

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Арагил 10 mg филмирани таблетки  
Aragil 10 mg film-coated tablets

Арагил 20 mg филмирани таблетки  
Aragil 20 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110567/68
Разрешение №	
ВГ/МА/МР	63293-94, 09-08-2023
Одобрение №	/

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Арагил 10 mg филмирани таблетки:

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

Помощни вещества с известно действие: Всяка филмирана таблетка съдържа 92,17 mg лактоза монохидрат.

Арагил 20 mg филмирани таблетки:

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

Помощни вещества с известно действие: Всяка филмирана таблетка съдържа 184,34 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Арагил 10 mg филмирани таблетки:

Бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна, с диаметър около 7,6 mm. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

Арагил 20 mg филмирани таблетки:

Бели до почти бели, елипсовидни, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна с дължина около 12,7 mm и ширина около 6 mm.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Хиперхолестеролемия

Арагил се използва като добавка към промяна в хранителния режим за намаляване на повишените нива на общия холестерол, LDL-холестерола, аполипопротеин В или триглицериди при възрастни, юноши и деца над 10 години, с първична хиперхолестеролемия, включително фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготна) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (като тип Фредериксон IIa и IIb), когато отговорът към специална диета и други нефармакологични средства е недостатъчен.

Арагил е показан за понижаване на общия холестерол и LDL-холестерола при възрастни пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнителна терапия към друго липидопонижаващо лечение (например LDL афереза) или при липса на подобно лечение.



### Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

Профилактика на сърдечно-съдови събития при възрастни пациенти, при които има риск за поява на сърдечно-съдово събитие (вижте раздел 5.1) като допълнително лечение за предпазване от други рискови фактори.

## **4.2 Дозировка и начин на приложение**

### **Дозировка:**

Пациентът трябва да се постави на стандартна диета за понижаване на холестерола преди да започне лечението с Араgili тази диета трябва да продължи и по време на лечението.

Дозите трябва да се определят индивидуално в съответствие с изходните стойности на LDL-холестерола, целта на лечението и терапевтичния отговор на пациента.

Обичайната начална доза е 10 mg веднъж дневно. Дозата може да се коригира през интервали от 4 седмици или повече. Максималната доза е 80 mg веднъж дневно.

### *Първична хиперхолестеролемия и комбинирана (смесена) хиперлипидемия*

Подходящата доза за повечето пациенти е 10 mg Аторвастатин на ден. Ефект от лечението настъпва след 2 седмици, а максимален ефект се постига след 4 седмици. Ефектът се запазва по време на продължителното лечение.

### *Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия*

Пациентите трябва да се подложат на първоначалната дневна доза 10 mg Аторвастатин. Дозите се определят индивидуално за всеки пациент и се коригират на 4-седмичен интервал до 40 mg на ден. След това дозата може да се увеличава до максимална доза от 80 mg на ден или да се прилага 40 mg аторвастатин веднъж дневно в комбинация със секвестрант на жлъчните киселини.

### *Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия*

Няма достатъчно данни за това показание (вижте раздел 5.1).

Дозата на аторвастатин при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е от 10 до 80 mg дневно (вижте раздел 5.1). Аторвастатин трябва да се използва като допълнение към лечение с други липидопонижаващи средства (LDL-афереза), при пациенти, при които не са постигнати адекватни резултати с другото лечение.

### *Профилактика на сърдечно-съдово заболяване*

При проучвания за първична профилактика, дозата е 10 mg/дневно. По-високи дози са необходими да се поддържат нивата на LDL-холестерол според актуалните указания.

### *Едновременно приложение с други лекарствени продукти*

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

### *Бъбречно увреждане*

Не се налага корекция на дозата (вижте раздел 4.4).

### *Чернодробно увреждане*

Арагил трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с увредена чернодробна функция (вижте раздел 4.4 и раздел 5.2). Арагил е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вижте раздел 4.3).



### *Старческа възраст*

Ефикасността и безопасността при прилагане на препоръчителните дози при пациенти над 70-годишна възраст са сходни с тези при основната популация.

### *Педиатрична популация*

#### *Хиперхолестеремия*

Приложението на това лекарство при педиатрична популация трябва да става само под надзора на специалист с опит в лечението на хиперлипидемия при деца и пациентите трябва да бъдат преоценявани на редовни интервали, за да се оцени самия прогрес.

При пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст на и над 10 години, препоръчителната начална доза аторвастатин е 10 mg дневно (вж. точка 5.1). Определянето на дозата при педиатрични пациенти трябва да става според индивидуалния отговор и поносимостта. Титрирането на дозата трябва да се извършва на интервали от поне 4 седмици. Увеличаването на дозата до 80 mg дневно е потвърдено с клинични проучвания при възрастни и от ограничени данни от проучвания при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (вж. точки 4.8 и 5.1).

Има ограничени данни от отворени клинични проучвания по отношение на ефикасността и безопасността при деца на възраст между 6 и 10 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Аторвастатин не е показан за лечение на деца под 10 години. Наличните данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировка и начин на приложение не могат да бъдат направени.

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

### **Начин на приложение**

Арагил е предназначен за перорално приложение. Дневната доза трябва да се приема еднократно веднъж дневно, независимо по кое време на деня, с или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

Аторвастатин е противопоказан при:

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества
- активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на серумните трансаминази, когато повишението е три пъти повече от средната горна граница
- по време на бременност и кърмене и жени в детеродна възраст, които не ползват подходящи мерки за контрацепция (вижте раздел 4.6)
- пациенти, лекувани с антивирусните средства за лечение на хепатит С глекапревир/пибрентасвир.

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

#### Чернодробни ефекти

Преди началото на лечението и периодично по време на лечението трябва да се правят изследвания на чернодробната функция. Изследвания на чернодробната функция трябва да се правят на пациенти, които развият някакви симптоми за възможно увреждане на черния дроб. Пациентите с повишени нива на трансаминазите трябва да бъдат мониторирани до изчезване на симптомите. Ако повишението на нивата на трансаминазите е повече от три пъти над горната граница на нормата (ULN) се препоръчва намаляване на дозата или прекратяване на лечението с аторвастатин (виж т. 4.8).

Аторвастатин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които консумират значително количество алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

Профилактика на инсулт чрез агресивно понижаване нивата на холестерол



Последващ анализ на видовете инсулт при пациенти без коронарна болест на сърцето, които наскоро са имали инсулт или „преходна исхемична атака“ (ТИА), показва по-висока честота на хеморагичен инсулт при пациенти, лекувани с 80 mg аторвастатин в сравнение с тези, лекувани с плацебо. Повишеният риск се наблюдава особено при пациенти с анамнеза за хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт в началото на проучването. Съотношението полза / риск за аторвастатин 80 mg не е установена при пациенти с анамнеза за хеморагичен инсулт и лакунарен инфаркт. Потенциалния риск от хеморагичен инсулт трябва внимателно да се обмисли преди началото на лечението (вж. точка 5.1).

#### Ефекти, свързани със скелетната мускулатура

Аторвастатин, подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, може в редки случаи да окаже влияние върху скелетните мускули и да причини миалгия, миозит и миопатия, водещи до рабдомиолиза, която представлява потенциално опасно състояние и се характеризира с повишена стойност на креатин киназата активност в серума (надвишаваща десет пъти горна граница на нормата), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат да доведат до бъбречна недостатъчност.

По време на или след лечение с някои статини е имало много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ). Клинично ИМНМ се характеризира с персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които персистират въпреки прекратяването на лечението със статини.

#### Миастения гравис /очна миастения

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират de novo или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на Арагил трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

#### Преди започване на лечението:

Аторвастатин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с предразположение към рабдомиолиза. Нивата на креатин киназата трябва да се измерват преди започване на лечението със статини в случай на:

- Бъбречно увреждане
- Хипотиреоидизъм
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- Лична анамнеза за мускулна токсичност свързано с лечение със статини или фибрати
- Лична анамнеза за чернодробно увреждане и/или прекомерна консумация на алкохол
- При пациенти в старческа възраст (над 70-годишна възраст) необходимостта от такова изследване се оценява във връзка с наличие на предразполагащи към рабдомиолиза фактори
- Случаи при които може да се наблюдават повишение в плазмените нива, каквито са например взаимодействията (вижте раздел 4.5) и специални популации, включително генетични субпопулации (вижте раздел 5.2).

В тези случаи трябва внимателно да се прецени потенциалния риск от лечението по отношение на възможната полза. Препоръчва се клинично мониториране.

Ако стойностите на креатин киназата са значително повишени (над пет пъти горна граница на нормата), лечението трябва да бъде преустановено.

#### Измерване на креатин фосфокиназата

Креатин фосфокиназата не трябва да се измерва след напрегнато физическо усилие или при наличие на възможна алтернативна причина за повишени стойности на креатин киназата, тъй като това затруднява интерпретацията на резултатите. Ако нивото на креатин киназата е значително повишено (пет пъти над измерените горни граници), измерването трябва да се повтори след 5-7 дни за потвърждаване на резултата.





**По време на лечението:**

- Необходимо е да се обясни на пациентите колко е важно да съобщават за симптоми на мialгия, крампи или умора, особено ако са последвани от неразположение и повишена температура.
- Ако тези симптоми се появят по време на лечението с аторвастатин, стойностите на креатин киназата трябва да се измерят и в случай на тяхното значително повишение (над пет пъти горна граница на нормата), лечението трябва да се преустанови.
- Ако симптомите в мускулите са сериозни или причиняват ежедневен дискомфорт, трябва да се помисли за преустановяване на лечението, дори и ако стойностите на креатин киназата не надхвърлят пет пъти горната граница на нормата ( $\leq 5 \times \text{ULN}$ ).
- Ако симптомите изчезнат и стойностите на креатин киназата се нормализират, може да се обсъди възможността за лечение с аторвастатин или с друг статин, с минимални дози и строго мониториране.
- Ако се наблюдава значително повишение на стойностите на креатин киназата (повече от десет пъти над горната граница на нормата) или настъпи рабдомиолиза или подозрение за такава, лечението с аторвастатин трябва да бъде преустановено.

**Едновременно приложение с други лекарствени продукти**

Рискът от рабдомиолиза нараства от едновременното приложение на аторвастатин и лекарствени продукти, които може да повишат плазмените концентрации на аторвастатин, както са например мощни инхибитори на СYP3A4 или транспортни протеини (например циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавиридин, стирипентол, кетоназол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и HIV-протеазни инхибитори като ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и др.). Рискът от миопатия може също да бъде повишен при съпътстващо приложение с гемфиброзил и други фибрати, антивирусни средства за лечение на хепатит С (боцепревир, телапревир, елбасвир/гразопревир), еритромицин, ниацин или езетимиб. Ако е възможно, вместо тези лекарства, трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии.

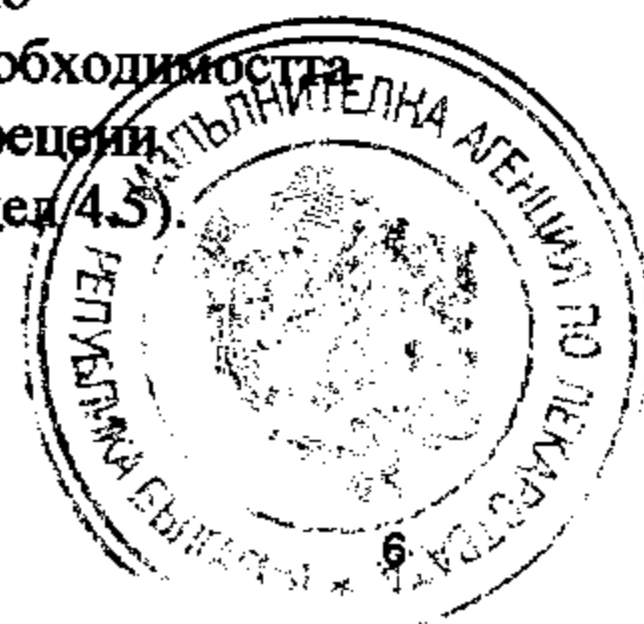
В случаи, когато използването и на двете вещества е крайно необходимо, ползата и рискът от лечението трябва внимателно да се обмислят. Препоръчва се по-ниска начална доза аторвастатин за пациентите, по време на комбинирано лечение с лекарствени продукти, които увеличават плазмената концентрация на аторвастатин. По време на комбинирано лечение с мощни инхибитори на СYP3A4, се препоръчва по-ниска начална доза на аторвастатин и строго проследяване на тези пациенти (вижте раздел 4.5).

Аторвастатин не трябва да се прилага едновременно със системно приложена фузидова киселина или до 7 дни след прекратяване на лечение с фузидова киселина. При пациенти, при което се смята, че системното приложение на фузидова киселина е от съществено значение, лечението със статини трябва да се спре за целия период на лечението с фузидова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително и няколко фатални случая) при пациенти, получавали комбинацията (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят съвет от лекар, ако получат симптоми на мускулна слабост, болки или напрежение в мускулите.

Статиновата терапия може да бъде възобновена няколко дни след последната доза фузидова киселина.

При изключителни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно приложение на фузидова киселина, например за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно прилагане на правастатин с фузидова киселина трябва да се прецени индивидуално за всеки пациент и да бъде под строг надзор от лекар (вижте раздел 4.5).

**Педиатрична популация**



От данните, получени от тригодишно проучване, няма клинично значимо влияние върху растежа и настъпване на пубертет, като се има предвид оценката на цялостното полово развитие, оценката според скалата на Танер, както и според ръста и телесното тегло.

#### Интерстициална белодробна болест

Отделни случаи на интерстициална белодробна болест са съобщавани при прием на някои статини, особено при продължителна терапия (виж точка 4.8). Представените случаи могат да включват диспнея, краткотрайна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, отслабване и треска). Ако има съмнение, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, лечението със статини трябва да бъде прекратено.

#### Захарен диабет

Някои доказателства предполагат, че статините като клас повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти с висок риск от развитие на диабет, може да предизвикат хипергликемия, дори когато е предприета подходяща грижа. Понижаването обаче на риска от съдово заболяване при приема на статини е с по-голямо значение и затова риска от диабет не трябва да бъде причина за спиране на лечението. Пациенти с риск (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, увеличени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат клинично проследявани и да се наблюдават биохимичните им показатели съгласно националните ръководства.

#### Помощни вещества:

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

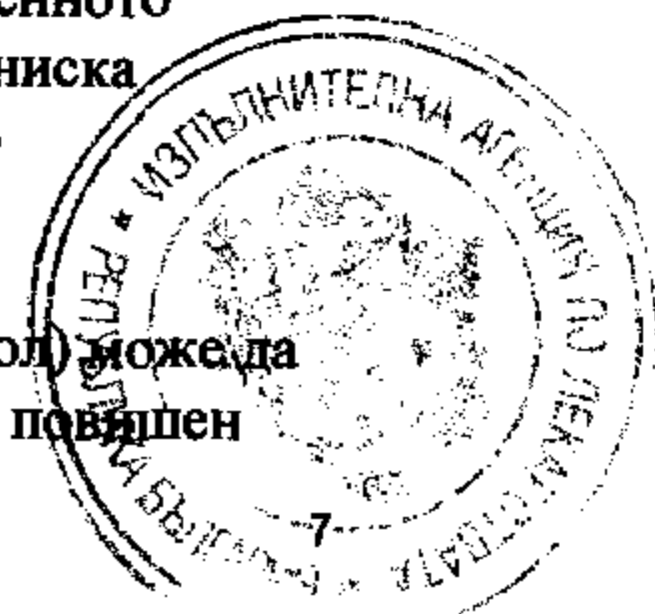
#### Ефекти на едновременно прилаганите с аторвастатин лекарствени продукти

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). Съпътстващото 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 4.3 и 4.4).

#### Инхибитори на CYP3A4:

Има данни, че мощните инхибитори на CYP3A4 водят до значително повишени концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1 и подробната информация по-долу). Едновременното прилагане на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, С (напр. елбасвир/гразопревир) някои антивирусни средства за лечение на хепатит и на HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.), по възможност трябва да се избягва. В случай, когато не може да се избегне едновременното прилагане на тези лекарствени продукти с аторвастатин, трябва да се обмислят по-ниска начална и максимална доза на аторвастатин. Препоръчва се и подходящо клинично проследяване на пациента (вж. Таблица 1).

Умерени инхибитори на CYP3A4 (еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) може да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (виж таблица 1). Наблюдава се повишен



риск от миопатия при прилагане на еритромицин със статини. Не е провеждано проучване за взаимодействията за оценка на ефекта от едновременно приложение на амиодарон или верапамил с аторвастатин. И двата продукта амиодарон и верапамил са познати с ефекта си да инхибират активността на CYP3A4 и едновременният им прием с аторвастатин може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин. Поради това за подходяща се счита по-ниска максимална доза аторвастатин и се препоръчва клинично проследяване на пациента, когато се прилага едновременно с умерени инхибитори на CYP3A4. Проследяването се препоръчва след започване на лечението и след коригиране дозата на инхибитора.

#### *Индуктори CYP3A4*

Едновременното приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром P 450 3A4 (напр. ефавиренц, рифампицин, жълт кантарион) може да доведе до променливи редукиции на плазмените концентрации на аторвастатин.

Поради двойния механизъм на взаимодействие на рифампин (индукция на цитохром P-450 3A4 и инхибиране на транспортера на хепатоцитния захват OATP1B1) се препоръчва едновременното приложение на аторвастатин след прием на рифампин, тъй като по-късното приложение на аторвастатин след прием на рифампин се свързва със значимо намаление на плазмените концентрации на аторвастатин. Ефектът на рифампин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите е неясен и ако едновременният прием не може да се избегне, то пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани по отношение на ефикасността на аторвастатин.

#### *Инхибитори на транспортерите*

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

#### *Гемфиброзил/производни на фибриновата киселина*

Самостоятелната употреба на фибрати се свързва понякога със свързани с мускулите събития, включително рабдомиолиза. Рискът от тези събития може да се повиши при едновременното приложение на производни на фибриновата киселина и аторвастатин. Ако не може да се избегне едновременното им приложение, трябва да се използва най-ниската доза аторвастатин необходима за постигане на терапевтичен ефект и пациентите да бъдат внимателно проследявани. (виж точка 4.4).

#### *Езетимид*

Самостоятелното приложение на езетимид се свързва със свързани с мускулите събития, включително рабдомиолиза. Затова рискът от тези събития може да бъде повишен при едновременното приложение на езетимид и аторвастатин. Препоръчва се подходящо клинично проследяване на пациентите.

#### *Колестипол*

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити намаляват (съотношение на концентрациите аторвастатин: 0,74) когато колестипол се прилага с аторвастатин. Липидните ефекти, обаче, са по-големи, когато колестипол се прилага едновременно с аторвастатин отколкото когато всяко лекарство се прилага по отделно.

#### *Фузидова киселина*

Лекарствените взаимодействия между статини и фузидова киселина могат да доведат до повишен риск от рабдомиолиза. Механизмът на това взаимодействие (бил той фармакодинамичен или фармакокинетичен от двата типа) засега не е известен. Съобщения за рабдомиолиза (включително с няколко фатални случаи) има при пациенти, получавали тази комбинацията.

Ако е необходимо лечение с фузидова киселина, лечението с правастатин трябва да се спре за





целия период на лечението с фузидова киселина. Вижте също и точка 4.4.

#### *Колхицин*

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

#### Едновременно прилагане с други лекарствени продукти

#### *Дигоксин*

Многократното приложение на дигоксин и аторвастатин 10 mg едновременно леко повишава плазмените концентрации на дигоксин в равновесно състояние. Пациентите на лечение с дигоксин трябва да бъдат внимателно мониториранни.

#### *Перорални контрацептиви*

Едновременният прием на Арагил и орални контрацептиви повишава концентрацията на норетистерон и етинил естрадиол.

#### *Варфарин*

В клинично проучване при пациенти, които са лечение с варфарин едновременното приложение на аторвастатин 80 mg дневно и варфарин води до леко понижаване на протромбиновото време с около 1,7 секунди през първите 4 дни от дозирането, като стойностите стават нормални в рамките на 15 дни от лечението с аторвастатин. Въпреки, че много рядко се съобщават случаи на клинично значими взаимодействия с антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се определи преди започване на лечение с аторвастатин при пациенти, които приемат кумаринови антикоагуланти и често да се проверява за промени в протромбиновото време в началото на лечението. Веднъж след като се установи стабилно протромбиново време, впоследствие на регулярни интервали може да се проверява при пациенти, които са на кумаринови антикоагуланти. Ако се промени дозата на аторвастатин или се прекрати лечението, същата процедура трябва да се повтори. Лечението с аторвастатин не се свързва с кървене или промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

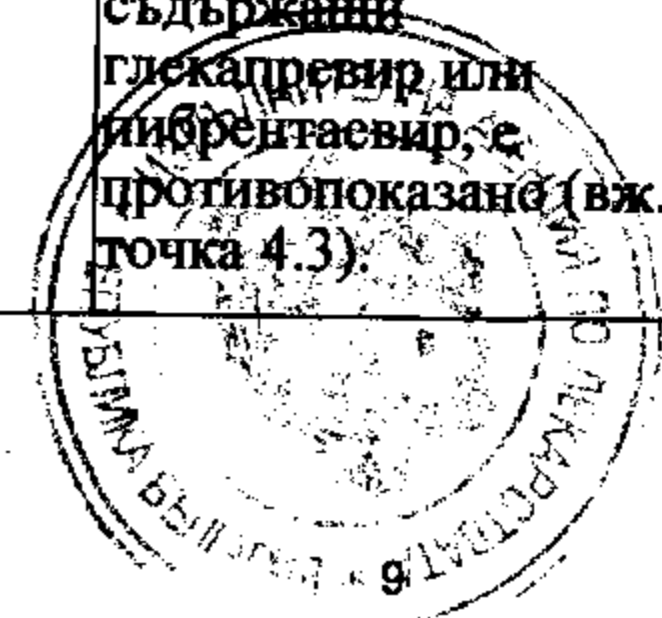
#### Педиатрична популация

Проучвания за лекарствени взаимодействия са провеждани само при възрастни. Степента на взаимодействие при педиатрична популация не е известна. Трябва да се имат предвид гореспоменатите взаимодействия при възрастни и предупрежденията в точка 4.4 за приложение при педиатрична популация.

#### Взаимодействия с лекарствени продукти

Таблица 1: Ефектът на едновременно приетите лекарствени продукти, повлияващи фармакокинетиката на аторвастатин

Едновременно приемано лекарство	Аторвастатин mg (доза)	съотношение AUC <sup>a</sup>	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).





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.
Типранавир 500 mg два пъти дневно/ Ритонавир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (ден 14 до 21)	40 mg на ден 1, 10 mg на ден 20	9,4	Да не се превишава дневна доза от 10 mg аторвастатин. Клинично проследване на пациентите се препоръчва
Телапревир 750 mg на 8 часа за 10 дни	20 mg еднократна доза	7,9	
Циклоспорин 5.2 mg/kg/дневно, Установена доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	8,7	
лопинавир 400 mg два пъти дневно/ ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	5,9	В случаи когато едновременният прием е необходим се препоръчват ниски поддържащи дози аторвастатин. При дози аторвастатин над 20 mg, пациентите трябва да бъдат клинично проследявани.
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg веднъж дневно за 8 дни	4,4	
Саквинавир 400 mg два пъти дневно/ Ритонавир 300 mg два пъти дневно от ден 5-7, увеличава се до 400 mg два пъти дневно ден 8), дни 5-18, 30 min след прием на аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	3,9	В случаи когато се налага едновременно лечение, се препоръчват ниски поддържащи дози аторвастатин. При дози аторвастатин, надвишаващи 40 mg, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Дарунавир 300 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	3,3	
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 4 дни	40 mg еднократна доза	3,3	



Фозампенавир 700 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,5	
Фозампенавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,3	
Нелфинавир 1250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни days	1,74	Няма специални препоръки
Сок от грейпфрут 240 mL веднъж дневно *	40 mg, еднократна доза	1,37	Не се препоръчва едновременно прием на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин
Дилтиазем 240mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg, еднократна доза	1,51	След коригиране на дозата на дилтиазем е необходимо клинично проследяване на пациентите

Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	10 mg, еднократна доза	1,33	По-ниска максимална доза и клинично проследяване на пациентите
Амлодипин 10 mg, еднократна доза	80 mg, еднократна доза	1,18	Няма специални препоръки
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	1,00	Няма специални препоръки
Колестипол 10 g два пъти дневно	40 mg веднъж дневно за 28 седмици	0,74**	Няма специални препоръки
Антиацидна суспензия от магнезиев алуминиев хидроксид, 30 mL, четири пъти дневно 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	0,66	Няма специални препоръки



ефавиренц 600 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	0,59	Няма специални препоръки
рифампин 600 mg веднъж дневно, 7 дни (едновременен прием)	40 mg еднократна доза	1,12	Ако не може да се избегне едновременен прием, препоръчва се клинично проследяване на пациентите, когато рифампин и аторвастатин се прилагат заедно
рифампин 600 mg веднъж дневно, 5 дни (разделени дози)	40 mg еднократна доза	0,20	Ако не може да се избегне едновременен прием, препоръчва се клинично проследяване на пациентите, когато рифампин и аторвастатин се прилагат заедно
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40mg еднократна доза	1,35	По-ниска начална доза аторвастатин и проследяване на пациентите се препоръчва
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	1,03	
Боцепревир 800 mg три пъти на ден, 7 дни	40 mg еднократна доза	2,3	По-ниска начална доза аторвастатин и проследяване на пациентите се препоръчва. Дневната доза аторвастатин не трябва да бъде над 20 mg по време на едновременен прием с боцепревир.

& Представа съотношение между съпътстващо прилагане и самостоятелно прилагане на аторвастатин

# Вижте точки 4.4 и 4.5 за клинично значение

\* Съдържа една или повече съставки, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A4. Приемът на 1 чаша 240 ml сок от грейпфрут също води намаляване на AUC от 20, 4% на активния ортохидрокси метаболит. Големи количества сок от грейпфрут (над 1.2 l дневно за 5 дни) повишава AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на



активните съставки (аторвастатин и метаболити), HMG-CoA редуктазни инхибитори  
1,3 пъти

\*\* Съотношение въз основа на еднократна доза, 8-16 h след дозировката.

**Таблица 2: ефекти на аторвастатин върху фармакокинетиката на едновременно прилагани  
лекарствени продукти**

Аторвастатин и дозов режим	Едновременно прилаган лекарствен продукт		
	Лекарствен продукт/доза (mg)	Промяна в AUC <sup>&amp;</sup>	Клинична препоръка
80 mg веднъж дневно за 10 дни	дигоксин 0.25 mg веднъж дневно, 20 дни	1,15	Пациенти, които приемат дигоксин трябва да бъдат клинично проследявани.
40 mg веднъж дневно за 22 дни	Перорални контрацептиви венъж дневно, 2 месеца - норетиндрон 1 mg - етинил естрадиол 35 µg	1,28 1,19	Няма специални изисквания
80 mg веднъж дневно за 15 дни	* Феназон, 600 mg еднократна доза	1,03	Няма специални изисквания
10 mg, еднократна доза	Типранавир, 500 mg два пъти дневно/ритонавир 200 mg два пъти дневно, 7 дни	1,08	Няма специални изисквания
10 mg веднъж дневно, за 4 дни	Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, за 14 дни	0,73	Няма специални изисквания
10 mg веднъж дневно, за 4 дни	Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ритонавир 100 mg два пъти дневно, за 14 дни	0,99	Няма специални изисквания

& Представа съотношение между различните терапии (едновременно прилаган лекарствен продукт с аторвастатин срещу аторвастатин прилаган самостоятелно)

\*Едновременното приложение на многократни дози аторвастатин и феназон показват малки или недоловими ефекти при клирънса на феназон.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Жени в репродуктивна възраст

Жени в репродуктивна възраст трябва да използват ефективни контрацептивни средства по време на лечението (вижте раздел 4.3).

##### Бременност

Арагил е противопоказан по време на бременност (вижте раздел 4.3). Не е установена безопасността при бременни жени. Не са провеждани контролирани клинични проучвания при бременни жени. Рядко се получавани доклади за вродени аномалии след експозиция с инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Проучванията с животни показват репродуктивна токсичност (вижте раздел 5.3).

Лечението на майката с аторвастатин може доведе до понижаване на нивата на мевалонат на плода, който е прекурсор на биосинтезата на холестерол. Атеросклерозата е хроничен процес и прекъсването на лечението с липидопонижаващо средство по време на бременност обикновено може да окаже малко влияние върху риска, свързан с първичната хиперхолестеролемия в дългосрочен план.

Поради тези причини Арагил е трябва да се прилага при бременни жени, жени които се опитват да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с Арагил трябва да бъде





спряно по време на периода на бременност или докато се установи, че жената не е бременна (вижте раздел 4.3).

#### **Кърмене:**

Не е известно дали аторвастатин или неговите метаболити се екскретират в кърмата. При плъхове, плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити са подобни на тези в човешкото мляко (вижте раздел 5.3). Поради вероятност за сериозни нежелани реакции, жените, които приемат Арагил не трябва да кърмят своите бебета (вижте раздел 4.3). Аторвастатин е противопоказан по време на кърмене (вижте раздел 4.3).

#### **Фертилитет**

Според проучванията при животни аторвастатин няма влияние жърху мъжкия и женския фертилитет (вижте раздел 5.3).

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

Аторвастатин повлиява незначително способността за шофиране и работа с машини.

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

В базата данни на плацебо контролирано клинично проучване от 16 066 пациенти (8755 на Липитор срещу 7311 плацебо), лекувани средно за период от 53 седмици, 5,2% от пациентите на аторвастатин са прекратили лечението заради нежелани реакции, в сравнение с 4 % на плацебо.

Въз основа на клинични проучвания и голям пост маркетингов опит, таблицата по долу представя профила на нежеланите лекарствени реакции на Аторвастатин.

Нежеланите реакции се групират по честота както следва: чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

#### ***Инфекции и инфестации***

Чести: назофарингит

#### ***Нарушения на кръвта и лимфната система***

Нечести: 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: замаяност, парестезия, хипостезия, дисгезия, амнезия

Редки: периферна невропатия

С неизвестна честота: миастения гравис

#### ***Нарушения на очите***

Нечести: замъглено виждане

Редки: нарушено виждане



С неизвестна честота: очна миастения

***Нарушения на ухото и лабиринта***

Нечести: тинитус

Много редки: загуба на слух

***Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения***

Чести: фаринголарингеална болка, епитаксис

***Стомашно-чревни нарушения***

Чести: констипация, флатуленция, диспепсия, гадене, диария

Нечести: повръщане, абдоминална болка в горната и долна част, уригване, панкреатит

***Хепато билиарни нарушения***

Нечести: Хепатит

Редки: Холестаза

Много редки: чернодробна недостатъчност

***Нарушения на кожата и подкожната тъкан***

Чести: уртикария, обрив, пруритус, алоpecia

Редки: ангионевротичен едем, булозен дерматит, включително еритема мултифор, синдром на Steven-Johnson и токсична епидермална некролиза.

***Мускулоскелетни и съединително-тъканни нарушения***

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

Нечести: болка във врата, мускулна умора

Редки: миопатия, миозит, рабдомиолиза, мускулна руптура, тендопатия, понякога с усложнение-руптура.

Много редки: лупус-подобен синдром.

С неизвестна честота: Имуномедирана 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 гърдите, периферен едем, умора, пирексия

***Изследвания***

Чести: отклонения в показателите на чернодробната функция, повишени нива на креатин киназа в кръвта

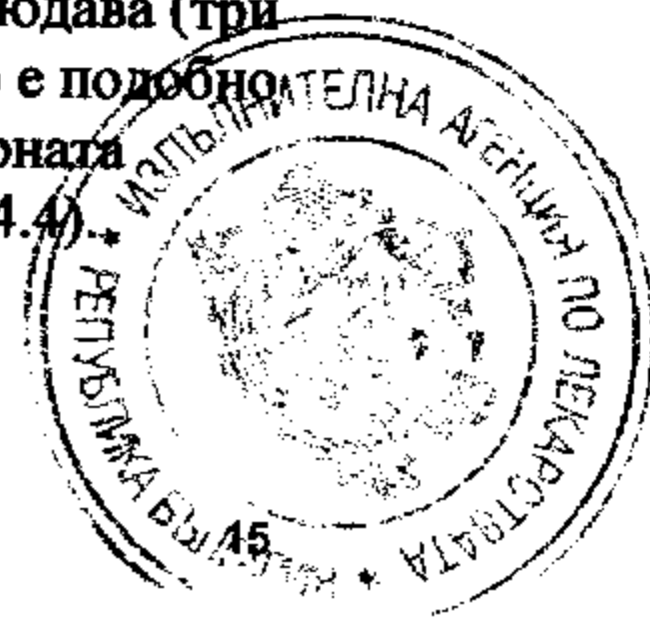
Нечести: наличие на бели кръвни клетки в урината

При пациенти, които приемат аторвастатин, както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата се съобщава за повишени нива на серумните трансaminaзи. Тези промени най-често са леки и преходни и не налагат прекратяване на лечението. Клинично значимо повишение на серумните трансaminaзи (три пъти над горната граница на нормата) е наблюдавано при 0.8% от пациентите на Аторвастатин. Тези повишени стойности са дозозависими и изчезват при всички пациенти.

В клинични проучвания повишение на серумния креатин фосфокиназа (СРК) се наблюдава (три пъти над горната граница на нормата) при 2.5% от пациентите на аторвастатин, което е подобно при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Стойности над десет пъти над горната граница на нормата са наблюдавани при 0.4% от пациентите на аторвастатин (вж т. 4.4)

**Педиатрична популация**

При педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години, лекувани с аторвастатин



профилът на нежелани реакции е подобен на пациенти, приемали плацебо. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при двете групи, независимо от оценката за причинно-следствена връзка, са били инфекциите. При тригодишно проучване, основано на оценката на цялостното полово съзряване и развитие, на оценката по скалата по Танер, както и на определянето на ръст и тегло, не са отбелязани клинично значими ефекти върху растежа и половото съзряване. Профилът на безопасност и профилът на поносимост при педиатрични пациенти е бил сходен с добре установения профил на безопасност на аторвастатин при възрастни.

Базата данни от клинични проучвания за безопасност включва данни за 520 пациенти, които са приемали аторвастатин, между които 7 са били на възраст под 6 години, 121 пациенти са били на възраст между 6 и 9 години и 392 пациенти са били на възраст между 10 и 17 години. Въз основа на наличните данни, честотата, видът и сериозността на нежеланите реакции при деца е сходна с тази при възрастни.

Следните нежелани реакции са наблюдавани при приема на някои статини:

- Нарушение на сексуалната функция
- Депресия
- Изолирани случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (виж точка 4.4).
- Захарен диабет: честотата зависи от наличието или липсата на рискови фактори (кръвна глюкоза на гладно  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ №8

1303 София

тел.: +3592 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Няма специфично лечение за предозиране с Аторвастатин . В случай на предозиране лечението е симптоматично и при необходимост се прилагат поддържащи мерки. Необходимо е да се мониторира чернодробната функция и стойностите на серумната креатин фосфокиназа .

Поради екстензивното свързване с плазмените протеини се предполага, че хемодиализата няма да увеличи значително клирънса на аторвастатина.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: инхибитори на HMG-CoA редуктазата, АТС код: С 10 AA05

Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата – ензим, който отговаря за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил коензим А до мевалонат – прекурсор на стеролите, в това число на холестерола. Триглицеридите и холестерола в черния дроб са инкорпорирани в липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и се освобождават в кръвта, за да достигнат до периферните тъкани. Липопротеинът с ниска плътност (LDL) се образува от VLDL и се катаболизира основно чрез LDL рецептора с висок афинитет.



Аторвастатин понижава пазмените нива на холестерола и нивата на липопротеините в серума чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и синтезата на холестерола в черния дроб. Аторвастатин също така увеличава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност на черния дроб, което води до повишен отговор и катаболизъм на LDL.

Аторвастатин намалява производството на LDL и броя на LDL-частиците. Аторвастатин предизвиква устойчиво засилване на дейността на LDL рецепторите заедно с благоприятни промени в качеството на циркулиращите LDL-частици. Аторвастатин понижава значително нивото на LDL-холестерола при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, но тази група пациенти обикновено не се повлиява от лечение с липидо-понижаващи средства.

Аторвастатин понижава общия холестерол (30—46%), LDL-холестерола (41-61%), аполипопротеин В (34-50%) и триглицеридите (14-33%), но води до променливи увеличения на HDL-холестерола и аполипопротеин А1 при дозосвързани проучвания. Тези резултати са приложими за пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилна хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, в това число и пациенти с неинсулино-зависим захарен диабет.

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

#### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В многоцентрово отворено 8 седмично сравнително проучване с удължена фаза на променлива продължителност, 335 пациенти са били включени, 89 от които са диагностицирани с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. От тези 89 пациенти, средното процентно понижение на LDL-C е приблизително 20%. Аторвастатин е приеман при дози 80 mg дневно.

#### Атеросклероза

В клиничнотопроучване REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering Study- Реверсия на атеросклерозата чрез агресивно липидно понижаване) ефектът на интензивно понижаване на липидите с аторвастатин 80 mg и стандартно понижаване на липидите с правастатин 40 mg при коронарна атеросклероза е оценен чрез вътресъдово ултразвуково изследване (IVUS) по време на ангиография при пациенти с исхемични 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. Средният процент на промяна в общия обем на атеросклеротичната плака от началото на проучването (първичен критерий на проучването) е - 0,4% (p=0,98) в групата на аторвастатин и +2,7% (p=0,001) в групата на правастатин (n=249). В сравнение с правастатин ефектите на аторвастатин са статистически значими (p=0,02). Ефектът на интензивното липидно понижаване върху сърдечно-съдовата крайна цел (например необходимост от реваскуларизация, нефатален миокарден инфаркт, коронарна смърт) не е изследван в това проучване.

В групата на аторвастатин LDL – холестеролът се е понижил до средна стойност от 2,04 mmol/L + 0,8 (78,9 mg/dL+30) спрямо изходната стойност от 3,98 mmol/L + 0,7 (150 mg/dL + 28), а в групата на правастатин LDL- холестеролът се е понижил до средна стойност от 2,85 mmol/L + 0,7 (110 mg/dL + 26) спрямо изходната стойност от 3,89 mmol/L + 0,7 (150 mg/dL + 26) (p < 0,0001). Аторвастатин също така значително е намалил средните стойности на общия холестерол с 34,1% (правастатин: - 18, 4 %, p=0,0001), средните нива на триглицеридите с 20% (правастатин: -6,8%, p<0,0009) и средния аполипопротеин В с 39,1% (правастатин: -22,0%, p=0,0001). Аторвастатин е повишил средния HDL-C холестерол средно с 2,9% (правастатин: +5,6%, p=NS). Има средно намаление от 36,4% на С-реактивния протеин в групата на аторвастатин в сравнение с намаление от 5,2% в групата на правастатин (p<0,0001). Резултатите от проучването са получени при дозировка от 80 mg. Следователно, те не могат да се екстраполират върху по-ниските дозировки.





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

Ефектът от силния понижаваш липидите ефект върху смъртността и заболяемостта не е изследван в това проучване. Следователно не е ясно клиничното значение на тези представени резултати относно първична и вторична профилактика на сърдечно-съдови заболявания.

#### Остър коронарен синдром

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

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

#### Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

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

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

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

Инциденти	Относително намаление на риска (%)	Брой на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно намаление на риска (%)	p-стойност
Фатална ИБС и нефатален МИ	36%	100 vs. 154	1.1%	0.0005
Общо сърдечно-съдови инциденти и реваascularизационни процедури	20%	389 vs. 483	1.9%	0.0008
Общо коронарни инциденти	29%	178 vs. 247	1.4%	0.0006

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

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

Общата смъртност и сърдечно-съдовата смъртност не са значимо намалени (185 спрямо 212 инцидента, p=0,17 и 74 спрямо 82, p=0,51). В анализа на подгрупата по пол (81% мъже, 19% жени) благоприятен ефект на аторвастатин е бил наблюдаван при мъжете, но не може да се установи при жените, вероятно поради ниската честота на инциденти в женската подгрупа.



Общата и сърдечно-съдовата смъртност е числено по-висока при жените (38 спрямо 30 и 17 спрямо 12), но това не е било статистически значимо. Имало е значително терапевтично взаимодействие от антихипертензивната основна терапия. Първичната крайна точка (фатална ИБС плюс нефатален МИ) са значимо редуцирани от аторвастатин при пациенти, лекувани с амлодипин (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), но не и при тези, лекувани с атенолол (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

Ефектът на аторвастатин върху фатално и нефатално сърдечно-съдово заболяване е също оценен в рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, плацебо-контролирано проучване Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) при пациенти с диабет тип 2, 40-75-годишни, без предходна анамнеза за сърдечно-съдово заболяване и с LDL-C  $\leq 4=14$  mmol/l (160 mg/dl) и триглицериди  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Всички пациенти са имали поне 1 от следните рискови фактори: хипертония, настоящо пушене, ретинопатия, микроалбуминурия или макроалбуминурия.

Пациентите са лекувани с аторвастатин 10 mg дневно (n=1,428) или плацебо (n=1,410) при средно проследяване от 3,9 години.

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

Инциденти	Относително намаление на риска (%)	Брой инциденти (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно намаление на риска (%)	p-стойност
Големи сърдечно-съдови инциденти (фатален и нефатален МИ, тих МИ, внезапна ИБС, смърт, нестабилна ангина пекторис, CABG, PTCA, ревакуларизация, инсулт)	37%	83 vs. 127	3.2%	0.0010
МИ (фатален и нефатален МИ, тих МИ)	42%	38 vs. 64	1.9%	0.0070
Инсулт (фатален и нефатален)	48%	21 vs. 39	1.3%	0.0163

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 първоначалното ниво на LDL-C на пациента. Благоприятна тенденция е наблюдавана при смъртността (82 смъртни случая при плацебо групата спрямо 61 в групата на аторвастатин, p=0,0592).

#### Рецидивиращ инсулт

В проучването Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), е оценен ефектът на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо върху инсулта при 4731 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 изходно ниво на LDL средно 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Средната стойност на LDL-C е 73 mg/dl (1,9 mmol/l) по време на лечението с аторвастатин и 129 mg/dl (3,3 mmol/l) по време на лечението с плацебо. Средната продължителност на проследяване е 4,9 години.

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



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

Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациентите, които са с предшестващ хеморагичен инсулт при включване в проучването (7/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 4,06; CI 0,84-19,57) и рискът от исхемичен инсулт е сходен в двете групи (3/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).

Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациенти, които са с предшестващ лакунарен инфаркт при включване в проучването (20/708 при аторвастатин спрямо 4/701 при плацебо; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,6), но рискът от исхемичен инсулт при тези пациенти също е намален (79/708 при аторвастатин спрямо 102/701 при плацебо; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Възможно е крайният риск от инсулт да е повишен при пациентите с предходен лакунарен инфаркт, които получават аторвастатин 80 mg на ден.

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

#### **Педиатрична популация**

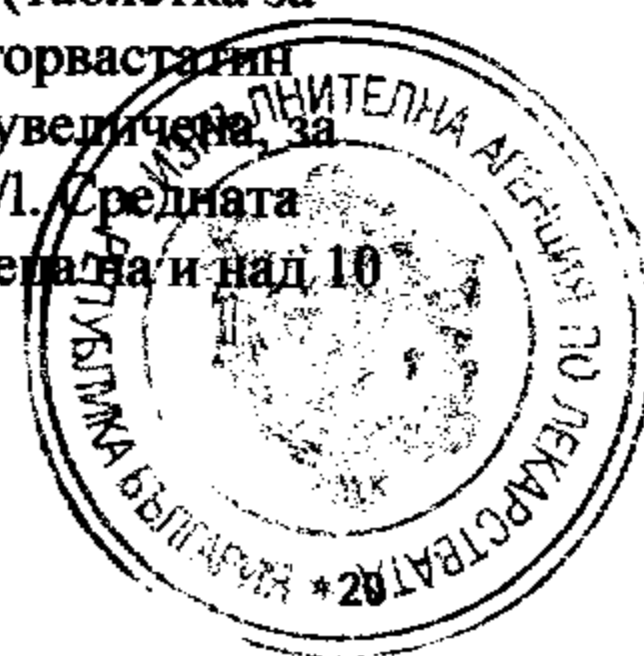
##### **Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия при педиатрични пациенти на възраст 6-17 години**

Осем седмично отворено проучване за оценка на фармакокинетиката, фармакодинамиката и безопасността и поносимостта на аторвастатин е проведено при деца и юноши с потвърдена генетично хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и LDL-C > 4 mmol/l. Общо 39 деца и юноши на възраст от 6 до 17 години са били включени. Кохорт А е включил 15 деца, на възраст от 6 до 12 години в стадия Tanner Stage 1. Кохорт Б е включил 24 деца, на възраст от 10 до 17 години и на Tanner Stage  $\geq 2$ .

Началната доза аторвастатин е била 5 mg дневно дъвчаща таблетка в Кохорт А и 10 mg дневно от таблетната формулация в Кохорт Б. Допуснато е дозата на аторвастатин да бъде двойна, ако индивидът не достигне прицелна стойност на LDL-C от < 3.35 mmol/L на четвъртата седмица и ако аторвастатин се понася добре.

Средните стойности на LDL-C, TC, VLDL-C, и Apo B се понижават на 2-рата седмица при всички индивиди. При индивиди, при които дозата е удвоена, допълнително понижаване се наблюдава по-рано от втората седмица, при първо оценяване, след повишаване на дозата. Средният процент понижени при липидните показатели е подобно за двете кохорти, независимо дали индивидите са останали на първоначалните си дози или са ги удвоили. На седмица 8, средно процентната промяна от първоначалната стойност на LDL-C и общ холестерол е била приблизително 40% и 30% съответно, повече от обхвата на експозиция.

Във второ отворено проучване с едно рамо, 271 участници общо момчета и момичета на възраст 6-15 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са били включени и лекувани с аторвастатин за период от три години. Условие за включване в проучването е била диагностицирана хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходни стойности на LDL-C  $\geq 4$  mmol/l (152 mg/dl). Проучването е включвало 139 деца с развитие I стадий по скалата на Танер, на възраст от 6 до 10 години. Началната доза на аторвастатин е била 5 mg (таблетка за дъвчане) веднъж дневно при деца на възраст под 10 години. Началната доза на аторвастатин при деца над 10 години е била 10 mg (веднъж дневно). При всички деца дозата е увеличена, за да се постигне понижени на нивото на LDL-C до таргетна стойност < 3,35 mmol/l. Средната дневна доза аторвастатин при деца на възраст 6-9 години е била 19,6 mg, а при деца на и над 10 години – 23,9 mg.





Средната (+/-SD) изходна стойност на LDL-C е била 6.12 (1.26) mmol/l, приблизително равна на 233 (48) mg/dl. Вижте таблица 3 по-долу за крайните резултати.

Данните са били съвместими и не доказват влияние на лекарствения продукт върху показателите за растежа и развитието (напр. ръст, тегло, индекс телесна маса, стадий по Танер, оценка на изследователя върху цялостното полово съзряване и развитие) при деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, лекувани с аторвастатин по време на 3-годишното проучване. От наблюдения при визити, според от изследователя ръстта, теглото, индекса на телесната маса или пола не повлияват лечението с аторвастатин.

**Таблица 3 липидопонижаващ ефект на аторвастатин при подрастващи момчета и момичета с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (mmol/l)**

Време	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.) <sup>#</sup>
Изходна 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 = холестерол с ниска плътност; HDL-C = холестерол с висока плътност; TG = triglycerides; Apo B = аполипопротеин В; "Месец 36/ET" включва окончателните данни от визитите при индивиди, завършили участието си преди планирания период от 36 месеца, както и пълните данни за участници, приключили участието си на 36-ия месец.  
Месец 30 N за този показател е 207; "\*\*\*"= изходна стойност за този показател-270; "\*\*\*\*" = месец 36/ET стойност за този показател- 243; "#"-g/l за Apo B.

**Хетерозиготна Фамилна хиперхолестеролемиа при педиатрични пациенти на възраст между 10 и 17 години**

В двойно сляпо, плацебо контролирано проучване, последвано от отворена фаза, 187 момчета и момичета на възраст между 10 и 17 години (средна възраст 14,1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа или тежка хиперхолестеролемиа са били рандомизирани на аторвастатин (n=140) или плацебо (n=47) за 26 седмици и тогава всички са приемали аторвастатин за 26 седмици. Дозата на аторвастатин (веднъж дневно) е била 10 mg за първите 4 седмици и увеличена до 20 mg ако нивата на LDL-C е 3.36 mmol/l. Аторвастатин значително понижава плазмените нива на общия холестерол, LDL-C, триглицеридите и аполипопротеин В през 26 седмичната двойно сляпа фаза. Средните достигнати стойности на LDL-C са били 3,38 mmol/l (1,81 -6,26 mmol/l) в групата на аторвастатин в сравнение с 5,91 mmol/l (3,93 – 9,96 mmol/l) в плацебо групата през 26 седмичната двойно сляпа фаза.

Друго педиатрично проучване е това на аторвастатин спрямо колестипол при пациенти с хиперхолестеролемиа на възраст между 10 и 18 години, което показва, че аторвастатин (N=25) води до значително намаляване на LDL-C в седмица 26 (p<0.05), в сравнение с колестипол (N=31).

Благотворително проучване при пациенти с тежка хиперхолестеролемиа (включително хомозиготна хиперхолестеролемиа) включва 46 педиатрични пациенти, лекувани с аторвастатин според отговора (някои индивиди са приемали 80 mg аторвастатин дневно). Проучването е продължило 3 години: LDL-холестерола е бил понижен с около 36 %.





Дългосрочната ефикасност при лечението с аторвастатин в детска възраст и намаляването на заболяемостта и смъртността в напреднала възраст не е доказано.

Европейската Агенция по лекарствени продукти се отказва от правото си да подаде резултати от проучвания с аторвастатин при деца на възраст от 0 до по-малко от 6 години за лечение на хетерозиготна хиперхолестеролемия и при деца на възраст от 0 до под 18 години за лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, смесена хиперхолестеролемия, първична хиперхолестеролемия и за профилактика на сърдечно съдови събития (вижте раздел 4.2 за информация за педиатрична употреба).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение, като максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) се достига след 1-2 часа. Степента на абсорбция се увеличава пропорционално на дозата на аторвастатина. Бионаличността на аторвастатин след приема на филмирани таблетки е 95-99% в сравнение с бионаличността на аторвастатин като разтвор. Абсолютната бионаличност е около 12%, а системната наличност на активния редуктазен инхибитор на HMG-CoA е около 30%. Ниската системна наличност се дължи на пресистемния клирънс в гастроинтестиналната лигавица и/или first pass метаболизъм в черния дроб.

### Разпределение

Средният обем на разпределение на аторвастатин е приблизително 381L. Аторвастатин се свързва с плазмените протеини в  $\geq 98\%$ .

### Биотрансформация

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилни деривати и различни бета-оксидантни продукти. Тези съединения след това се метаболизират от глюкуронирането. Инхибирането in vitro на HMG-CoA –редуктазата от орто- и парахидроксилните метаболити е също като при аторвастатин. Приблизително 70% от инхибиторната активност на HMG-CoA –редуктазата се дължи на активните метаболити.

### Елиминиране

Аторвастатин се екскретира главно в жлъчката след хепатален и екстрахепатален метаболизъм. Лекарственият продукт обаче не претърпява значителна ентерохепатална рециркулация. Средният период на полуелиминиране на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Поради активните метаболити, полуживотът на инхибиторната активност на HMG-CoA –редуктазата е приблизително 20-30 часа.

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:

Концентрацията на аторвастатин и неговите активни метаболити в плазмата е по-висока при здрави индивиди в напреднала възраст отколкото при по-млади, но стойностите на липидите в кръвта са сходни в двете възрастови групи.

#### Педиатрична популация:

В отворено, 8-седмично проучване Tanner Stage 1 (N=15) и Tanner Stage  $\geq 2$  (N=24) педиатрични пациенти (от 6 до 17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и първоначална



стойност на LDL-C  $\geq 4$  mmol/L са лекувани с 5 или 10 mg дъвчащи или 10 или 20 mg филмирани таблетки аторвастатин съответно веднъж дневно. Телесното тегло е било единственият значим показател при популацията модела аторвастатин РК. Пероралният клирънс на аторвастатин при педиатрични индивиди изглежда подобен на този при възрастни, когато се изчислява алометрично чрез телесно тегло. Последващи понижения в LDL-C и общ холестерол са наблюдавани при експозиция с аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

*Пол:*

Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити се различават при жени (максималната плазмена концентрация е с около 20% по-висока и AUC с около 10% по-ниска) и при мъже. Тази разлика не е клинично значима и разликите в ефектите върху липидите в кръвта между мъже и жени не са значителни.

*Бъбречно увреждане:*

Бъбречните заболявания нямат ефект върху плазмените концентрации или върху стойностите на липидите в кръвта на аторвастатин и неговите активни метаболити.

*Чернодробно увреждане:*

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити значително се повишават ( $C_{max}$  приблизително 16-кратно и AUC 11-кратно) при пациенти с хронично чернодробно заболяване свързано със злоупотреба с алкохола (Childs-Pugh B).

*SLOC1B1 полиморфизъм*

Чернодробният метаболизъм на всички инхибитори на HMG-CoA редуктазата, включително аторвастатин включват OATP1B1 транспортер. При пациенти с SLOC1B1 полиморфизъм има риск от увеличена експозиция на аторвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вижте раздел 4.4). Полиморфизмът в гена, кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 с.521CC) е свързан с 2,4 пъти по-висока експозиция на аторвастатин (AUC) от тази на индивиди, които нямат този генотипен вариант (с.521TT). Генетично повреденият чернодробен метаболизъм на аторвастатин е също възможен при тези пациенти. Не са ясни възможните последици относно ефикасността.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Аторвастатин не показва мутагенен и кластогенен потенциал при 4 теста ин витро и 1 ин vivo анализ. Аторвастатин не показва канцерогенност при плъхове, но високи дози при мишки (изразяващи се в 6 до 11 пъти по-големи AUC 0-24 h, отколкото тези наблюдавани при хора при най-високите препоръчителни дози) показват хепатоцелуларен аденом при мъжки индивиди и хепатоцелуларен карцином при женски индивиди. Има доказателство от проучванията при животни, че инхибиторите на HMG редуктазата може да повлияят върху развитието на ембрионите или фетуса. При плъхове, зайци и кучета аторвастатин не оказва ефект върху фертилитета и не е считан за тератогенен, но при токсични за майката доза се наблюдава фетална токсичност при плъхове и зайци. Забавя се развитието на поколението и се наблюдава намалена постнатална преживяемост по време на експозиция на майките с високи дози аторвастатин. При плъхове има доказателство за плацентарен трансфер. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин са подобни на тези в млякото. Не е известно дали аторвастатин или неговите метаболити се екскретират в кърмата.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат

Целулоза на прах

Хипромелоза бсп и 100 сп

Меглумин



Натриев нишестен гликолат тип А  
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка:

Хипромелоза бср  
Повидон 25 (К-25)  
Титанов диоксид (Е 171)  
Пропилен гликол

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

2 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30 °С в оригиналната опаковка за защита от светлина.

**6.5 Данни за опаковката**

Блистери (OPA-Al-PVC/Al)

Арагил 10 mg филмирани таблетки:

Размер на опаковки: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 и 112 таблетки

Арагил 20 mg филмирани таблетки:

Размер на опаковки: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 и 112 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**

Aliud Pharma GmbH, Gottlieb-Daimler Strasse 19, 89150 Laichingen, Германия

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Арагил 10 mg: 20110567

Арагил 20 mg: 20110568

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

Дата на първо разрешаване: 28.09.2011

Дата на последно подновяване: 28.06.2017

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

03/2023

