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, CABG, PTCA, реваскулизация, инсулт)	37%	83 спрямо 127	3,2%	0,0010
МИ (фатален и нефатален ОМИ, тих МИ)	42%	38 спрямо 64	1,9%	0,0070
Инсулти (фатални и нефатални)	48%	21 спрямо 39	1,3%	0,0163

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

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

Рецидиващ 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 (TIA) 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% (216/2 365) при аторвастатин спрямо 8,9% (211/2 366) при плацебо.

В post-hoc анализ аторвастатин 80 mg е намалил честотатата на исхемичен инсулт (218/2 365, 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; 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≥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-холестерол, TC, VLDL-холестерол, 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 второ открито проучване с едно рамо, 271 деца от мъжки и женски пол с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХеФХ) на възраст 6-15 години са включени и лекувани с аторвастатин до три години. Включването в проучването изисква потвърдена ХеФХ и изходно ниво на LDL-C ≥ 4 mmol/l (приблизително 152 mg/dl). Проучването включва 139 деца в стадии на развитие по Танер 1 (обикновено на възраст 6-10 години). Дозирането на аторвастатин (веднъж дневно) започва с 5 mg (таблетка за дъвчене) при деца на възраст под 10 години. Деца на възраст 10 години и повече са започнали с 10 mg аторвастатин (веднъж дневно). Всички деца могат да се титрират до по-високи дози, за да постигнат цел от < 3,35 mmol/l LDL-C. Средната претеглена доза за деца на възраст от 6 до 9 години е 19,6 mg и средната претеглена доза за деца на възраст 10 години и повече е 23,9 mg.

Средната (+/-веднъж дневно) основна стойност на LDL-C е 6,12 (1,26) mmol/l, което е приблизително 233 (48) mg/dl. Вижте таблица 3 по-долу за окончателните резултати.

Данните са съвместими с липсата на лекарствен ефект върху всеки от параметрите на растежа и развитието (т.е. височина, тегло, BMI, стадий по Танер, оценка на изследователя за цялостно съзряване и развитие) при деца и юноши със ХеФХ, получаващи лечение с аторвастатин по време на 3 годишното проучване. Не е имало оценен от изследователя лекарствен ефект по отношение на височина, тегло, ИТМ по възраст или по пол при посещение.

Таблица 3 Липидо понижаващи Ефекти на Аторвастатин при юноши момчета и момичета с хетерозиготна хиперхолестеролемия (mmol/l)

Времева точка	N	TC	LDL-C	HDL-C	TG	Apo B

		(еднократна доза)	(еднократна доза)	(еднократна доза)	(еднократна доза)	(еднократна доза)#
Основна стойност	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= общ холестерол; LDL-C = LDL холестерол; HDL-C = HDL холестерол; TG = триглицериди; Apo B = аполипопротеин B; "Месец 36/ET" включва данни за последната визита на пациенти приключили участието си преди планирана 36 месечна времева точка, както и пълни данни за 36 месеца за пациенти завършили 36 месечно участие; "*"= „Месец 30", N за този параметър е бил 207; "**"= „Основна стойност", N за този параметър е бил 270; "***" = „Месец 36/ET", N за този параметър е бил 243; "#"=g/l за Apo B.

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

В двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, последвано от отворена фаза на проучването, 187 момчета и момичета след първата менструация, на възраст 10-17 години (средно 14,1 години)с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (FH) или тежка хиперхолестеролемия са били рандомизирани на аторвастатин (n=140) или 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-холестерола нивата са > 3,36 mmol/l.
Аторвастатин сигнификатно намалява плазмените нива на общия холестерол, LDL-холестерола, триглицеридите и аполипопротеин B през първите 26 седмици на двойно-сляпата фаза. Средната достигната стойност на LDL-холестерола е 3,38 mmol/l (диапазон: 1,81-6,26 mmol/l) в групата на аторвастатин сравнена с 5,91 mmol/l (диапазон: 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-холестерола на 26-та седмица ($p<0,05$), сравнен с колестипол (N=31).

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

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

Европейската агенция по лекарствата е отложила задължението за подаване на резултати от проучвания с аторвастатин при деца от 0 до 6-годишна възраст при лечение на хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, както и при деца от 0 до 18-годишна възраст при лечението на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, комбинирана (смесена) хиперхолестеролемия, първична хиперхолестеролемия и 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

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 ≥ 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 глюкуониране. 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 аторвастатин 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.
Аторвастатин е субстрат на чернодробните транспортери и на полипептидите, транспортиращи органични аниони 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Установено е също така, че аторвастатин е субстрат на ефлуксните транспортери на протеина, свързан с множествена лекарствена резистентност 1 (MDR1), и на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин.

Специални популации

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

Педиатрична популация:
В отворено, 8-седмично проучване, педиатрични пациенти (на възраст 6-17 години) 1 стадий поTanner (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 фармакокинетичния модел на популацията лекувана с аторвастатин, е телесната маса. Оралният клирънс при педиатрични пациенти се явява подобен на този при възрастни след алометрично измерване на телесното тегло. Съответно намаление на LDL-холестерол 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.

Бъбречни нарушения:
Бъбречните заболявания нямат влияние върху плазмените концентрации или върху липидните ефекти на аторвастатин и неговите активни метаболити.

Чернодробни нарушения:
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).

SLOC1B1 полиморфизъм:
Чернодробното захващане на всички HMG-CoA-редуктазни инхибитори, включително аторвастатин, се извършва посредством OATP1B1 транспортен протеин. При пациенти със SLOC1B1 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 (SLOC1B1 c. 521CC) е свързан с 2,4 пъти по-висока системна наличност на аторвастатин (AUC) в сравнение с индивиди без този генотипен вариант (c. 521CC). 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 торвастатин 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
Калциев карбонат
Микрокристална целулоза (E460)
Лактоза монохидрат
Частично заместена хидроксипропилцелулоза
Повидон K12
Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат (E 572)

Покритие
Хипромелоза (E464)
Макрогол 6000
Титанов диоксид (E171)
Талк
Жълт железен оксид (E172)
Лактоза монохидрат

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение

6.5. Вид и съдържание на опаковката

OPA/Al/PVC//Al блистер, картонена кутия
Размер на опаковката: 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 или 200 филмирани таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ZENTIVA k.s.,
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10,
Чешка Република

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20150166

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

26/05/2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

19.02.2019

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ