

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20120175/76/77
Разрешение №	65752-4/13-06-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аторис 30 mg филмирани таблетки
 Аторис 60 mg филмирани таблетки
 Аторис 80 mg филмирани таблетки

Atoris 30 mg film-coated tablets
 Atoris 60 mg film-coated tablets
 Atoris 80 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Аторис 30 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg аторвастатин (*atorvastatin*) като аторвастатин калций (*atorvastatin calcium*).

Аторис 60 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg аторвастатин (*atorvastatin*) като аторвастатин калций (*atorvastatin calcium*).

Аторис 80 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg аторвастатин (*atorvastatin*) като аторвастатин калций (*atorvastatin calcium*).

Помощни вещества с известно действие:

	30 mg таблетки	60 mg таблетки	80 mg таблетки
Лактоза	167,35 mg	334,72 mg	446,29 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

30 mg таблетки: бели, кръгли, леко изпъкнали филмирани таблетки, със скосени ръбове.

60 mg таблетки: бели, елипсовидни, двойноизпъкнали, филмирани таблетки.

80 mg таблетки: бели, продълговати, двойноизпъкнали, филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Аторис е показан като допълнение към диетата за намаляване на повишените общ холестерол, (общ -С), LDL-холестерол (LDL-С), аполипопротеин В и триглицериди при възрастни, юноши и деца над 10-годишна възраст с първична хиперхолестеролемия, включително фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготен вариант), или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (отговаряща на тип II а и II б от класификацията на Fredrickson), когато ефектът на диетата и другите нефармакологични средства е недостатъчен.

Аторис е показан също и за понижаване на общия холестерол и LDL-С при възрастни с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнение към другите методи за понижаване на липидите (например афереза на LDL) или в случаите, когато тези методи са недостъпни.



Профилактика на сърдечносъдово заболяване

Профилактика на сърдечносъдови събития при възрастни пациенти, при които е оценено, че имат висок риск за първо сърдечносъдово събитие (вж. точка 5.1) като допълнение към корекцията на други рискови фактори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Преди да получи Аторис пациентът трябва да бъде поставен на стандартна понижаваща холестерола диета и трябва да продължи да спазва тази диета по време на лечението със Аторис.

Дозата трябва да бъде индивидуализирана в зависимост от изходните нива на LDL-C, целта на лечението и реакцията 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 Аторис 10 mg веднъж дневно. Терапевтичен ефект се достига до две седмици, а максимален терапевтичен ефект се постига обикновено за 4 седмици. Ефектът се запазва по време на продължителното лечение.

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Лечението на пациента трябва да започне с Аторис 10 mg дневно. Дозите се индивидуализират и коригират на всеки 4 седмици до 40 mg дневно. След това дозата може да бъде увеличена до максимум 80 mg дневно или 40 mg аторвастатин еднократно дневно и да се комбинират със секвестрант на жлъчните киселини,

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

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

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

Профилактика на сърдечносъдово заболяване

При проучванията за първична профилактика дозата е била 10 mg дневно. Може да са необходими по-високи дози, за да се поддържат нива на LDL- холестерола според настоящите ръководства.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробна недостатъчност

Аторис трябва да се използва предпазливо при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки



4.4 и 5.2). Аторис е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Старческа възраст

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

Педиатрична популация

Хиперхолестеролемия:

Прилагането на лекарството в педиатрията трябва да се извършва само от специалист с опит в лечението на детската хиперлипидемия, като пациентите трябва да бъдат преценявани редовно по отношение на напредъка на лечението.

При пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на 10 и повече години препоръчаната стартова доза аторвастатин е 10 mg дневно (вж. точка 5.1). Дозата може да се увеличи до 80 mg дневно, съгласно отговора и поносимостта. Дозите трябва да бъдат индивидуализирани съгласно препоръчителната цел на терапията. Корекциите трябва да се направят на интервали от 4 седмици или повече. Титрирането на дозата до 80 mg дневно се подкрепя от данни от проучвания при възрастни и от ограничени клинични данни от проучвания при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (вж. точка 4.8 и 5.1).

Има ограничени данни за безопасност при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия между 6- и 10- годишна възраст, получени от отворени проучвания. Аторвастатин не се препоръчва за лечение на пациенти под 10-годишна възраст. Наличните данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се направи препоръка за дозировка.

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

Едновременна употреба с други лекарствени продукти

При пациенти, приемащи антивирусните 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 летермовир едновременно със циклоспорин (вж. точки 4.4 и 4.5).

Начин на приложение

Аторис е за перорално приложение. Всяка дневна доза аторвастатин се дава еднократно дневно по което и да е време от деня, с или без храна.

4.3 Противопоказания

Аторис е противопоказан при пациенти:

- Със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества на този лекарствен продукт, изброени в точка 6.1.
- С активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на серумните трансминази, надхвърлящо 3 пъти горната граница на нормата.
- По време на бременност; по време на кърмене и при жени в детеродна възраст, приемащи неприлагащи сигурни контрацептивни средства (вижте точка 4.6);
- Лекувани с антивирусните средства за лечение на хепатит С глекапревир/гизорентасвир.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане

Трябва да се направят функционални чернодробни изследвания преди започване на лечението и периодично след това. При пациенти, при които се появяват белези и симптоми, предполагащи чернодробно увреждане, тези тестове са задължителни. Пациенти, при които се повишат нивата на трансаминазите, трябва да бъдат контролирани до изчезване на аномалията (аномалиите). Ако повишението на трансаминазите, надхвърлящо повече от 3 пъти горната граница на нормата (ULN), персистира, се препоръчва намаляване на дозата или преустановяване на приема на Аторис (вж. точка 4.8).

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

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

Post-hoc анализ на субтиповете инсулти при пациенти без исхемична болест на сърцето (ИБС), които са били с наскоро прекаран инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА), е показал висока честота на хеморагичен инсулт при пациентите, включени на терапия с аторвастатин 80 mg спрямо плацебо. Повишен риск е отбелязан предимно при пациентите с предходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт при включване в проучването. За пациентите с предходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт, балансът между рисковете и ползите от аторвастин 80 mg е несигурен и потенциалният риск от хеморагичен инсулт трябва да бъде внимателно преценен преди започване на терапията (вж. точка 5.1).

Прояви от страна на скелетната мускулатура

Аторвастатин, както и другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, в редки случаи може да окаже неблагоприятно въздействие върху скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдомиолиза, потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със значително повишение на нивата на креатинин киназа (СК) (> 10 пъти над нормата), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат до доведат до бъбречна недостатъчност.

Преди лечението

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

- Бъбречно увреждане;
- Хипотиреозидизъм;
- Анамнеза, вкл. и семейна, за наследствени заболявания на мускулите;
- Анамнеза за мускулна токсичност от статин или фибрат;
- Анамнеза за чернодробно заболяване и/или употреба на значителни количества алкохол;
- При пациенти в старческа възраст (> 70 г.) трябва да се има предвид необходимостта от това изследване в зависимост от наличието на други фактори, предразполагащи към рабдомиолиза,
- Когато е възможно повишаване на плазмените нива, напр. при взаимодействие (вж. точка 4.5) и специални популации, вкл. генетични субпопулации (вж. точка 5.2).

В такива ситуации трябва да се прецени рискът от лечението спрямо възможните ползи и се препоръчва клинично мониториране.



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

Измерване на креатинин киназата

Креатинин киназата (СК) не трябва да се изследва след физическо натоварване или при наличието на вероятна алтернативна причина за нейното увеличение, тъй като интерпретацията на резултатите в такива случаи е затруднена. Ако изходните стойности на СК са значително повишени (> 5 пъти над нормата), нивата трябва да се изследват повторно в рамките на 5 до 7 дни, за да се потвърдят резултатите.

По време на лечението

- Пациентите трябва да бъдат предупредени веднага да съобщават за поява на мускулни болки, крампи или слабост, особено когато това е придружено с неразположение или повишение на температурата.
- Трябва да се изследват нивата на СК, ако се появят такива симптоми по време на терапията с аторвастатин. Необходимо е прекратяване на терапията, ако се установи, че тези нива са значително повишени (> 5 пъти над нормата).
- Трябва да се обмисли прекратяване на лечението, ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват постоянен дискомфорт, дори и в случаите, когато СК са повишени до < 5 пъти над нормата.
- Ако симптомите отшумят и нивата на СК се нормализират, може да се обмисли повторно включване на аторвастатин или започване на терапия с алтернативен статин при използване на най-ниската доза и стриктно мониториране.
- Приемът на аторвастатин трябва да бъде преустановен, ако са налице повишени нива на СК (>10 пъти над нормата) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.

Едновременен прием с други лекарствени продукти

Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременен прием на аторвастатин с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като мощните инхибитори на СYP3A4 или транспортните протеини (напр.циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, летермовир или HIV-протеазни инхибитори включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индивавир, дарунавир, трипранавир/ритонавир и др.). Рискът от миопатия може също да бъде повишен при едновременното приложение с гемфиброзил и други фибрати, антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (боцепревир, телапревир, елбасвир/гразопревир, ледипасвир/софосбувир), еритромицин, ниацин или езетимиб. Ако е възможно, вместо тези лекарствени продукти трябва да се обмисли алтернативно (невзаимодействащо лечение).

По време 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 креатинкиназата, които персistirат въпреки прекратяването на лечението със статини, положително анти-HMG-CoA редуктазно антитяло и подобрене с имunosупресивни средства.

В случаи, когато е необходимо едновременното приложение на тези лекарствени продукти с аторвастатин, ползата и рискът от съпътстващото лечение трябва да бъдат обмислени внимателно. Когато пациентите получават лекарствени продукти, повишаващи плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва по-ниска максимална доза на аторвастатин. В случаите с едновременно прилагане с мощни инхибитори на СYP3A4 трябва да се обмисли по-ниска начална доза на аторвастатин и се препоръчва съответно клинично мониториране на тези пациенти (вж. точка 4.5).



Аторис не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които употребата на фузидова киселина за системно приложение е от съществено значение, лечението със статини трябва да се спре за целия курс на лечение с фузидова киселина. Съобщени са случаи на рабдомиолиза (някои от които фатални) при пациенти, получавали комбинация от фузидова киселина със статини (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно лекарска помощ, ако при тях се появят симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност.

Лечението със статини може да бъде започнато отново седем дни след последната доза фузидова киселина.

В отделни случаи, когато е необходимо продължително лечение с фузидова киселина за системно приложение, напр. при лечение на тежки инфекции, нуждата от едновременно приложение на Аторис и фузидова киселина трябва да се прецени за всеки отделен пациент и под пряко лекарско наблюдение.

Педиатрична популация

В 3-годишно проучване, основано на оценка на цялостното съзряване и развитие, оценка по стадий на Tanner и измерване на височината и теглото, не се наблюдава клинично значим ефект върху развитието и половата зрялост (вж. точка 4.8).

Интерстициална белодробна болест

При прием на статини са съобщавани отделни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Проявите могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и общо влошаване на здравето (умора, загуба на тегло и треска). Терапията със статини трябва да се преустанови, ако се подозира, че пациента е развил интерстициална белодробна болест.

Захарен диабет

Някои данни показват, че статините са клас лекарства, който повишава кръвната захар и при някои пациенти, изложени на висок риск от развитие на диабет, може да доведат до състояние на хипергликемия, при което се изисква провеждането на подходящи мерки както при диабет. Този риск, обаче, се компенсира от намаляване на съдовия риск при лечението със статини и затова не трябва да бъде причина за спиране на лечението. На пациентите, изложени на риск (глюкоза на гладно 5,6-6,9 mmol/L, ИТМ > 30kg/m², повишени триглицериди, хипертония), следва да назначи провеждане на клинични и биохимични изследвания в съответствие с националните ръководства.

Миастения гравис

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

Помощни вещества

Аторис съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, което може да се каже, че практически не съдържа натрий.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на едновременно приложени лекарствени продукти върху аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на чернодробните транспортери, органичния анион-транспортен полипептид 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) транспортер. Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Установено е също така, че аторвастатин е субстрат на ефлуксните транспортери P-гликопротеин (P-gp) и на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast cancer resistant protein, BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин (вж. точка 5.2). Едновременният прием 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).

CYP3A4 инхибитори

Приложението на мощни инхибитори на CYP3A4 е показало, че води до подчертано повишена концентрация на аторвастатин (вижте Таблица 1 и специфичната информация по-долу). Едновременното прилагане на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, някои антивирусни средства, използвани при лечението на HCV (например елбасвир/гразопревир) и HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.) по възможност трябва да се избягва. В случаи, когато не може да се избегне едновременното прилагане на тези лекарствени продукти с аторвастатин, трябва да се обмислят по-ниски начална и максимална дози на аторвастатин, и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациента (вж. Таблица 1).

Умерените инхибитори на CYP3A4 (напр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могат да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). Наблюдаван е повишен риск от миопатия при употреба на еритромицин в комбинация със статини. Не са провеждани проучвания на взаимодействията, които да оценят ефектите на амиодарон или верапамил върху аторвастатин. Известно е, че амиодарон и верапамил инхибират активността на CYP3A4 и едновременното прилагане с аторвастатин може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин. Ето защо при едновременна употреба с умерени инхибитори на CYP3A4 трябва да се обсъди по-ниска максимална доза на аторвастатин и да се проведе подходящо клинично проследяване на пациента. Клинично проследяване се препоръчва както при започване на терапията, така и при последваща промяна на дозировката на инхибитора.

Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром P 450 3A (напр. ефавиренц, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до променливо понижение на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради двойния механизъм на взаимодействие на рифампин (индукция на цитохром P-450 3A4 и инхибиране на транспортера на хепатоцитното захващане OATP1B1) се препоръчва едновременно прилагане на аторвастатин с рифампин, тъй като по-късното приложение на аторвастатин след прием на рифампин се свързва със значимо намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Влиянието на рифампин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестно и, ако едновременното прилагане не може да се избегне, пациентите трябва да се проследяват внимателно за оценка на терапевтичните ефекти.

Транспортни инхибитори



Инхибиторите на транспортните протеини може да повишат системната наличност на аторвастатин. Циклоспорин и летермовир са инхибитори на транспортерите, включени в елиминирането на аторвастатин, напр. OATP1B1/1B3, P-gp, и BCRP, което води до повишена системна 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).

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

Гемфиброзил/фибрати

Самостоятелната употреба на фибрати се свързва понякога с миопатия, включително рабдомиолиза. Рискът от такива състояния може да се повиши при едновременното прилагане на фибрати и аторвастатин. Ако едновременното прилагане не може да се избегне, трябва да се прилага най-ниската терапевтична доза аторвастатин и пациента трябва да се мониторира внимателно (вж. точка 4.4).

Езетимиб

Самостоятелното приложение на езетимиб се свързва с миопатия, включително рабдомиолиза. Затова рискът от такива състояния може да бъде повишен при едновременното прилагане на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се внимателно клинично мониториране на тези пациенти.

Колестипол

Плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити са били по-ниски (съотношение на концентрацията аторвастатин; 0,74), когато колестипол е прилаган едновременно с аторвастатин. Ефектът спрямо липидните нива обаче е бил по-изразен, когато аторвастатин и колестипол са прилагани едновременно, отколкото при самостоятелно приложение на двата лекарствени продукта.

Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при едновременно приложение на фузидова киселина за системно приложение със статини. Механизмът на това взаимодействие (фармакодинамично или фармакокинетично, или и двете) все още е неизвестен. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (някои от които с фатален изход) при пациенти, получавали тази комбинация.

Ако е необходимо лечение с фузидова киселина за системно приложение, терапията с аторвастатин трябва да се прекрати по време на лечението с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

Колхицин

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

Ефект на аторвастатин върху едновременно прилагани лекарствени продукти

Дигоксин

При многократно приложение на дигоксин едновременно с 10 mg аторвастатин стационарните



концентрации на дигоксин се повишават леко. Пациенти, които приемат дигоксин, трябва да бъдат внимателно проследявани.

Перорални контрацептиви

Едновременното прилагане на аторвастатин с перорален контрацептив води до повишена концентрация на норетиндрон и етинил естрадиол.

Варфарин

В клинично проучване при пациенти, приемащи продължителна терапия с варфарин, едновременното прилагане на аторвастатин 80 mg дневно и варфарин води до леко понижение от 1,7 секунди на протромбиновото време в първите 4 дни от лечението и връщане към нормата към 15-тия ден на лечението с аторвастатин. Въпреки че много рядко са съобщавани клинично значими взаимодействия с антикоагуланти, протромбиновото време трябва да бъде определено преди започване на аторвастатин при пациенти, получаващи кумаринови антикоагуланти и достатъчно често в началото на терапията, за да се подсури, че не възниква значима промяна в протромбиновото време. Когато се документира стабилно протромбиново време, то може да бъде мониторирано на интервали, които обикновено се препоръчват при пациенти на кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на аторвастатин се промени или се прекрати приема, трябва да се повтори същата процедура. Терапията с аторвастатин не се свързва с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

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

Едновременно прилаган лекарствен продукт и режим на дозиране	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Съотношение на AUC ^{&}	Клинична препоръка [#]
Глекапревир 400 mg веднъж дневно/Пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно за 7 дни	8,3	Едновременното приложение с продукти, съдържащи глекапревир или пибрентасвир, е противопоказано (вж. точка 4.3).
Тирпанавир 500 mg два пъти дневно/Ритонавир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (от ден 14 до 21)	40 mg от ден 1, 10 mg от ден 20	9,4	Когато едновременното прилагане с аторвастатин е необходимо, не превишавайте 10 mg аторвастатин дневно. Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Телапревир 750 mg на 8 часа за 10 дни	20 mg еднократна доза	7,9	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, постоянна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	8,7	



Лопинавир 400 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	5,9	Когато едновременното прилагане с аторвастатин е необходимо, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин надвишаващи 20 mg, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.	
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg веднъж дневно за 8 дни	4,5		
Саквинавир 400 mg два пъти дневно/Ритонавир (300 mg два пъти дневно от дни 5-7, повишен до 400 mg два пъти дневно на ден 8), дни 4-18, 30 min след дозата на аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	3,9		Когато едновременното прилагане с аторвастатин е необходимо, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин надвишаващи 40 mg, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Дарунавир 300 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	3,4		
Итраконазол 200 mg дневно, 4 дни	40 mg еднократна доза	3,3		
Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,5		
Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,3		
Елбасвир 50 mg веднъж дневно/Гразопревир 200 mg веднъж дневно, 13 дни	10 mg единична доза	1,95	Дозата на аторвастатин не трябва да надвишава дневна доза от 20 mg по време на едновременно приложение с продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир.	
Летермовир 480 mg веднъж дневно, 10 дни	20 mg единична доза	3,29	Дозата на аторвастатин не трябва да надвишава дневна доза от 20 mg по време на едновременно приложение с продукти, съдържащи летермовир.	
Нелфинавир 1250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	1,74	Няма специални препоръки.	
Сок от грейпфрут, 240 mL веднъж дневно*	40 mg, еднократна доза	1,37	Не се препоръчва едновременния прием на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин.	



Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg, еднократна доза	1,51	След започването на терапията или след промяна на дозировката на дилтиазем, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	10 mg, еднократна доза	1,33	Препоръчва се по-ниска максимална доза и клинично проследяване на пациентите.
Амлодипин 10 mg, веднъж дневно	80 mg, еднократна доза	1,18	Няма специални препоръки.
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 42 седмици	1,00	Няма специални препоръки.
Колестипол 10 g два пъти дневно, 28 седмици	40 mg веднъж дневно за 28 седмици	0,74**	Няма специални препоръки.
Антиацидна суспензия от магнезиев и алуминиев хидроксида, 30 mL четири пъти дневно, 17 дни	10 mg веднъж дневно за 15 дни	0,66	Няма специални препоръки.
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	0,59	Няма специални препоръки.
Рифампин 600 mg веднъж дневно, 7 дни (едновременно приложен)	40 mg еднократна доза	1,12	Ако едновременното прилагане не може да се избегне, се препоръчва клинично проследяване при едновременно прилагане на аторвастатин и рифампин.
Рифампин 600 mg веднъж дневно, 5 дни (дозите са разделени)	40 mg еднократна доза	0,20	
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	1,35	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти.
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	1,03	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти.
Боцепревир 800 mg три пъти дневно	40 mg еднократна доза	2,3	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти. При едновременно приложение с боцепревир, дневна доза аторвастатин не трябва да превишава 20 mg.

& Представява съотношение между лечението (лекарствен продукт, прилагане едновременно с аторвастатин, спрямо самостоятелно приложение на аторвастатин).

вж. точки 4.4 и 4.5 за клиничната значимост.



* Съдържа една или повече съставки, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A4. Приемът на една чаша 240 ml сок от грейпфрут също води до понижаване на AUC от 20,4% за активния ортохидрокси метаболит. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 l дневно за 5 дни) повишава AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активните съставки (аторвастатин и метаболити), HMG-CoA – редуктазни инхибитори, 1,3 пъти.

** Съотношение, базирано 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: Ефект на аторвастатин върху фармакокинетиката на едновременно приложение лекарствени продукти

Аторвастатин и схема на дозиране	Едновременно приложен лекарствен продукт		
	Лекарствен продукт/Доза (mg)	Съотношение на AUC ^{&}	Клинични препоръки
80 mg веднъж дневно за 10 дни	Дигоксин 0,25 mg веднъж дневно, 20 дни	1,15	Пациенти приемащи дигоксин трябва да бъдат внимателно проследявани.
40 mg веднъж дневно за 22 дни	Перорални контрацептиви веднъж дневно, 2 месеца - норетиндрон 1 mg - етинилестрадиол 35 µg	1,28 1,19	Няма специални препоръки.
80 mg веднъж дневно за 15 дни	* Феназон, 600 mg еднократна доза	1,03	Няма специални препоръки
10 mg еднократна доза	Типранавир 500 mg два пъти дневно/ Ритонавир 200 mg два пъти дневно, 7 дни	1,08	Няма специални препоръки
10 mg веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	0,73	Няма специални препоръки
10 mg веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	0,99	Няма специални препоръки

[&] Представява съотношение между лечението (лекарствен продукт, прилаган едновременно с аторвастатин, спрямо самостоятелно приложение на аторвастатин).

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

OD = веднъж дневно, SD = еднократна доза, BID = два пъти дневно.

Педиатрична популация

Проучвания върху лекарствените взаимодействия са извършени единствено при възрастни (вж.



точка 4.8) Степента на взаимодействие в педиатричната популация не е известна. Трябва да се имат предвид гореспоменатите взаимодействия при възрастни и предупрежденията в точка 4.4 при приложение в педиатричната популация.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

Аторис е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични проучвания с аторвастатин при бременни жени. Рядко са получавани съобщения за вродени аномалии след интраутеринна експозиция на НМГ-СоА-редуктазни инхибитори. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Лечението на майката с аторвастатин може да понижи феталните нива на мевалонат, който е прекурсор на холестероловата биосинтеза. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекратяването на липидопонижаващия лекарствен продукт по време на бременност би трябвало да има малък ефект по отношение на дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия.

По тези причини Аторис не трябва да се прилага при жени, които са бременни, опитват се да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с Аторис трябва да се преустанови за периода на бременността или докато се установи липса на бременност (вж. точка 4.3.)

Кърмене

Не е известно дали аторвастатин и неговите метаболити се екскретират в кърмата. При плъхове плазмената концентрация на аторвастатин и неговите активни метаболити е сходна с тази в кърмата.(вижте точка 5.3). Поради възможността за сериозни нежелани реакции, жените приемащи Аторис трябва да преустановят кърменето (вж. точка 4.3). Аторвастатин е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Проучванията при животни не показват влияние на аторвастатин върху мъжкия или женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Аторис има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Данните от плацебо-контролирано проучване с аторвастатин при 16 066 (8 755 третирани с аторвастатин срещу 7 311 с плацебо) пациенти, третирани средно за период от 33 седмици, при 5,2% от пациентите приемащи аторвастатин, приема е прекратен поради нежелани реакции в сравнение с 4.0% от пациентите, приемащи плацебо.

Въз основа на данните от клинични проучвания и обширния постмаркетингов опит по-долу



представен профилът на нежеланите лекарствени реакции на аторвастатин.

Табличен списък на нежеланите реакции

Изчислените честоти на нежеланите лекарствени реакции са групирани, както следва: чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Инфекции и инфестации

Чести: назофарингит

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Чести: алергични реакции

Много редки: анафилаксия

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: хипергликемия

Нечести: хипогликемия, повишаване на телното, анорексия

Психични нарушения

Нечести: кошмари, безсъние

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие

Нечести: замаяност, парестезия, хипоестезия, дисгеузия, амнезия

Редки: периферна невропатия

С неизвестна честота: миастения гравис

Нарушения на очите

Нечести: нарушение на зрението

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

Стомашно-чревни нарушения

Чести: запек, флатуленция, диспепсия, гадене, диария

Нечести: повръщане, болка в горната и долна част на корема, оригване, панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: хепатит

Редки: холестаза

Много редки: чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: уртикария, кожен обрив, пруритус, алоpecia

Редки: ангионевротичен оток, булозен дерматит, включително еритема мултиформна синдром, на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

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

Нечести: болки във врата, мускулна слабост

Редки: миопатия, миозит, рабдомиолиза, руптура на мускул, тендинопатия, понякога усложнени с разкъсване

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, гръдна болка, периферни отоци, умора, треска

Изследвания

Чести: повишени стойности на чернодробните функционални показатели, повишена серумна креатинфосфокиназа

Нечести: левкоцити в урината

Както и при другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, при пациенти, лекувани със аторвастатин, е съобщавано за повишени серумни трансминази. Тези промени обикновено са били леки и преходни и не са налагали преустановяване на терапията. Клинично значими (> 3 над нормалните стойности) повишения на трансминазите са установени при 0,8% от болните на аторвастатин. Тези повишения са били дозо-зависими и обратими при всички пациенти.

Повишени нива на серумната креатин фосфокиназа (СРК) 3 пъти над горната граница на нормата са установени при 2,5% от болните на аторвастатин, подобно на другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори в клинични проучвания. Нива, 10 пъти по-високи от горната граница на нормата, е имало при 0,4% от лекуваните със аторвастатин пациенти (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години, лекувани с аторвастатин, са имали профил на безопасност, подобен на този при пациенти, лекувани с плацебо. Най-честите нежелани ефекти, наблюдавани в двете групи, независимо от причинно-следствената връзка, са били инфекциите. В 3-годишно проучване, на базата на оценка на общото съзряване и развитие, оценката по стадий на Tanner и измерване на височината и теглото, не се наблюдава клинично значим ефект върху развитието и половата зрялост. Профилът на безопасност и поносимост при педиатрични пациенти е бил подобен на известния профил на безопасност на аторвастатин при възрастни.

Клиничната база данни за безопасност включват данни за безопасността при 520 пациента в детска възраст, които са получавали аторвастатин, от които 7 пациенти са били под 6-годишна възраст, 121 пациенти на възраст между 6 и 9 години, и 392 пациенти са били 10 и 17 години. На основата на наличните данни честотата, типът и тежестта на нежеланите реакции при деца са сходни с тези при възрастни.

При приложението на някои статини са съобщавани следните нежелани събития:

- Нарушена сексуална функция.
- Депресия.
- Отделни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дълготрайна терапия (вж. точка 4.4).
- Захарен диабет: честотата ще зависи от наличието или липсата на рисков фактори (глюкоза на гладно 5,6-6,9 mmol/L, ИТМ > 30kg/ m², повишени триглицериди, наличието



на хипертония в анамнезата)

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 на аторвастатин няма. При предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и да се предприемат поддържащи мерки според необходимостта. Трябва да се изследват чернодробните ензими и да се мониторира нивата на серумната СК. Поради високата степен на свързване на аторвастатин с плазмените протеини не се очаква хемодиализата да ускори значително клирънса на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Аторвастатин е селективен, компетитивен HMG-CoA-редуктазен инхибитор, скоростопределящ ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А до мевалонат, прекурсор на стеролите, включително на холестерола. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб се включват в състава на липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и се отделят в плазмата за пренасяне до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се катаболизират преди всичко чрез рецептори с висок афинитет за LDL (LDL рецептори).

Фармакодинамични ефекти

Аторвастатин понижава плазмените нива на холестерола и липопротеините чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и последващата биосинтеза на холестерол в черния дроб и увеличава броя на чернодробните рецептори за LDL върху клетъчната повърхност за усилено усвояване и катаболизъм на LDL.

Аторвастатин намалява образуването на LDL и броя на LDL-частиците. Аторвастатин причинява значително и дълготрайно повишаване на активността на рецепторите за LDL, придружено с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL-частици.

Аторвастатин е ефикасен за понижаване на LDL-холестерола при пациенти с хомозиготна фамилен хиперхолестеролемия, група болни, които обикновено не се влияят от понижаващи липидите лекарствени продукти.

Установено е, че аторвастатин понижава общия холестерол (30-46%), LDL-холестерола (41-61%), аполипопротеин В (34-50%) и триглицеридите (14-33%), като същевременно води до вариабилни повишения на HDL-C и аполипопротеин А, в доза-зависимо проучване.



Тези резултати се потвърждават при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилна хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулин-зависим захарен диабет.

Доказано е, че понижението на общия холестерол, LDL-холестерола и аполипопротеин В намалява риска от сърдечносъдови инциденти и сърдечносъдова смъртност.

Клинична ефикасност и безопасност

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В мултицентрово осем седмично отворено проучване за милосърдна употреба с факултативен удължителен период с различна продължителност, са били включени 335 пациенти, 89 от които са с установена хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. При тези 89 пациенти, средното понижение на LDL-холестерола е приблизително 20%. Аторвастатин е прилаган в дози до 80 mg/ден.

Атеросклероза

В клиничното проучване Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid -Lowering Study (REVERSAL) ефектът на интензивно понижаване на липидите с аторвастатин 80 mg и стандартно понижаване на липидите с правастатин 40 mg при коронарна атеросклероза е оценен чрез вътресъдово ултразвуково изследване (IVUS) по време на ангиография при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС). В това рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, контролирано клинично проучване IVUS е направен в началото на проучването и на 18^{ия} месец при 502 пациенти. В групата на аторвастатин (n=253) няма прогресия на атеросклерозата. 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 сърдечносъдовата крайна цел (напр. необходимост от реваскуларизация, нефатален миокарден инфаркт, коронарна смърт) не е изследван в това проучване.

В групата на аторвастатин LDL-холестеролът се е понижил до средна стойност от 2,04 mmol/L + 0,8 (78,9 mg/dL + 30) спрямо изходната стойност от 3,98 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 C-реактивния протеин в групата на аторвастатин в сравнение с намаление от 5,2% в групата на правастатин (p<0,0001).

Резултатите от проучването са получени при дозировка от 80 mg. Следователно, те не могат да се екстраполират върху по-ниските дозировки.

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

Ефектът от интензивното понижаване на липидите върху основните сърдечносъдови крайни цели не е изследван в това проучване.. Поради това, клиничната значимост на тези получени резултати по отношение на първичната и вторична профилактика на сърдечносъдовите събития, не е известен.

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 хоспитализиране и е продължило за период от 16 седмици. Лечението с аторвастатин 80 mg дневно увеличава времето до поява на комбинираната първична крайна точка, определена като смърт, независимо от причината, нефатален миокарден инфаркт, ресусцитиран сърдечен арест или ангина пекторис с данни за исхемия на миокарда, налагаща хоспитализация, показвайки редукция на риска с 16% (p=0,048). Това е предимно вследствие на 26% редукция на рехоспитализацията за ангина пекторис с данни за исхемия на миокарда (p=0,018). Другите вторични крайни цели не достигат статистическа значимост сами по себе си (общо: плацебо: 22,2%, аторвастатин: 22,4%).

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

Профилактика на сърдечносъдово 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 хипертоници, 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 сърдечносъдови 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 сърдечносъдов 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:

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

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

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

Общата смъртност и сърдечносъдовата 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 сърдечносъдовата 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 цел (фатална ИБС плюс нефатален МИ) са значимо редуцирани от аторвастатин при пациенти, лекувани с амлодипин (HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), 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 сърдечносъдово заболяване е оценен също и в рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, плацебо-контролирано проучване Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) при пациенти с тип 2 диабет, 40-75-годишни, без предходна анамнеза за сърдечносъдово 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 с аторвастатин е бил както следва:

Инцидент	Относително намаление на риска (%)	Брой на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно намаление на риска ¹ (%)	Стойност на p
Големи сърдечносъдови инциденти (фатален и нефатален остър МИ, тих МИ, внезапна смърт вследствие на ИБС, нестабилна стенокардия, САВГ, РТСА, реваскулизация, инсулт)	37%	83 спрямо 127	3,2%	0,0010
МИ (фатален и нефатален ОМИ, тих МИ)	42%	38 спрямо 64	1,9%	0,0070
Инсулти (фатални и нефатални)	8%	21 спрямо 39	1,3%	0,0163

¹ Въз основа на разликата в общата честота на инцидентите, наблюдавани при средно проследяване години; САВГ - коронарен артериален байпас; ИБС - исхемична болест на сърцето; МИ - миокарден инфаркт; РТСА - перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика.

Няма доказателство за разлика в ефекта от лечението според пола, възрастта или 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 (ТИА) 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, 0,71-1,00; P=0,05 или 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03 след адаптиране на изходните характеристики) в сравнение с плацебо. Общата смъртност е 9,1% (216/2365) при аторвастатин спрямо 8,9% (211/2366) при плацебо.

В post-hoc анализ аторвастатин 80 mg е намалил честотата на исхемичен инсулт (218/2365, 9,2% спрямо 274/2366, 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 пациентите, които са с предшестваш 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 предшестваш 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.

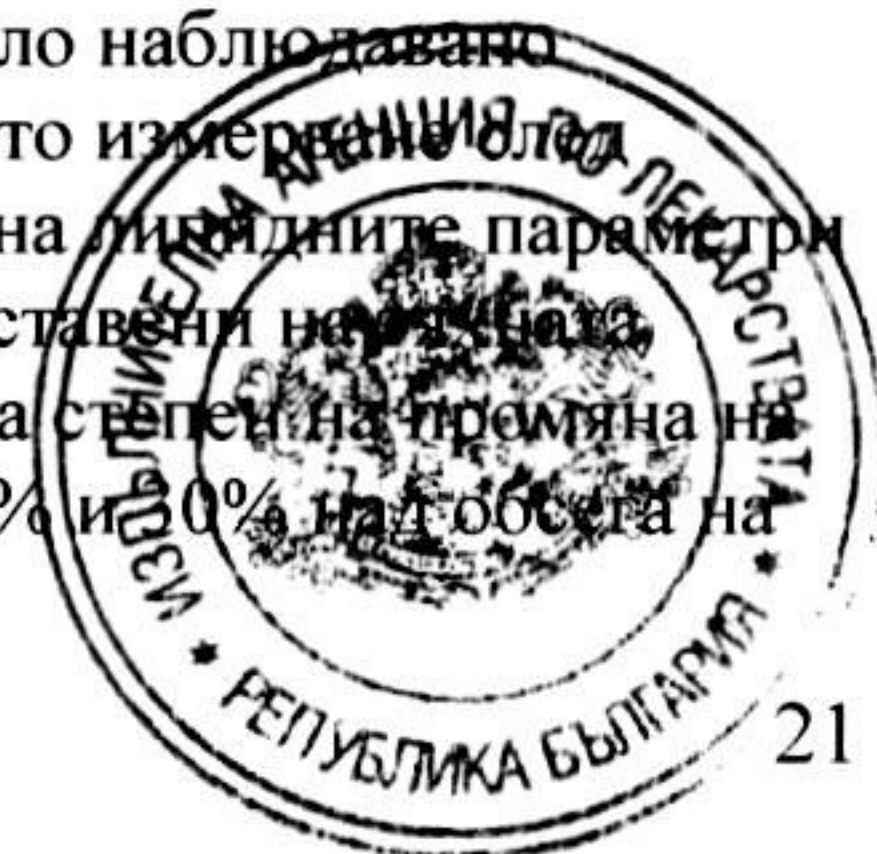
Педиатрична популация

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

Проведено е 8-седмично отворено проучване за оценка на фармакокинетиката, фармакодинамиката и безопасността на аторвастатин при деца и подрастващи с генетично доказана хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и базови стойности на LDL \geq 4 mmol/L. Проучването обхваща 39 деца и подрастващи на възраст от 6 до 17 години. Кохорта А включва 15 деца, на възраст 6 – 12 години в първи стадий по Tanner. Кохорта Б включва 24 деца на възраст 10 - 17 години в стадий по Tanner \geq 2.

Началната доза аторвастатин в кохорта А е 5 mg дневно под формата на таблетка за дъвчене и 10 mg дневно в кохорта Б. Дадена е възможност началната доза да се удвои ако не е достигната таргетната стойност за LDL-C $<$ 3.35 mmol/L на четвърта седмица и ако аторвастатин се понася добре.

Средните стойности за LDL-C, TC, VLDL-C, и Apo B са намалели през втората седмица при всички пациенти. При пациентите, на които дозата е била удвоена, е било наблюдавано допълнително намаление на стойностите на втората седмица при първото измерване след повишаване на дозата. Средната степен на понижаване на стойностите на липидните параметри е била сходна за двете кохорти без значение дали пациентите са били оставени на първоначална дозировка или тя е била удвоена. На 8-а седмица средната степен на промяна на базовите стойности на LDL-C и TC е била приблизително съответно 40% и 30% над обсега на въздействие.



Във второ отворено проучване, с едно рамо, 271 момчета и момичета с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа на възраст 6-15 години са били включени и лекувани с аторвастатин за период от 3 години. За включване в проучването е изисквано потвърдена хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа и изходна стойност на LDL-C ≥ 4 mmol/L (приблизително 152 mg/dL). Проучването включва 139 деца в първи стадий по Tanner (обикновено на възраст от 6-10 години). Дозата на аторвастатин (веднъж дневно) е била 5 mg (таблетки за дъвчене) при деца на възраст под 10 години. Децата на възраст 10 години и повече са започнали лечение с 10 mg аторвастатин (веднъж дневно). Всички деца са могли да получат титриране до по-високи дози, за постигане на прицелни стойности на LDL-C $< 3,35$ mmol/L. Средната доза, адаптирана спрямо теглото, за деца на възраст от 6 до 9 години е била 19,6 mg, а за деца на възраст 10 години и повече е била 23,9 mg.

Средните (+/- CO) изходни стойности на LDL-C са били 6,12 (1,26) mmol/L, което е било приблизително 233 (48) mg/dL. Вижте таблица 3 по-долу за окончателните резултати.

Данните са съответствали на липса на ефект върху който и да е от параметрите на растежа и развитието (напр. височина, тегло, BMI, стадий по Tanner, оценка на изследователя върху цялостното съзряване и развитие) при педиатрични пациенти и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, получаващи лечение с аторвастатин по време на 3-годишното проучване. Въз основа на оценката на изследователя, не е отчетен ефект по отношение на височината, теглото, BMI по възраст, или по пол при посещение.

Таблица 3 Липидопонижаващи ефекти на аторвастатин при юноши момчета и момичета с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (mmol/L)						
Времева точка	N	TC (CO)	LDL-C (CO)	HDL-C (CO)	TG (CO)	Apo B (CO)#
Изходни стойности	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-C; HDL-C = холестерол с висока плътност-C; TG = триглицериди; Apo B = аполипопротеин B; "Месец 36/ET" включва последната визита за лицата, които са излезли от проучването преди планираната крайна точка на 36 месец, както и пълни 36-месечни данни за лицата, завършили 36 месечното участие; "**"= Месец 30 N за този параметър е бил 207; "***"= Изходни стойности N за този параметър е бил 270; "****" = Месец 36/ET N за този параметър е бил 243; "#"=g/L за Apo B.

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

В двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, последвано от отворена фаза на проучването, 187 момчета и момичета след първата менструация, на възраст 10-17 години (средно 14,1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (FH) или тежка хиперхолестеролемиа са били рандомизирани на аторвастатин (n=140) или плацебо (n=47) за 26 седмици, след което всички получават аторвастатин за 26 седмици. Дозировката на аторвастатин (веднъж дневно) е 10 mg за първите 4 седмици с последващо увеличаване до 20 mg в случай че LDL-C нивата са >3.36 mmol/l. Аторвастатин сигнификатно намалява плазмените нива на общия холестерол, LDL-C, триглицеридите и аполипопротеин В през първите 26 седмици на двойно-сляпата фаза. Средната достигната стойност на LDL-C е 3.38 mmol/l (range: 1.81-6.26 mmol/l) в групата на аторвастатин, сравнена с 5.91 mmol/l (range: 3.93-9.96 mmol/l) в плацебо групата през 26-седмичната двойно-сляпа фаза.

Допълнително педиатрично проучване на аторвастатин срещу колестипол при пациенти на възраст 10-18 години установява, че аторвастатин (N=25) предизвиква сигнификатно



намаление на LDL-C на 26-та седмица ($p < 0.05$), сравнен с колестипол ($N=31$).

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

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

Европейската агенция по лекарствата е отложила задължението за подаване на резултати от проучвания с аторвастатин при деца от 0 до 6-годишна възраст при лечение на хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, както и при деца от 0 до 18-годишна възраст при лечението на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, комбинирана (смесена) хиперхолестеролемия, първична хиперхолестеролемия и при превенцията на сърдечносъдови събития (вж. раздел 4.2 за информация за педиатричната употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение; максимална плазмена концентрация (C_{max}) се постига за 1 до 2 часа. Степента на абсорбция се покачва пропорционално на дозата на аторвастатин. След перорално приложение бионаличността на аторвастатин филмирани таблетки е 95 до 99% в сравнение с тази на пероралния разтвор. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12% и системната наличност на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 30%. Ниската системна наличност се отдава на пресистемен клирънс в гастроинтестиналната мукоза и/или на first-pass метаболизъм в черния дроб.

Разпределение

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

Биотрансформация

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P-450 3A4 до орто- и парахидроксилирани деривати и различни бета-окислителни продукти. Освен другите пътища, тези лекарства се метаболизират допълнително чрез глюкурониране. In vitro инхибицията на HMG-CoA редуктазата от орто- и парахидроксилираните метаболити е еквивалентна на тази от аторвастатин. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата се отдава на активните метаболити.

Елиминиране

Аторвастатин се излъчва предимно с жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Изглежда, обаче, че аторвастатин не претърпява значителна ентерохепатална рециркулация. Средният плазмен полуживот на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Полуживотът на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 20 до 30 часа поради участието на активните метаболити.

Аторвастатин е субстрат на чернодробните транспортери и на полипептидите транспортиращи органични аниони 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Установено е също така, че аторвастатин е субстрат на ефлуксните транспортери P-гликопротеин (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

Старческа възраст:

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

Педиатрична популация:

В отворено, 8-седмично проучване, педиатрични пациенти (на възраст 6-17 години) I стадий по Tanner (N=15) и стадий по Tanner ≥ 2 (N=24) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа и основни стойности на LDL-C ≥ 4 mmol/L са лекувани с 5 или 10 mg таблетки за дъвчене или съответно 5 или 10 mg филмирани таблетки аторвастатин веднъж дневно. Единствената значителна промяна във фармакокинетичния модел на популацията, лекувана с аторвастатин е телесната маса. Оралният клирънс при педиатрични пациенти се явява подобен на този при възрастни след алометрично измерване на телесното тегло. Съответно намаление на LDL-C и TC е било установено след лечението с аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

Пол:

Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити при жените се различават от тези при мъжете (жени: приблизително с 20% по-високи за C_{max} и с около 10% по-ниски за AUC). Тези разлики нямат клинично значение и няма клинично значими разлики между ефектите по отношение на липидите при мъже и жени.

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 (приблизително 16 пъти за C_{max} и 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 системна наличност на аторвастатин (AUC) в сравнение с индивиди без този генотипен вариант (с.521TT). При тези пациенти е възможно също генетично да е нарушено чернодробното захващане на аторвастатин. Възможните последствия върху ефикасността са неизвестни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Аторвастатин не е показал мутагенен или кластогенен потенциал в батерия от 4 in vitro тестове и в един анализ in vivo. Аторвастатин не е канцерогенен за плъхове, но при прилагане на високи дози при мишки (довели до 6-11 пъти по-високи стойности на AUC (0 до 24 часа) в сравнение с тези при хора, приемали най-високата препоръчителна доза) са се появили случаи на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женските животни.

Има данни от проучвания при животни, че HMG-CoA-редуктазните инхибитори може да повлияят 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 намалено при експозиция на майката на високи дози аторвастатин. При плъхове има доказателство за преминаване на лекарството през плацентата. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин са близки до тези в млякото. Не е известно дали аторвастатин и неговите метаболити се екскретират в кърмата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката
Натриев хидроксид
Хидроксипропил целулоза (E463)

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза (E460)
Кроскармелоза натрий (E468)
Кросповидон
Полисорбат 80
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие:
Състав на Опадрай – II НР, бял 85F28751:
Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3000
Талк (E553b)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (OPA/Al/PVC-алуминиево фолио): 14, 30, 60 и 90 филмирани таблетки, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№: 20120175 – Аторис 30 mg

Reg.№: 20120176 - Аторис 60 mg

Reg.№: 20120177 - Аторис 80 mg

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

Дата на първа регистрация: 29.03.2012

Дата на последно подновяване: 13.03.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

