

ИСПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20130018/19/20/21
Разрешение №	63691-4 10-10-2023
BG/MA/MP -	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КАЛИПРА 10 mg филмирани таблетки
CALIPRA 10 mg film-coated tablets
КАЛИПРА 20 mg филмирани таблетки
CALIPRA 20 mg film-coated tablets
КАЛИПРА 40 mg филмирани таблетки
CALIPRA 40 mg film-coated tablets
КАЛИПРА 80 mg филмирани таблетки
CALIPRA 80 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 10 mg аторвастатин (*atorvastatin*) като аторвастатин калций трихидрат (*atorvastatin calcium trihydrate*).

Една филмирана таблетка съдържа 20 mg аторвастатин (*atorvastatin*) като аторвастатин калций трихидрат (*atorvastatin calcium trihydrate*).

Една филмирана таблетка съдържа 40 mg аторвастатин (*atorvastatin*) като аторвастатин калций трихидрат (*atorvastatin calcium trihydrate*).

Една филмирана таблетка съдържа 80 mg аторвастатин (*atorvastatin*) като аторвастатин калций трихидрат (*atorvastatin calcium trihydrate*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка Калипра 10 mg съдържа 45,82 mg лактоза.
Всяка филмирана таблетка Калипра 20 mg съдържа 91,63 mg лактоза.
Всяка филмирана таблетка Калипра 40 mg съдържа 183,26 mg лактоза.
Всяка филмирана таблетка Калипра 80 mg съдържа 366,53 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

10 mg: Калипра филмирани таблетки са бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна и надпис 10 от другата страна. Размерите на всяка таблетка са приблизително 7,0 mm.

20 mg: Калипра филмирани таблетки са бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна и надпис 20 от другата страна. Размерите на всяка таблетка са приблизително 9,0 mm.

40 mg: Калипра филмирани таблетки са бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна и надпис 40 от другата страна. Размерите на всяка таблетка са приблизително 11,0 mm.

80 mg: Калипра филмирани таблетки са бели, продълговати, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна и надпис 80 от другата страна. Размерите на всяка таблетка са приблизително 20,0 mm x 8,0 mm.



Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

Калипра е показан като допълнение към диета за намаляване на повишения общ холестерол (общ-С), LDL-холестерола (LDL-С), аполипопротеин В и триглицеридите при възрастни, юноши и деца на възраст 10 години или по-възрастни с първична хиперхолестеролемия, включително фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготен вариант) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (съответстващи на тип IIa и IIb по класификацията на Фредриксон), когато ефектът на диетата и другите нефармакологични методи е недостатъчен.

Калипра също е показан за намаляване на общия холестерол и LDL-С при възрастни пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнение към друго липидопонижаващо лечение (напр. LDL афереза) или ако няма възможност за такова лечение.

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Преди началото на лечение с Калипра, пациентът трябва да бъде поставен на стандартна холестерол-понижаваща диета, която той трябва да продължи да спазва и по време на лечението с Калипра.

Дозата трябва да се определя индивидуално в зависимост от изходните нива на LDL-С, целите на лечението и клиничния отговор на пациента.

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

Първична хиперхолестеролемия и комбинирана (смесена) хиперлипидемия

Повечето пациенти се повлияват успешно с Калипра 10 mg един път дневно. Терапевтичен отговор се проявява в рамките на 2 седмици, а максимален терапевтичен отговор обикновено се постига в рамките на 4 седмици. Ефектът се поддържа по време на продължително лечение.

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Лечението трябва да започне с Калипра 10 mg дневно. Дозите трябва да се преценят индивидуално и да се коригират на всеки 4 седмици до 40 mg дневно. След това дозата може или да бъде повишена до максимална дневна доза от 80 mg, или да се прилага 40 mg аторвастатин в комбинация със секвестрант на жлъчните киселини веднъж дневно.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

На разположение са само ограничени данни (вж. точка 5.1).



Дозата на аторвастатин при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е от 10 до 80 mg дневно (вж. точка 5.1). Аторвастатин трябва да се използва като допълнение към друго лечение за понижаване на липидите (напр. LDL афереза) при тези пациенти или ако няма възможност за такова лечение.

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

В проучванията за първична профилактика дозата е 10 mg/ден. Може да са необходими по-високи дози, за да се постигнат нива на (LDL-) холестерол в съответствие с настоящите насоки.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

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

Не се препоръчва употребата на аторвастатин при пациенти приемащи едновременно летермовир и циклоспорин (вж. точки 4.4. и 4.5).

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Старческа възраст

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

Педиатрична популация

Хиперхолестеролемия:

Педиатрична употреба трябва да се извършва само от лекари с опит в лечението на педиатрични пациенти с хиперлипидемия и пациентите трябва да бъдат оценявани редовно за оценка на напредъка.

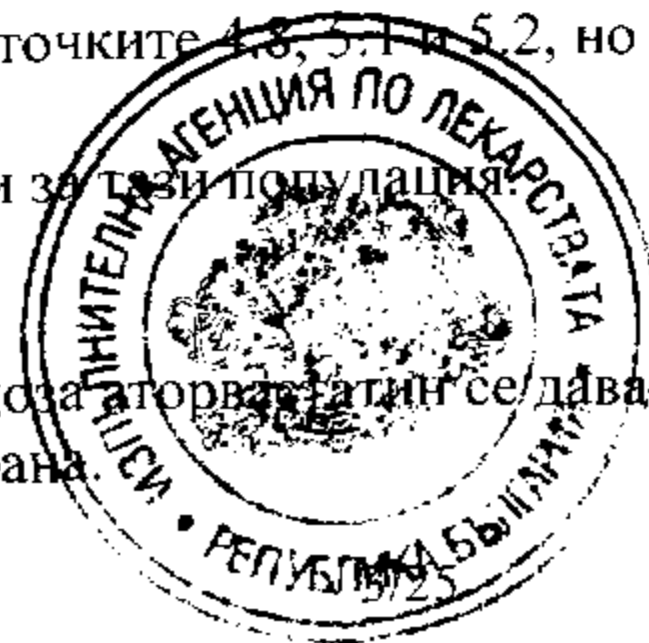
За пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст 10 и повече години, препоръчителната начална доза аторвастатин е 10 mg на ден (вижте точка 5.1). Дозата може да се увеличи до 80 mg дневно, в зависимост от отговора и поносимостта. Дозите трябва да бъдат индивидуализирани според препоръчаната цел на лечението. Корекции на дозите би трябвало да се правят през интервали от 4 седмици или повече. Титрирането на дозата до 80 mg дневно е подкрепено с данни от проучвания при възрастни и с ограничени клинични данни от проучвания при деца с Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (вижте точки 4.8 и 5.1).

Налични са ограничени данни относно безопасността и ефикасността на аторвастатин при деца с Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст между 6 и 10 години, произлязали от отворени проучвания. Аторвастатин не е показан за лечение на пациенти на възраст под 10 години. Наличните в момента, данни, са описани в точките 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се направи препоръка относно дозировката.

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

Начин на приложение

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



4.3 Противопоказания

Калипра е противопоказан при пациенти:

- със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- с активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо повишение на серумните трансминази над 3 пъти горната граница на нормата;
- лекувани с антивирусните средства за лечение на хепатит С глекапревир/ пибренстасвир;
- по време на бременност, по време на кърмене и при жени с детороден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане

Трябва да се извършват чернодробни функционални тестове преди започване на лечението и периодично след това. При пациенти, които развият признаци или симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб, трябва да се направят изследвания на чернодробната функция. Пациенти, които развият повишени нива на трансминази, трябва да бъдат наблюдавани, докато стойностите се нормализират. В случай, че увеличението на трансминазите се задържи над 3 пъти горната граница на нормата (ULN), се препоръчва намаляване на дозата или преустановяване приема на Калипра (вж. точка 4.8).

Калипра трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/ или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

Профилактика на инсулт чрез агресивно намаляване на нивата на холестерола (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)

При post-hoc анализ на подтиповете инсулти при пациенти без исхемична болест на сърцето (ИБС), които са имали скорошен инсулт или преходна исхемична атака (ТИА), се установява по-висока честота на хеморагичен инсулт при пациенти, започнали лечение с аторвастатин 80 mg в сравнение с плацебо. Повишен риск е отбелязан предимно при пациентите с предходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт при включване в проучването. За пациенти с предшестваш хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт, балансът на рисковете и ползите от аторвастатин 80 mg е несигурен и потенциалният риск от хеморагичен инсулт трябва да бъде внимателно преценен преди започване на лечението (вж. точка 5.1).

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 Калипра трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Ефекти върху скелетната мускулатура

Аторвастатин, както и другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, в редки случаи може да засегне скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдомиолиза, потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със значително повишени нива на креатин киназа (CK) (> 40 пъти горната 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 персistirат въпреки прекратяването на лечението със статини, положително анти-HMG-CoA редуктазно антитяло и подобрене с имunosупресивни средства.

Преди лечението

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

- бъбречно увреждане
- хипотиреоидизъм
- персонална или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- анамнеза за мускулна токсичност от статин или фибрат
- анамнеза за чернодробно заболяване и/или употреба на значителни количества алкохол
- при пациенти в старческа възраст (над 70 години) трябва да се има предвид необходимостта от това изследване в зависимост от наличието на други фактори, предразполагащи към рабдомиолиза
- случаи, при които може да възникне повишение на плазмените нива, например при взаимодействия (вж. точка 4.5) и специални популации, вкл. генетични субпопулации (вж. точка 5.2).

В тези случаи рискът от лечението трябва да се прецени спрямо възможните ползи и се препоръчва клинично проследяване.

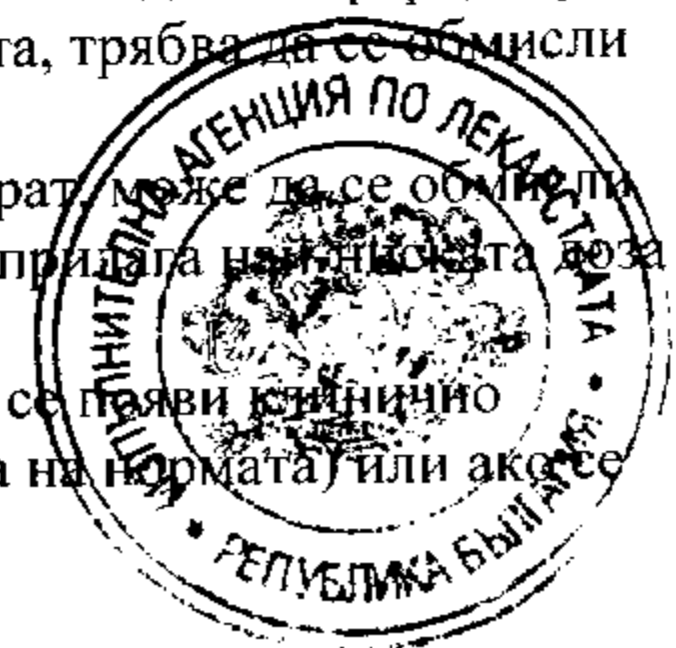
Ако нивата на СК са значително повишени (> 5 пъти горната граница на нормата) при изходното ниво, лечението не трябва да започва.

Измерване на креатин киназата

Креатин киназата (СК) не трябва да се измерва след физическо натоварване или при наличието на друга вероятна причина за нейното увеличение, тъй като интерпретацията на резултатите в такива случаи е затруднена. Ако нивата на СК са значително повишени при изходното ниво (> 5 пъти горната граница на нормата), те трябва да се изследват повторно в рамките на 5 до 7 дни, за да се потвърдят резултатите.

По време на лечението

- Пациентите трябва да бъдат помолени да съобщават за мускулни болки, спазми или слабост, особено ако са придружени от неразположение или повишена температура.
- Ако се появят такива симптоми, докато пациентът получава лечение с аторвастатин, трябва да се изследват нивата на СК. Ако се установи, че тези нива са значително повишени (> 5 пъти горната граница на нормата), лечението трябва да бъде преустановено.
- Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт, дори и ако нивата на СК са повишени до ≤ 5 горната граница на нормата, трябва да се обмисли прекратяване на лечението.
- Ако симптомите отшумят и нивата на СК се нормализират, може да се обмисли повторно приложение на аторвастатин или друг статин, като се прилага най-ниската доза и се провежда стриктно наблюдение.
- Лечението с аторвастатин трябва да се преустанови, ако се появи клинично значимо повишение на нивата на СК (> 10 пъти горната граница на нормата) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.



Едновременно лечение с други лекарствени продукти

Рискът от рабдомиолиза се увеличава, когато аторвастатин се прилага едновременно с някои лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като мощни инхибитори на СУР3А4 или транспортни протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентолът, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, летермовир и HIV протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и др.). Рискът от миопатия може да се увеличи и с едновременната употреба на гемфиброзил и други производни на фибриновата киселина, антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (боцепревив, телапревив, елбасвир/гразопревив, ледипасвир/софосбувир), еритромицин, ниацин илиезетимиб.. Ако е възможно, трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии, вместо тези лекарствени продукти.

В случаите, когато е необходимо едновременно приложение на тези лекарствени продукти с аторвастатин, ползата и рискът от съпътстващото лечение трябва да се обмислят внимателно. За пациенти, получаващи лекарствени продукти, които повишават плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва по-ниска максимална доза на аторвастатин. В допълнение, в случай на мощни СУР3А4 инхибитори, трябва да се обмисли по-ниска начална доза на аторвастатин и се препоръчва подходящо клинично проследяване на тези пациенти (вж. точка 4.5).

Аторвастатин не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина за системно приложение или 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които системното използване на фузидова киселина е наложително, лечението със статини трябва да бъде преустановено през целия период на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, приемащи комбинация от фузидова киселина и статини (вижте точка 4.5). Пациентът трябва да бъде информиран незабавно да потърси медицинска помощ, ако получи симптоми на мускулна слабост, болки или болезненост.

Лечението със статин, може да бъде подновено седем дни след последната доза фузидова киселина.

При изключителни обстоятелства, при което е необходимо продължително системно приложение на фузидова киселина, например, за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременното приложение на Калипра и фузидова киселина трябва да бъде обмислена индивидуално, за всеки отделен случай и под строго медицинско наблюдение.

Педиатрична популация

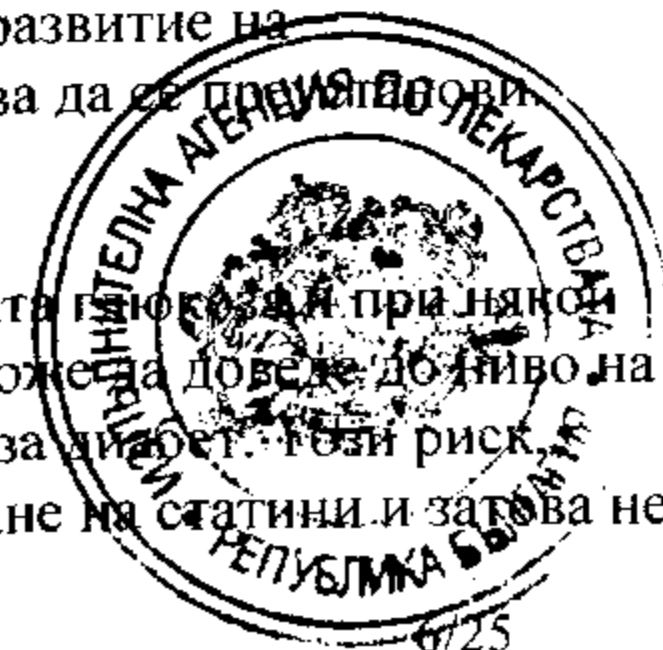
Не е наблюдаван клинично значим ефект върху растежа и половото съзряване в 3-годишно проучване, базирано на оценката на цялостното съзряване и развитие, оценката на стadiите на Танер (Tanner Stage) и измерването на височината и теглото (вж. точка 4.8).

Интерстициална белодробна болест

Единични случаи на интерстициална белодробна болест са докладвани при употреба на някои статини, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Болестта се проявява с диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото здравословно състояние (умора, загуба на тегло и повишена температура). Ако има съмнение за развитие на интерстициална белодробна болест, лечението със статини трябва да се преустанови.

Захарен диабет

Някои данни показват, че статините като клас повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти, изложени на висок риск от развитие на диабет, това може да доведе до развитие на хипергликемия, при което е подходящо прилагането на лечение за диабет. Този риск, обаче, се компенсира от намаляване на съдовия риск при приемане на статини и затова не



трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Пациенти, изложени на риск (глюкоза на гладно 5,6-6,9 mmol/l, ИТМ > 30kg/m² повишено ниво на триглицериди, хипертония), трябва да се проследяват клинично и биохимично съгласно националните насоки.

Помощни вещества

Калипра 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 доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въздействие на едновременно приложени лекарствени продукти върху аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира от цитохром Р450 3А4 (СУР3А4) и е субстрат на чернодробните транспортери и на полипептидите, транспортиращи органични аниони 1В1 (Organic anion-transporting polypeptide 1В1, ОАТР1В1) и 1В3 (ОАТР1В3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на ОАТР1В1. Аторвастатин също се идентифицира като субстрат на ефлуксния транспортер Р-гликопротеин (Р-gp) 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).

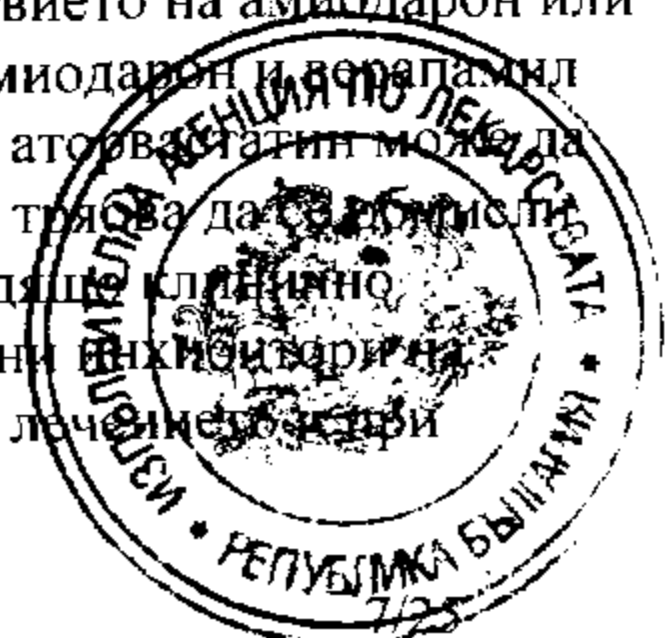
Едновременното приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на СУР3А4 или на транспортни протеини, може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът може да се увеличи също при едновременно приложение на аторвастатин с други лекарствени продукти, които имат потенциал за предизвикване на миопатия, като производни на фибриновата киселина и езетимиб (вж. точка 4.3 и точка 4.4).

Инхибитори на СУР3А4

Установено е, че мощни инхибитори на СУР3А4 водят до значително повишени концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1 и конкретната информация по-долу).

Едновременното приложение на мощни СУР3А4 инхибитори (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентолът, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, някои антивирусни средства за лечение на хепатит С (напр. елбасвир/гразопревир) и НІV протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.) трябва да се избягва, ако е възможно. В случаите, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с аторвастатин не може да се избегне, трябва да се обмисли по-ниска начална и максимална дози на аторвастатин и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациента (вж. Таблица 1).

Умерени инхибитори на СУР3А4 (напр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могат да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). Повишен риск от миопатия се наблюдава при използването на еритромицин в комбинация със статини. Проучвания на взаимодействие за оценка на въздействието на амиодарон или верапамил върху аторвастатин не са провеждани. Известно е, че амиодарон и верапамил инхибират активността на СУР3А4 и едновременното прилагане с аторвастатин може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин. По тази причина трябва да се обмисли по-ниска максимална доза на аторвастатин и се препоръчва подходящо клинично наблюдение на пациента, когато се прилага едновременно с умерени инхибитори на СУР3А4. Клинично проследяване се препоръчва при започване на лечение със статини последваща промяна на дозата на инхибитора.



Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A (напр. ефавиренц, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до променливо намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради двойния механизъм на взаимодействие на рифампин (цитохром P450 3A индукция и инхибиране на транспортера на хепатоцитното захващане OATP1B1), се препоръчва едновременно приложение на аторвастатин с рифампин, тъй като отложеното прилагане на аторвастатин след прием на рифампин е свързано със значително намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Ефектът на рифампин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите не е известен и ако едновременното приложение не може да се избегне, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за оценка на терапевтичния ефект.

Инхибитори на транспортерите

Инхибитори на транспортните протеини могат да повишат системната експозиция на аторвастатин. Циклоспорин и летермовир са инхибитори на транспортери, участващи в разпределението на аторвастатин, т.е. OATP1B1/1B3, P-gp и BCRP, което води до повишена системна експозиция на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът на инхибиране на транспортерите на хепатоцитното захващане върху експозицията на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестен. Ако едновременното приложение не може да се избегне, препоръчва се намаляване на дозата и клинично наблюдение на терапевтичния ефект (вж. Таблица 1).

Не се препоръчва употребата на аторвастатин при пациенти, приемащи едновременно летермовир и циклоспирин (вж. точка 4.4.).

Гемфиброзил/производни на фибриновата киселина

Самостоятелната употреба на фибрати понякога се свързва с мускулни събития, включително рабдомиолиза. Рискът от тези събития може да се повиши при едновременната употреба на производни на фибриновата киселина и аторвастатин. Ако едновременното приложение не може да се избегне, трябва да се използва най-ниската доза на аторвастатин за постигане на терапевтичната цел и пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани (вж. точка 4.4.).

Езетимиб

Самостоятелната употреба на езетимиб се свързва с мускулни събития, включително рабдомиолиза. По тази причина рискът от тези събития може да се повиши при едновременна употреба на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се подходящо наблюдение на тези пациенти.

Колестипол

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-ниски (съотношение на концентрацията на аторвастатин: 0.74), когато колестипол се прилага едновременно с Калипра. Липидните ефекти обаче са по-изразени, когато Калипра и колестипол се прилагат едновременно, отколкото когато всеки лекарствен продукт се прилага самостоятелно.

Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза може да се увеличи при едновременното системно приложение на фузидова киселина и статини. Механизмът на това взаимодействие (дали е фармакодинамично или фармакокинетично) все още не е известен. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, приемащи тази комбинация.



При пациенти, при които системното приложение на фузидова киселина е наложително, лечението с аторвастатин трябва да бъде преустановено през целия период на лечение с фузидова киселина (вижте точка 4.4).

Колхицин

Въпреки, че не са провеждани проучвания за взаимодействия с аторвастатин и колхицин, съобщавани са случаи на миопатия при едновременно приложение на аторвастатин и колхицин и трябва да се внимава, когато се предписва аторвастатин с колхицин.

Въздействие на аторвастатин върху едновременно прилагани лекарствени продукти

Дигоксин

При многократно приложение на дигоксин едновременно с 10 mg аторвастатин се наблюдава леко увеличаване на равновесните концентрации на дигоксин. Пациентите, приемащи дигоксин, трябва да бъдат проследявани по подходящ начин.

Перорални контрацептиви

Едновременното приложение на Калипра с перорални контрацептиви води до увеличение на плазмените концентрации на норетиндрон и етинил естрадиол.

Варфарин

В клинично проучване при пациенти на постоянно лечение с варфарин, едновременното приложение на аторвастатин 80 mg дневно с варфарин води до слабо намаление от около 1,7 секунди на протромбиновото време през първите 4 дни на приложение, което се връща към нормалните стойности в рамките на 15 дни от лечението с аторвастатин. Въпреки че са докладвани много редки случаи на клинично значими взаимодействия с антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се определи преди започване на лечението с аторвастатин при пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти, и достатъчно често в началото на лечението, за да се гарантира, че не настъпва значима промяна в протромбиновото време. Когато се документира стабилно протромбиново време, протромбиновите времена могат да се следят на интервали, обикновено препоръчвани за пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на аторвастатин е променена или приемът е преустановен, трябва да се повтори същата процедура. Лечението с аторвастатин не е свързано с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

Педиатрична популация

Проучвания на лекарствени взаимодействия са провеждани само при възрастни. Степента на взаимодействие в педиатричната популация не е известна. Гореспоменатите взаимодействия при възрастни и предупрежденията в точка 4.4 трябва да бъдат взети под внимание при педиатричната популация.

Лекарствени взаимодействия

Таблица 1: Въздействие на едновременно прилаганите лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин

Едновременно прилаган лекарствен продукт и схема на дозиране	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Промяна в AUC ^{&}	Клинична препоръка
Типранавир 500 mg BID/ ритонавир 200 mg BID, 8 дни (дни 14 до 21)	40 mg на ден 1, 10 mg на	9,4	В случаите, когато е необходимо едновременно приложение с



	ден 20		аторвастатин, да не се надвишава 10 mg аторвастатин дневно. Препоръчва се клинично наблюдение на тези пациенти.
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, стабилна доза	10 mg OD за 28 дни	8,7	
Телапревир 750 mg на 8 часа за 10 дни	20 mg, SD	7,9	
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).
Лопинавир 400 mg BID/ ритонавир 100 mg BID, 14 дни	20 mg OD за 4 дни	5,9	В случаите, когато е необходимо едновременно приложение с аторвастатин, препоръчват се пониски поддържащи дози на аторвастатин. При дози аторвастатин, превишаващи 20 mg, се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти.
Кларитромицин 500 mg BID, 9 дни	80 mg OD за 8 дни	4,5	
Саквинавир 400 mg BID/ ритонавир (300 mg BID за дни 5-7, увеличена до 400 mg BID на ден 8), дни 4-18, 30 минути след дозата аторвастатин	40 mg OD за 4 дни	3,9	В случаите, когато е необходимо едновременно приложение с аторвастатин, препоръчват се пониски поддържащи дози на аторвастатин. При дози аторвастатин, превишаващи 40 mg, се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти.
Дарунавир 300 mg BID/ ритонавир 100 mg BID, 9 дни	10 mg OD за 4 дни	3,4	
Итраконазол 200 mg OD, 4 дни	40 mg SD	3,3	
Фозампренавир 700 mg BID/ ритонавир 100 mg BID, 14 дни	10 mg OD за 4 дни	2,5	
Фозампренавир 1 400 mg BID, 14 дни	10 mg OD 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.
Летермовир 480 mg OD, 10 дни	20 mg SD	3,29	Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневна доза от 20 mg при едновременно прилагане на продукти, съдържащи летермовир.
Нелфинавир 1 250 mg BID, 14 дни	10 mg OD за 28 дни	1,74	Няма специфични препоръки

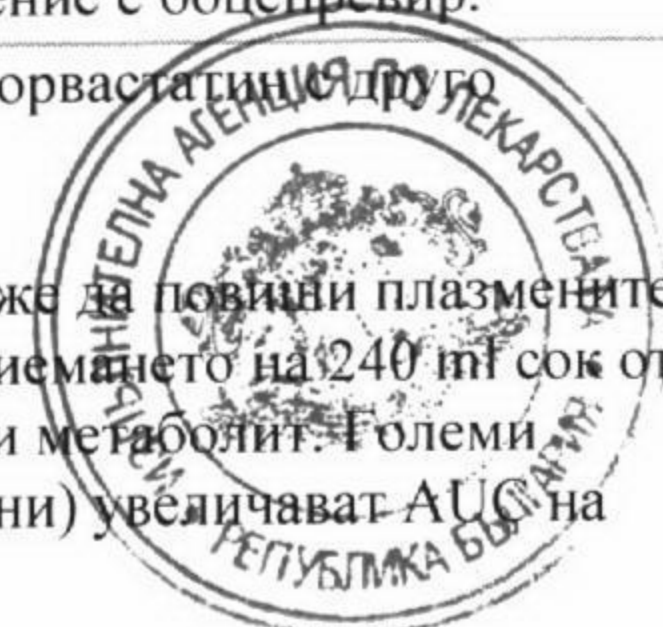


Сок от грейпфрут, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Едновременното приемане на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин не се препоръчва.
Дилтиазем 240 mg OD, 28 дни	40 mg, SD	1,51	След започване или последващи корекции на дозата на дилтиазем, за тези пациенти се препоръчва подходящо клинично проследяване.
Еритромицин 500 mg QID, 7 дни	10 mg, SD	1,33	Препоръчва се по-ниска максимална доза и клинично проследяване на тези пациенти.
Амлодипин 10 mg, еднократна доза	80 mg, SD	1,18	Няма специфични препоръки.
Циметидин 300 mg QID, 2 седмици	10 mg OD за 2 седмици	1,00	Няма специфични препоръки.
Колестипол 10 g BID, 24 седмици	40 mg OD за 8 седмици	0,74**	Няма специфични препоръки.
Антиацидна суспенция на магнезиев и алуминиев хидроксид, 30 mL QID, 17 дни	10 mg OD за 15 дни	0,66	Няма специфични препоръки.
Ефавиренц 600 mg OD, 14 дни	10 mg за 3 дни	0,59	Няма специфични препоръки.
Рифампин 600 mg OD, 7 дни (едновременно приложение)	40 mg SD	1,12	Ако едновременното приложение не може да се избегне, препоръчва се клинично проследяване при едновременно приложение на аторвастатин с рифампин.
Рифампин 600 mg OD, 5 дни (отделени дози)	40 mg SD	0,20	
Гемфиброзил 600 mg BID, 7 дни	40 mg SD	1,35	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти.
Фенофибрат 160 mg OD, 7 дни	40 mg SD	1,03	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти.
Боцепревир 800 mg TID, 7 дни	40 mg SD	2.3	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти. Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневната доза от 20 mg при едновременно приложение с боцепревир.

* Представя съотношение на лечението (едновременно приложение на аторвастатин и друго лекарство и приложението на аторвастатин самостоятелно).

Вижте точки 4.4 и 4.5 за клиничното значение.

* Съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP3A4, и може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, метаболизирани от CYP3A4. Приемането на 240 ml сок от грейпфрут води до намаляване на AUC с 20,4% за активния ортохидроксид метаболит. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 литра дневно в продължение на 5 дни) увеличават AUC на



аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активните вещества (аторвастатин и метаболити) на инхибиторите на HMGCoA редуктаза 1,3 пъти.

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

OD = веднъж дневно; SD = еднократна доза; BID = два пъти дневно; TID = три пъти дневно; QID = четири пъти дневно

Таблица 2: Въздействие на аторвастатин върху фармакокинетиката на едновременно прилагани лекарствени продукти

Аторвастатин и схема на дозиране	Едновременно приложен лекарствен продукт		
	Лекарствен продукт/доза (mg)	Съотношение на AUC ^{&}	Клинична препоръка
80 mg OD за 10 дни	Дигоксин 0,25 mg OD, 20 дни	1,15	Пациентите, приемащи дигоксин, трябва да бъдат проследявани по подходящ начин.
40 mg OD за 22 дни	Перорален контрацептив OD, 2 месеца - норетиндрон 1 mg -етинилестрадиол 35 µg	1,28 1,19	Няма специфични препоръки.
80 mg OD за 15 дни	* Феназон, 600 mg SD	1,03	Няма специфични препоръки
10 mg SD	Типранавир 500 mg BID/ ритонавир 200 mg BID, 7 дни	1,08	Няма специфични препоръки.
10 mg OD за 4 дни	Фосампренавир 1400 mg BID, 14 дни	0,73	Няма специфични препоръки.
10 mg OD за 4 дни	Фосампренавир 700 mg BID/ ритонавир 100 mg BID, 14 дни	0,99	Няма специфични препоръки.

[&] Представя лечение (едновременно приложение на друго лекарство плюс аторвастатин в сравнение с приложение на аторвастатин самостоятелно).

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

OD = веднъж дневно; SD = еднократна доза; BID = два пъти дневно;

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват подходящи контрацептивни мерки по време на лечението (вж. точка 4.3).

Бременност

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

Лечение на майката с аторвастатин може да намали феталните нива на мевалонат, който е прекурсор в биосинтеза на холестерола. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновеното прекратяване на липидопонижаващите лекарствени продукти по време на



бременност трябва да има малко влияние върху дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия.

Поради тези причини, Калипра не трябва да се използва при жени, които са бременни, опитват да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с Калипра трябва да бъде преустановено за времето на бременността или докато се установи липса на бременност (вж. точка 4.3.)

Кърмене

Не е известно дали аторвастатин или неговите метаболити се екскретират в кърмата. При плъхове, плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са подобни на тези в млякото (вж. точка 5.3). Поради възможността за сериозни нежелани реакции, жените, приемащи Калипра, трябва да преустановят кърменето (вж. точка 4.3). Аторвастатин е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

При проучвания с животни аторвастатин не е оказал влияние върху мъжкия или женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Калипра повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Според базата данни на плацебо-контролирано клинично проучване с аторвастатин при 16 066 (8755 аторвастатин спрямо 7311 плацебо) пациенти, лекувани за среден период от 53 седмици, 5,2% от пациентите на аторвастатин са прекратили участието си поради нежелани реакции в сравнение с 4,0% от пациентите на плацебо.

Въз основа на данните от клинични проучвания и обширния пост-маркетингов опит, в следващата таблица е представен профилът на нежеланите реакции на аторвастатин.

Очакваните честоти на реакциите са групирани съгласно следната конвенция:

Чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

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

Редки: тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система

Чести: алергични реакции.

Много редки: анафилаксия.

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: хипергликемия.

Нечести: хипогликемия, наддаване на тегло, анорексия.

Психични нарушения

Нечести: кошмари, безсъние.

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие.

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



Редки: периферната невропатия.

С неизвестна честота: миастения гравис.

Нарушения на очите

Нечести: замъглено зрение.

Редки: зрителни нарушения.

С неизвестна честота: очна миастения.

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: шум в ушите

Много редки: загуба на слуха.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Чести: фаринголарингеална болка, епистаксис.

Стомачно-чревни нарушения

Чести: запек, метеоризъм, 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, сърбеж, алопеция.

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

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

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

Нечести: болка в шията, мускулна умора.

Редки: миопатия, миозит, рабдомиолиза, разкъсване на мускулите, тендинопатия, която понякога се усложнява от 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 оток, умора, пирексия.

Изследвания

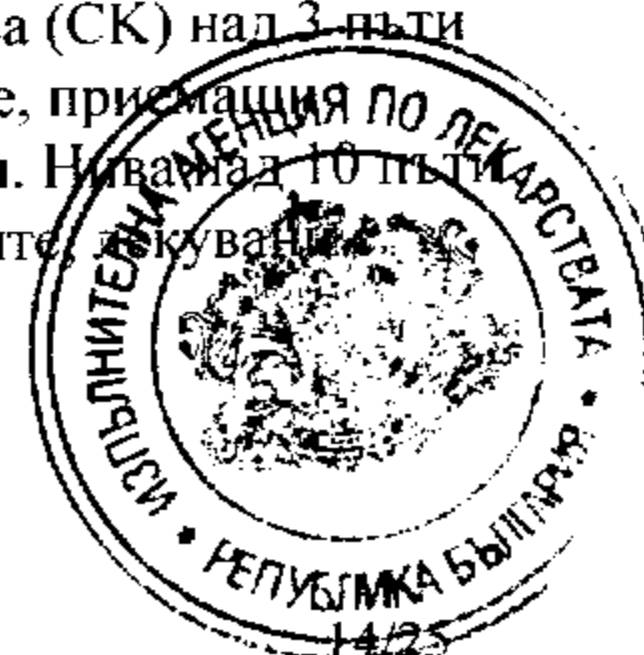
Чести: патологични чернодробни функционални тестове, повишено ниво на креатин киназа.

Нечести: бели кръвни клетки в урината.

Както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, при пациенти, лекувани с аторвастатин, се наблюдава повишаване на серумните трансaminaзи. Тези промени обикновено са леки, преходни и не изискват прекъсване на лечението. Клинично значимо повишаване на серумните трансaminaзи (> 3 пъти горната граница на нормата) е възникнало при 0,8% от пациентите, приемащи аторвастатин. Тези повишения са дозозависими и обратими при всички пациенти.

В клинични проучвания, повишени серумни нива на креатин киназа (СК) над 3 пъти горната граница на нормата е наблюдавано при 2,5% от пациентите, приемащи аторвастатин, подобно на други HMG-CoA редуктазни инхибитори. Нива над 10 пъти горната граница на нормата са наблюдавани при 0,4% от пациентите, лекувани с аторвастатин (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация



При педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години, лекувани с аторвастатин, профилът на нежелани лекарствени реакции е сходен на този при пациенти, лекувани с плацебо. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани в двете групи, независимо от оценката на причинно-следствената връзка, са били инфекциите. Не е наблюдаван клинично значим ефект върху растежа и половото съзряване в 3-годишното проучване, основано на оценката на цялостното съзряване и развитие, оценката на стадиите на Танер (Tanner Stage) 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.

Базата данни за клинична безопасност включва данни за безопасност за 520 педиатрични пациенти, които са получавали аторвастатин, сред които 7 пациенти под 6-годишна възраст, 121 пациенти във възрастовата група от 6 до 9 и 392 пациенти във възрастовата група от 10 до 17. Връз основа на наличните данни, честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при децата са подобни на тези при възрастните.

Следните нежелани реакции са докладвани при някои статини:

- Сексуална дисфункция.
- Депресия.
- Единични случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължително лечение (вж. точка 4.4).
- Захарен диабет: Честотата ще зависи от наличието или липсата на рисковите фактори (кръвна глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, ИТМ >30 kg/m², повишено ниво на 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.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Специфично лечение при предозиране с Калипра няма. В случай на предозиране, пациентът трябва да се лекува симптоматично и при необходимост да се приложи поддържащо лечение. Трябва да се направят изследвания на чернодробната функция и да се проследят серумните нива на СК. Поради високия афинитет на свързване на аторвастатин с плазмените протеини, не се очаква хемодиализата да покачи значително клирънса на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, регулиращи липидите, НМС-А, статини, А-редуктазни инхибитори, АТС код: С10АА05



Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скоростопределящият ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А в мевалонат, прекурсор на стеролите, включително на холестерола. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб са включени в състава на липопротеините с много ниска плътност (VLDL) и постъпват в плазмата, достигайки до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се формират от VLDL и се катаболизират главно чрез рецептори с висок афинитет към LDL (LDL-рецептор).

Аторвастатин понижава плазмения холестерол и концентрацията на липопротеини в серума чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и впоследствие на биосинтеза на холестерол в черния дроб и увеличава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност за по-добро захващане и катаболизъм на LDL.

Аторвастатин намалява образуването на LDL и броя на LDL частиците. Аторвастатин води до значително и трайно повишаване на LDL-рецепторната активност, съчетано с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL частици. Аторвастатин е ефективен за намаляване на LDL-C при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, група пациенти, която обичайно не се повлиява от лекарствени продукти, понижаващи липидите.

Установено е, че аторвастатин понижава концентрацията на общия холестерол (30% - 46%), LDL холестерола (41% - 61%), аполипопротеин В (34% - 50%) и триглицеридите (14% - 33%), като същевременно води до вариabilно повишаване на HDL холестерола и апополипопротеин А1 в направено дозозависимо проучване. Тези резултати се отнасят за пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилна форма на хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

Доказано е, че понижението на нивото на общия холестерол, LDL-C и аполипопротеин В намалява риска от сърдечно-съдови инциденти и сърдечно-съдова смъртност.

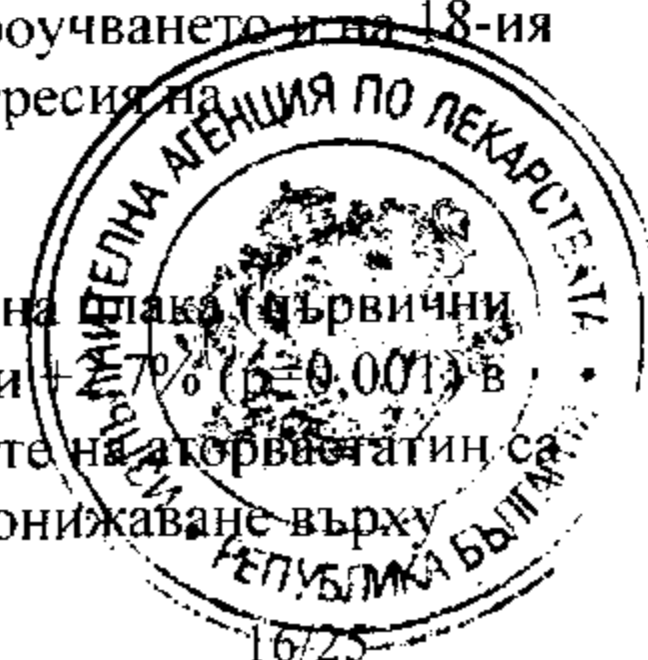
Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В многоцентрово 8 седмично отворено проучване за милосърдна употреба с допълнителна удължена фаза с променлива продължителност, са включени 335 пациенти, 89 от които са били идентифицирани като пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. При тези 89 пациенти, средното процентно намаление на LDL-C е приблизително 20%. Аторвастатин е прилаган в дози до 80 mg/ден.

Атеросклероза

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

Средната процентна промяна от изходното ниво в общия обем атеромна плака (сървични критерии на проучването) е -0,4% (p=0,98) в групата на аторвастатин и +7,0% (p=0,001) в групата на правастатин (n=249). При сравнение с правастатин, ефектите на аторвастатин са статистически значими (p=0,02). Ефектът на интензивното липидно понижаване върху



сърдечно-съдовите крайни точки (напр. необходимост от реваскуларизация, нефатален инфаркт на миокарда, коронарна смърт) не е изследван в това проучване.

В групата на аторвастатин, LDL-холестеролът се е понижил до средна стойност от 2,04 mmol/L \pm 0,8 (78,9 mg/dL \pm 30) спрямо изходната стойност от 3,89 mmol/L \pm 0,7 (150 mg/dL \pm 28), а в групата на правастатин, LDL-холестеролът се е понижил до средна стойност от 2,85 mmol/L \pm 0,7 (110 mg/dL \pm 26) спрямо изходната стойност от 3,89 mmol/L \pm 0,7 (150 mg/dL \pm 26) ($p < 0,0001$). Аторвастатин също така значително понижава средния ТС с 34,1% (правастатин: -18,4%, $p < 0,0001$), средните нива на TG с 20% (правастатин: -6,8%, $p < 0,0009$) и средния аполипротеин В с 39,1% (правастатин: -22,0%, $p < 0,0001$). Аторвастатин е повишил средния HDL-C с 2,9% (правастатин: +5,6%, $p = NS$). Има средно намаление от 36,4% на CRP в групата на аторвастатин в сравнение с намаление от 5,2% 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 на интензивно понижаване на липидите по отношение на големите сърдечно-съдови крайни точки не е изследван в това проучване. Поради това, клиничното значение на тези резултати по отношение на първична и вторична профилактика на сърдечно-съдови инциденти не е известна.

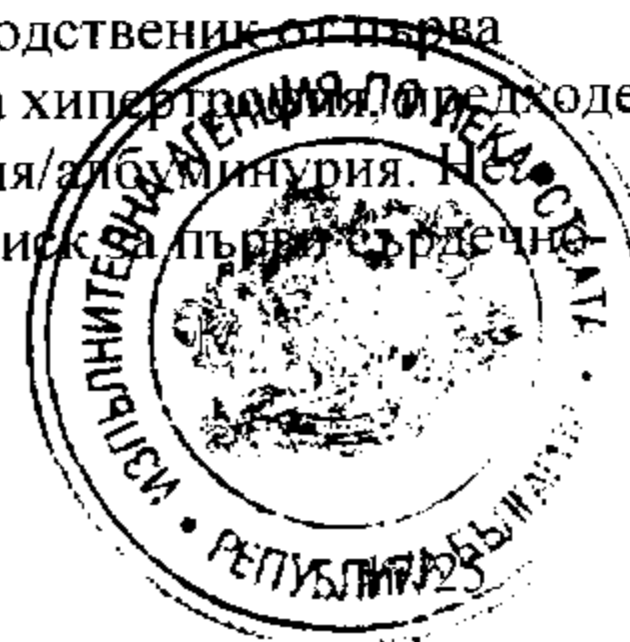
Остър коронарен синдром

В проучването MIRACL е извършено оценяване на аторвастатин 80 mg при 3 086 пациенти (аторвастатин $n = 1 538$; плацебо $n = 1 548$) с остър коронарен синдром (нетрансмурален инфаркт на миокарда или нестабилна стенокардия). Лечението е започнало по време на острата фаза след хоспитализация и е продължило за период от 16 седмици. Лечението с аторвастатин 80 mg/ден увеличава времето до поява на комбинираната първична крайна точка, дефинирана като смърт, независимо от причината, нефатален инфаркт на миокарда, ресусцитиран сърдечен арест или ангина пекторис с данни за миокардна исхемия, изискващи хоспитализация, което показва намаляване на риска с 16% ($p = 0,048$). Това е предимно вследствие на 26% намаление на повторната хоспитализация за стенокардия с данни за миокардна исхемия ($p = 0,018$). Другите вторични крайни точки не са достигнали статистическа значимост сами по себе си (общо: плацебо: 22,2%, аторвастатин: 22,4%).

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

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

Ефектът на аторвастатин върху фатална и нефатална исхемична болест на сърцето е оценен в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, Англо-скандинавско проучване за сърдечно-съдов изход – клон с понижаване на липидите (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm, ASCOT-LLA). Пациентите са с хипертония, 40-79-годишни, без предходен миокарден инфаркт или лечение за стенокардия и с нива на общ холестерол 6,5 mmol/L (251 mg/dL). Всички пациенти са имали най-малко 3 предварително дефинирани сърдечно-съдови рискови фактора: мъжки пол, възраст ≥ 55 години, пушене, диабет, анамнеза за ИБС при родственик от първа линия, ТС: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 първично 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 както следва:

Инцидент	Намаление на относителния риск (%)	Брой инциденти (аторвастатин спрямо плацебо)	Намаление на абсолютния риск ¹ (%)	Стойност на p
Фатална ИБС плюс нефатален МИ	36%	100 спрямо	1,1%	0,0005
Общо сърдечно-съдови инциденти и процедури за реваascularизация	20%	154	1,9%	0,0008
Общо коронарни инциденти	29%	389 спрямо 483 178 спрямо 247	1,4%	0,0006

¹Въз основа на разликата в общата честота на инцидентите, настъпили 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 инцидента, $p=0,51$). В анализа на подгрупата по пол (81% мъже, 19% жени), благоприятен ефект на аторвастатин е бил наблюдаван при мъжете, но не може да се установи при жените, вероятно поради ниската честота на инциденти в женската подгрупа. Общата и сърдечно-съдовата смъртност е числено по-висока при жените (38 спрямо 30 и 17 спрямо 12), но това не е било статистически значимо. Имало е значително терапевтично взаимодействие от страна на основната антихипертензивна терапия. Първичната крайна точка (фатална ИБС плюс нефатален МИ) е значимо редуцирана от аторвастатин при пациенти, лекувани с амлодипин (HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), но не и при тези, лекувани с атенолол (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Ефектът на аторвастатин върху фатално и нефатално сърдечно-съдово заболяване е също оценен в рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, плацебо контролирано проучване „Проучване на аторвастатин при диабет“ (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, CARDS) при пациенти с 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 най-малко 1 от следните рискови фактори: хипертония, настоящо тютюнопушене, 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 на намаляване на абсолютния и относителния риск при употреба на аторвастатин е както следва:

Инцидент	Намаление на относителния риск (%)	Брой инциденти (аторвастатин)	Намаление на абсолютния риск (%)	Стойност на p



		спрямо плацебо)		
Значими сърдечно-съдови инциденти (фатален и нефатален ОМИ, тих МИ, внезапна смърт в следствие на ИБС, нестабилна стенокардия, САВГ, РТСА, реваскуларизация, инсулт)	37%	83 спрямо 127	3,2%	0,0010
	42%		1,9%	0,0070
	48%	38 спрямо 64 21 спрямо 39	1,3%	0,0163
МИ (фатален и нефатален ОМИ, тих МИ)				
Инсулти (фатален и нефатален)				

¹ Въз основа на разликата в общата честота на инцидентите, настъпили при средно проследяване от 3,9 години.

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

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

Рецидивиращ инсулт

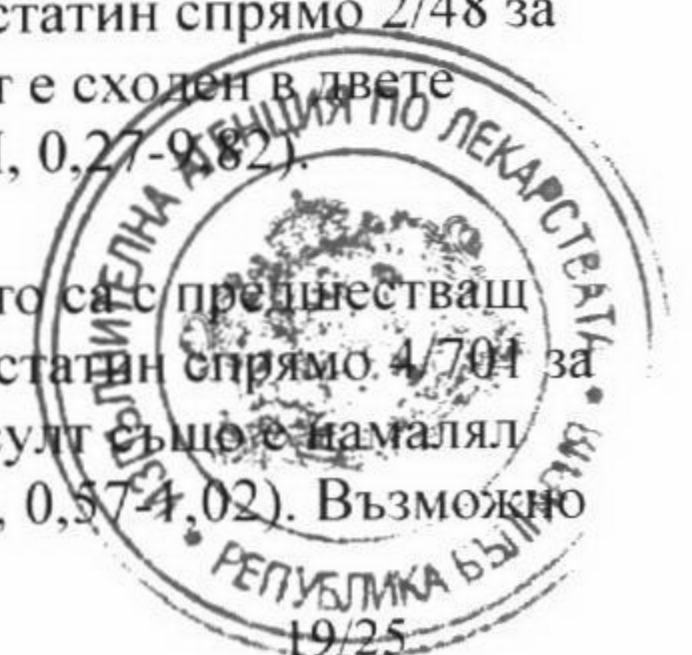
В проучването „Предотвратяване на инсулт чрез агресивно намаляване на нивата на холестерола“ (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL) е бил оценен ефектът на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо по отношение появата на инсулт при 4 731 пациенти с инсулт или преходна исхемична атака (ТИА) в рамките на предходните 6 месеца и без анамнеза за исхемична болест на сърцето (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. Средното проследяване е 4,9 години.

Аторвастатин 80 mg е намалил риска от първичната крайна точка на 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 фактори) в сравнение с плацебо. Общата смъртност е 9,1% (216/2365) за аторвастатин спрямо 8,9% (211/2366) при плацебо.

В post-hoc анализ аторвастатин 80 mg е намалил честотата на исхемичен инсулт (218/2365, 9,2% спрямо 274/2366, 11,6%, $p=0,01$) и е повишил честотата на хеморагичен инсулт (55/2365, 2,3% спрямо 33/2366, 1,4%, $p=0,02$) в сравнение с плацебо.

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

- Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациенти, които са с предшестваш лакунарен инфаркт преди включване в проучването (20/708 за аторвастатин спрямо 4/701 за плацебо; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), но и рискът от исхемичен инсулт също е намалял (79/708 за аторвастатин спрямо 102/701 за плацебо; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Възможно



е крайният риск от инсулт да е повишен при пациенти с предходен лакунарен инфаркт, които получават аторвастатин 80 mg/ден.

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

Педиатрична популация

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

Проведено е 8-седмично отворено проучване за оценка на фармакокинетиката, фармакодинамиката, безопасността и поносимостта на аторвастатин при деца и юноши с генетично потвърдена хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходно ниво на LDL-C ≥ 4 mmol/L. Включени са общо 39 деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. В рамо А са включени 15 деца на възраст от 6 до 12 години и в етап 1 на пубертета. В рамо В са включени 24 деца на възраст от 10 до 17 години и в етап ≥ 2 на пубертета.

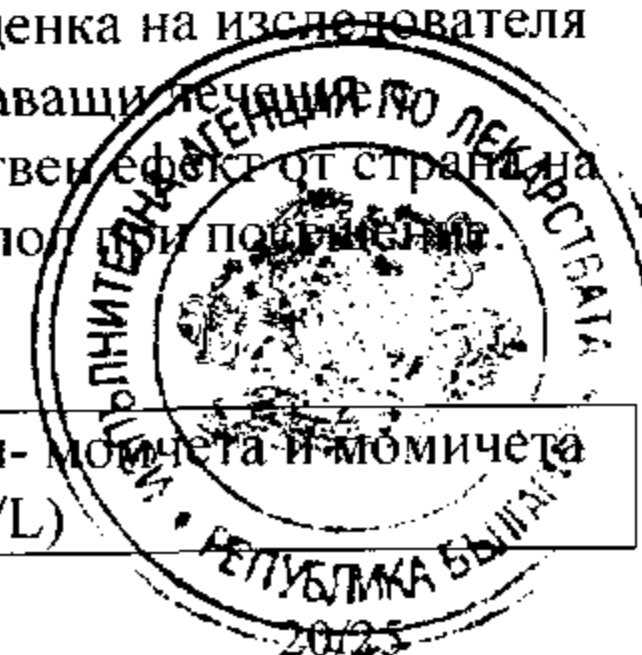
Началната доза на аторвастатин е 5 mg дневно като таблетка за дъвчене в рамо А и 10 mg дневно в таблетна форма в рамо В. Разрешено е дозата на аторвастатин да се удвои, ако пациентът не постигне целта на LDL-C от $< 3,35$ mmol/L в седмица 4 и ако аторвастатин се понася добре.

Средните стойности на LDL-C, TC, VLDL-C и Apo B са намалели във 2-ра седмица при всички пациенти. При пациентите, за които дозата е била удвоена, допълнителни понижения се наблюдават най-рано след 2 седмици, при първа оценка, след повишаване на дозата. Средният процент понижение в липидните параметри е подобен и за двете рамена, независимо от това дали пациентите остават на първоначалната доза или първоначалната доза е удвоена. В 8-та седмица, средно, процентната промяна спрямо изходните стойности на LDL-C и TC е с около 40% и 30% съответно над обхвата на експозициите.

Във второто отворено, едно-рамо проучване, 271 момчета и момичета с Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HeFH), на възраст от 6-15 години, са били включени и лекувани с аторвастатин до три години. Включването в проучването е изисквало потвърдена хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HeFH) и изходно ниво на LDL-C ≥ 4 mmol/L (приблизително 152 mg/dL). Проучването е включвало 139 деца в стадий 1 на развитие по Танер (обикновено вариращи от 6-10 години). Дозировката на аторвастатин (веднъж дневно) е била започната с 5 mg (таблетка за дъвчене) при деца на възраст под 10 години. Децата на възраст 10 години и повече са започнали с 10 mg аторвастатин (веднъж дневно). Всички деца са могли да бъдат титрирани до по-високи дози, за да се постигне целта $< 3,35$ mmol /L LDL-C. Средната измерена доза за деца на възраст от 6 до 9 години е 19,6 mg и средната измерена доза за деца на възраст 10 години и повече е 23,9 mg. Средната (+/SD) базова 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 един 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 с HeFH, получаващи лечение с аторвастатин през 3-годишно проучване. Не е имало оценен лекарствен ефект от страна на изследовател, отбелязан по височина, тегло, BMI по възраст или по пол.

Таблица 3. Ефектът на намаляване на мазнините с аторвастатин при юноши-момчета и момичета с Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (mmol/L)



Период на оценка	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Изходно ниво	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 С; HDL-C = холестерол с висока плътност С; TG = триглицериди; Apo B = аполипопротеин В; “Месец 36/ET” Включени са данни от последната визитация на участниците които са приключили участието в проучването преди планирания 36-месечен период от време, както и пълни данни за 36 месеца за участниците които са приключили 36- месечното проучване. ; “*”= Месец 30 N за този параметър е 207; “**”= Изходно ниво N за този параметър е 270; “***” = Месец 36/ET N за този параметър е 243; “#”=g/L за Apo B.

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

В двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, последвано от отворено фаза, 187 момчета и момичета след първа менструация на възраст 10-17 години (средна възраст 14,1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (FH) или тежка хиперхолестеролемия са рандомизирани на аторвастатин (n=140) или плацебо (n=47) за 26 седмици и след това всички са получавали аторвастатин в продължение на 26 седмици. Дозировката на аторвастатин (веднъж дневно) е 10 mg за първите 4 седмици и е повишена до 20 mg, ако нивото на LDL-C е > 3,36 mmol/L. Аторвастатин значително намалява плазмените нива на общия холестерол, LDL-C, триглицеридите и аполипопротеин В по време на 26-седмичната двойна сляпа фаза. Постигнатата средна стойност на LDL-C е 3,38 mmol/L (диапазон: 1,81-6,26 mmol/L) при групата на аторвастатин в сравнение с 5,91 mmol/L (диапазон: 3,93-9,96 mmol/L) при плацебо групата по време на 26-седмичната двойна сляпа фаза.

Допълнително педиатрично проучване на аторвастатин спрямо колестипол при пациенти с хиперхолестеролемия на възраст 10-18 години показва, че аторвастатин (N=25) е довел до значително намаляване на LDL-C в седмица 26 (p<0,05) в сравнение с колестипол (N=31). Проучване за милосърдна употреба при пациенти с тежка хиперхолестеролемия (включително хомозиготна хиперхолестеролемия) включва 46 педиатрични пациенти, лекувани с аторвастатин, титриран в зависимост от отговора (някои пациенти са получавали 80 mg аторвастатин дневно). Проучването е продължило 3 години: Понижението на LDL-холестерола е 36%.

Дългосрочна ефикасност на лечението с аторвастатин в детството за намаляване на заболяемостта и смъртността в зряла възраст не е установена.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с аторвастатин при деца на възраст от 0 до 6 години при лечението на хетерозиготна хиперхолестеролемия и при деца на възраст от 0 до 18 години при лечението на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, комбинирана (смесена) хиперхолестеролемия, първична хиперхолестеролемия и в предотвратяването на коронарносъдови инциденти (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция



Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение, максимални плазмени концентрации (C_{max}) се постигат в рамките на 1 до 2 часа. Степента на абсорбция нараства 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 метаболизма при първото преминаване през черния дроб.

Разпределение

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

Биотрансформация

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

Елиминиране

Аторвастатин се елиминира главно с жлъчката след чернодробен и/или екстрахепатален метаболизъм. Въпреки това, аторвастатин не претърпява значителна ентерохепатална рециркулация. Средният плазмен елиминационен полуживот на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Полуживотът на инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 20 до 30 часа поради участието на активни 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, свързан с P-гликопротеина (P-gp), и на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин.

Специални популации

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

Педиатрична популация: В отворено, 8-седмично проучване при педиатрични пациенти в етап 1 на пубертета (N=15) и етап 2 на пубертета (N=24) (на възраст 6-17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа и изходно ниво на LDL-C ≥ 4 mmol/L са лекувани със съответно 5 или 10 mg дъвчаща или 10, или 20 mg филмирани таблетки аторвастатин веднъж дневно. Телесното тегло е единствената значима ковариация на аторвастатин РК модела на популацията. Очевидният перорален клирънс на аторвастатин при педиатрични пациенти изглежда подобен на този при възрастни, когато се мащабира алометрично от телесното тегло. Последователното намаляване на LDL-C се наблюдава в рамките на диапазона на експозиция на аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.



Пол: Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити при жените се различават от тези при мъжете (жени: припл. 20% по-високи за C_{max} и припл. 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.

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

Чернодробно увреждане: Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са значително по-високи (припл. 16 пъти за C_{max} и припл. 11 пъти за AUC) при пациенти с хронична алкохолна чернодробна болест (Child-Pugh B).

SLCO1B1 полиморфизъм: Чернодробното захващане на всички HMG-CoA-редуктазни инхибитори, включително аторвастатин, се извършва посредством OATP1B1 транспортен протеин. При пациенти със SLCO1B1 полиморфизъм има риск от повишена експозиция на аторвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизмът при гена, кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 с.521CC), е свързан с 2,4 пъти по-висока експозиция на аторвастатин (AUC) в сравнение с индивиди без този генотипен вариант (с.521TT). При тези пациенти е възможно също генетично да е нарушено чернодробното захващане на аторвастатин. Възможните последствия върху ефикасността са неизвестни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Аторвастатин не е показал мутагенен или кластогенен потенциал в батерия от 4 *in vitro* теста 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 поколенията при плъхове е забавено и постнаталното оцеляване е намалено при експозиция на майката на високи дози аторвастатин. При плъхове има доказателство за преминаване през плацентата. 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

Сърцевина:

Лактоза монохидрат/микрористална целулоза
Калциев карбонат
Коповидон VA 64
Кросповидон тип В



Кроскармелоза натрий
Натриев лаурилсулфат
Колоиден безводен силициев диоксид
Талк
Магнезиев стеарат

Покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид Е 171
Макрогол 400

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Калипра филмирани таблетки са опаковани в блистерни опаковки от PVC/TE/PVdC/твърдо алуминиево фолио, които са опаковани в картонени кутии.

Таблетките се предлагат в опаковки от 30 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana - Črnuče
Словения

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

КАЛИПРА 10 mg филмирани таблетки Рег. № 20130018
КАЛИПРА 20 mg филмирани таблетки Рег. № 20130019
КАЛИПРА 40 mg филмирани таблетки Рег. № 20130020
КАЛИПРА 80 mg филмирани таблетки Рег. № 20130021



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

Дата на първо разрешаване: 07 Януари 2013г.
Дата на последно подновяване: 07 Февруари 2018г.

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2023

