

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

Разрешение №

BG/MA/MP - 67220-2, 27-11-2024

Одобрение №

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

АМИКОР 10 mg филмирани таблетки  
AMICOR 10 mg film-coated tablets

АМИКОР 20 mg филмирани таблетки  
AMICOR 20 mg film-coated tablets

АМИКОР 40 mg филмирани таблетки  
AMICOR 40 mg film-coated tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

АМИКОР 10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg аторвастатин /atorvastatin/ като аторвастатин калций /atorvastatin calcium/.

АМИКОР 20 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg аторвастатин /atorvastatin/ като аторвастатин калций /atorvastatin calcium/.

АМИКОР 40 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg аторвастатин /atorvastatin/ като аторвастатин калций /atorvastatin calcium/.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка.

АМИКОР 10 mg: Бели, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с надпис „10” от едната страна и „А” от другата.

АМИКОР 20 mg: Бели, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с надпис „20” от едната страна и „А” от другата.

АМИКОР 40 mg: Бели, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с надпис „40” от едната страна и „А” от другата.

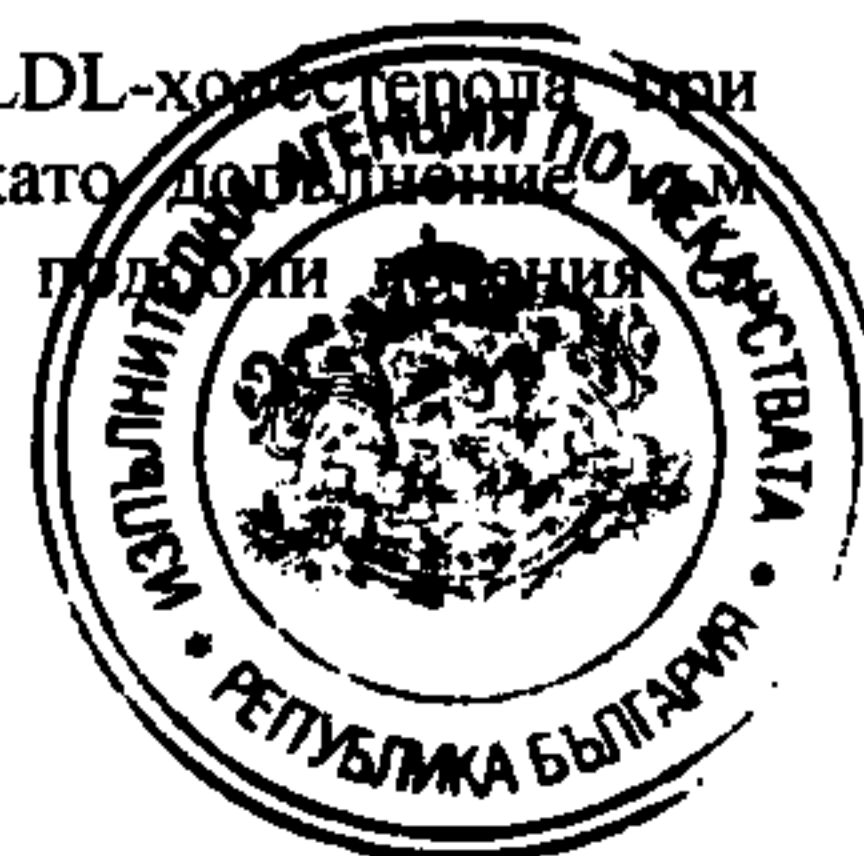
**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

*Хиперхолестеролемия*

АМИКОР е показан като допълнение към диетата за намаляване на повишения общ холестерол (ОХ), LDL-холестерол, В аполипопротеин и триглицериди при възрастни, подрастващи и деца на и над 10-годишна възраст с първична хиперхолестеролемия, включително фамилна хиперхолестеролемия (от хетерозиготен тип) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (Тип Па или Пб по Фредериксън), когато отговорът на диетата и другите нелекарствени мерки е неадекватен. .

АМИКОР също е показан за намаляване на общия холестерол и LDL-холестерола при възрастни, страдащи от хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнение към други понижаващи липидите лечения (напр., LDL-афереза) или когато подобни лечения са недостъпни.



### *Превенция на кардио-васкуларни заболявания*

Превенция на кардио-васкуларни събития при възрастни пациенти, за които е установено, че има сериозен риск за първо кардио-васкуларно събитие (вж. точка 5.1), като допълнение към коригиращите риска фактори.

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

### Дозировка

Пациентите трябва да бъдат подложени на стандартна диета, понижаваща холестерола преди прием на АМИКОР и тази диета трябва да продължи по време на лечението с АМИКОР. Дозата трябва да бъде индивидуализирана съобразно изходните нива на LDL-холестерола, целта на лечението и отговора на пациента.

Обичайната начална доза е 10 mg веднъж дневно. Корекции на дозата трябва да се правят на интервал от 4 седмици или повече. Максималната доза е 80 mg веднъж дневно.

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

Състоянието при повечето пациенти се контролира с 10 mg АМИКОР веднъж дневно. Терапевтичният отговор е видим в рамките на две седмици, а максимален терапевтичен отговор обикновено се достига в рамките на 4 седмици. Отговорът се поддържа по време на продължително лечение.

### *Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия*

Пациентите трябва да започнат лечение с доза от 10 mg АМИКОР дневно. Дозите трябва да бъдат индивидуализирани и променяни всеки 4 седмици до 40 mg дневно. След това или дозата може да бъде увеличена най-много до 80 mg дневно, или 40 mg аторвастатин веднъж дневно да бъде комбиниран с жлъчни секвестрантни киселини.

### *Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия*

Наличната информация е ограничена (вж. Точка 5.1).

Дозата на аторвастатин при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е 10 до 80 mg дневно (вж. Точка 5.1). При тези пациенти аторвастатин трябва да се използва като допълнение към други понижаващи липидите лечения (напр., LDL афереза) или ако подобни лечения не са достъпни.

### *Превенция на кардио-васкуларни заболявания*

При първичните изпитвания за превенция дозата е била 10 mg дневно. По-високи дози може да са необходими, за да се постигнат нивата на LDL-холестерола съгласно настоящите насоки.

### *Едновременно приложение с други лекарствени продукти*

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

### *Бъбречно увреждане*

Не се изисква адаптиране на дозата (вж. Точка 4.4).

### *Чернодробно увреждане*

АМИКОР трябва да се използва внимателно при пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4 и 5.2). АМИКОР е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

### *Пациенти в старческа възраст*

Ефикасността и безопасността при пациенти над 70-годишна възраст са сходни с препоръчителните дози е същата, както при пациентите от общата популация.



### ***Педиатрична популация***

#### ***Хиперхолестеролемия***

Употребата при деца трябва да се извършва само от лекар с опит при лечението на хиперхолестеролемия при деца и състоянието на пациентите трябва да бъде преоценявано регулярно, за да се установи напредъка.

За пациенти на и над 10-годишна възраст препоръчителната начална доза аторвастатин е 10 mg дневно с титриране на дозата до 20 mg дневно. Титрирането на дозата трябва да се извърши съобразно индивидуалния отговор и толерантността на педиатричните пациенти. Информацията за безопасността при педиатрични пациенти, лекувани с дози по-високи от 20 mg, които съответстват на приблизително 0.5 mg/kg, е ограничена.

Опитът при деца на възраст между 6 и 10 години е ограничен (вж. Точка 5.1). Аторвастатин не е подходящ за употреба при пациенти под 10-годишна възраст.

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

### **Начин на приложение**

АМИКОР е предназначен за перорално приложение. Всяка дневна доза трябва да бъде приемана наведнъж и може да бъде приемана по всяко време на деня с или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

АМИКОР е противопоказан при пациенти:

- Със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- С активни чернодробни заболявания или необясними постоянни повишения на нивата на серумните трансаминази, надвишаващи 3 пъти нормалните горни граници.
- При бременност, кърмене и при жени с детороден потенциал, които не използват подходящи методи за контрацепция (вж. точка 4.6).
- Лекувани с антивирусните средства за лечение на хепатит С глекапревир/ пибрентасвир.

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

#### ***Чернодробни ефекти***

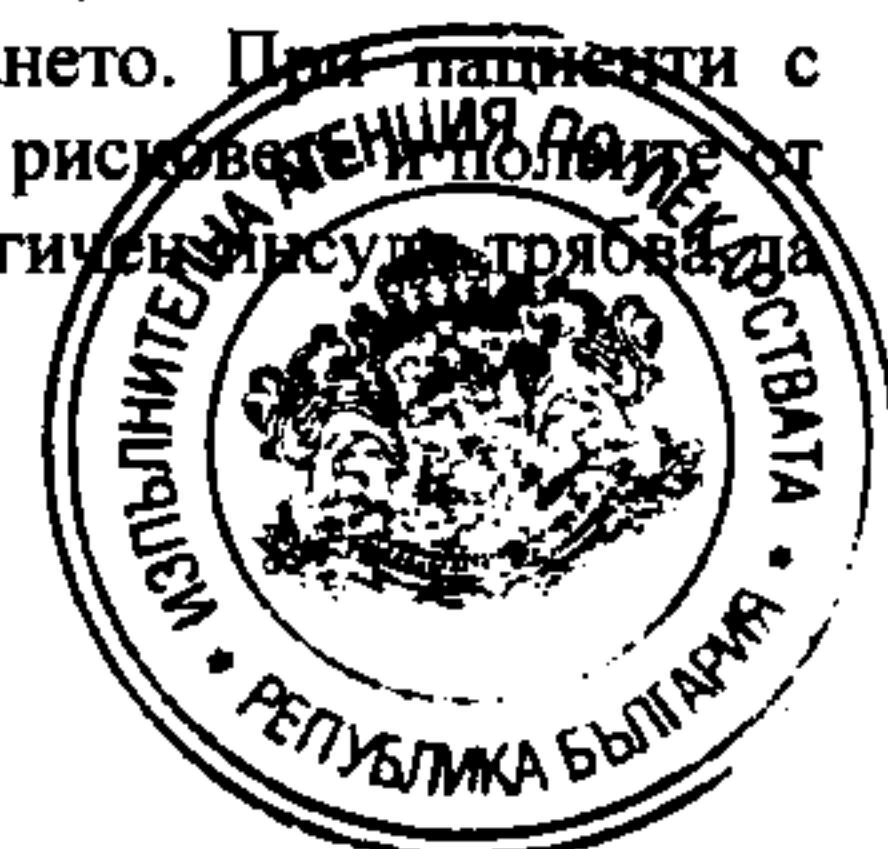
Изследване на чернодробната функция трябва да се прави преди започване на лечението, и периодично след това. Пациентите, които получат сигнали или симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб, трябва да бъдат подложени на изследване на чернодробната функция. При пациенти, които са развили повишени нива на трансаминазите е необходимо проследяване докато аномалиите не изчезнат. В случаите, когато повишението на нивата на трансаминазите превишава повече от три пъти нормалните горни граници се препоръчва понижаване на дозата или преустановяване на лечението с АМИКОР (вж. точка 4.8).

АМИКОР трябва да се прилага с внимание при пациенти, които употребяват големи количества алкохол и/ или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

#### ***Профилактика на инсулт чрез агресивно намаляване на нивата на холестерола***

При специални анализи на подтиповете инсулт при пациенти без исхемична болест на сърцето (ИБС), които наскоро са прекарвали инсулт или преходна исхемична атака, е наблюдавана по-висока честота на хеморагичен инсулт при пациенти, започнали лечение с 80 mg аторвастатин в сравнение с плацебо. Повишеният риск се наблюдава основно при пациенти с анамнеза за хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт в началото на проучването. При пациенти с преходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт балансът между рисковете от аторвастатин 80 mg не е категоричен, а потенциалният риск от хеморагичен инсулт трябва да бъде внимателно преценен преди започване на лечение (вж. точка 5.1).

#### ***Захарен диабет***



Съществуват доказателства, които подсказват, че статините като клас повишават нивото на глюкоза в кръвта и при някои пациенти с висок риск от развиване на диабет могат да доведат до развиване на хипергликемия, при което състояние е необходимо прилагането на подходящо лечение на диабет. Въпреки това, този риск се компенсира от намаляване на съдовите рискове при употреба на статини и поради това, това не може да бъде причина за преустановяване на лечението със статини. Пациентите в риск (нива на глюкоза на гладно 5.6 до 6.9 mmol/L, BMI>30kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат проследявани както клинично, така и биохимично съобразно с националните препоръки.

#### **Ефекти на скелетно-мускулната система**

Аторвастатин, подобно на другите ХМГ-КоА редуктазни инхибитори, рядко може да повлияе върху мускулно-скелетната система и да причини миалгия, миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдиомиолиза, която е потенциално животозастрашаващо състояние и се характеризира с маркирани повишени нива на креатинин киназата (> 10 пъти нормалните горни граници), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат да доведат до бъбречна недостатъчност.

#### **Имуномедирана некротизираща миопатия (ИНМН)**

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 креатинин киназата, които персистиран въпреки прекратяването на лечението със статини.

#### **Преди започване на лечението**

Аторвастатин трябва бъде предписван внимателно при пациенти с предразполагащи към рабдомиолиза фактори. Нивата на креатинин киназата трябва да бъдат измерени преди започване на лечение със статини при следните случаи:

- Бъбречна недостатъчност.
- Хипотирозидизъм.
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения.
- Анамнеза за мускулна токсичност при предишна употреба на статин или фибрат.
- Анамнеза за чернодробно заболяване и/ или при пациенти, които употребяват големи количества алкохол.
- При пациенти в старческа възраст (над 70-годишна възраст) необходимостта от това лечение трябва да бъде преценена съобразно наличието на други фактори, предразполагащи към рабдомиолиза.
- Случаи, при които може да се наблюдават повишени плазмени нива, например при взаимодействие (вж. Точка 4.5) и при специалните популации, включително генетичните субпопулации (вж. Точка 5.2).

При такива ситуации рискът от лечението трябва да бъде обмислен добре съобразно възможните ползи, като се препоръчва клинично мониториране. Ако нивата на креатинин киназата са значително повишени (> 5 пъти над нормалните горни граници) като изходни стойности, не трябва да се започва лечение.

#### **Измерване на креатинин киназата**

Креатинин киназата не трябва да се измерва след усилен тренировка или при наличието на други обясними алтернативни причини за повишаването ѝ, тъй като интерпретацията на резултатите в този случай е трудна. Ако нивото на креатинин киназата е значително повишено спрямо нормалното (> 5 пъти над нормалните горни граници), изследването трябва да бъде повторено след 5-7 дни, за да се потвърдят резултатите.

#### **По време на лечението**



- Пациентите трябва да бъдат помолени незабавно да съобщят в случай на мускулни болки, крампи или слабост, особено ако те са придружени от неразположение или треска;
- Ако тези симптоми се появят по време на лечението с аторвастатин, стойностите на креатинин киназата трябва да бъдат измерени. Ако нивата са значително повишеви (> 5 пъти нормалните горни граници), лечението трябва да се преустанови.
- Ако мускулните симптоми са тежки или причиняват неразположение през деня, трябва да се обмисли преустановяване на лечението, дори ако стойностите на креатинин киназата не превишават са повишени до  $\leq 5$  пъти нормалните горни граници.
- Ако симптомите преминат и стойностите на креатинин киназата се нормализират, може да се обмисли повторно започване на лечение с аторвастатин или започване на лечение с друг статин, с минимална доза и под строго наблюдение.
- Ако се наблюдава сериозно повишение на стойностите на креатинин киназата (> 10 пъти нормалните горни граници) или има съмнения, или се диагностицира рабдомиолиза, лечението с аторвастатин трябва да бъде преустановено.

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

#### **Едновременна употреба на други лекарствени продукти**

Рискът от рабдомиолиза се повишава при съпътстващо приложение на аторвастатин с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като мощни инхибитори на СYP3A4 или транспортните протеини (напр., циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делапирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол или HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и др.). Рискът от миопатия може също да бъде повишен при съпътстващо приложение с гемфиброзил и други фибрати, антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (боцепрепир, телапрепир, елбасвир/гразопрепир), еритромицин, ниацин или езитимиб. Ако е възможно, вместо тези лекарства, трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии.

Когато едновременното приложение на тези медикаменти и аторвастатин е необходимо, ползата и рискът от съвместното лечение трябва да бъдат внимателно обмислени. Когато пациентите приемат лекарствени продукти, които повишават плазмените концентрации на аторвастатин се препоръчва най-ниската максимална доза аторвастатин.

В допълнение, при прием на мощни инхибитори на СYP3A4, трябва да се обмисли най-ниска начална доза аторвастатин и подходящо мониториране на тези пациенти (вж. Точка 4.5).

Едновременната употреба на аторвастатин и фузидови киселини не се препоръчва. Поради тази причина може да се обмисли временно спиране на лечението с аторвастатин по време на терапията с фузидови киселини (вж. Точка 4.5).

Рискът от миопатия и/или рабдомиолиза може да се повиши при съпътстващо приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. аторвастатин) и даптомицин (вж. точка 4.5). Трябва да се обмисли временно спиране на аторвастатин при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от съпътстващото приложение не превишават риска. Ако съвместното приложение не може да се избегне, нивата на КК трябва да се измерват 2-3 пъти седмично и пациентите трябва да се наблюдават внимателно за всякакви признаци или симптоми, които биха могли да са изява на миопатия.

#### **Интерстициално белодробно заболяване**

Докладвани са изолирани случаи на интерстициално белодробно заболяване при употребата на статини, особено при дългосрочна терапия ( вж. точка 4.8). Проявите могат да включват диспнея, неиндуцирана кашлица и влошаване на общото здравословно състояние (уморителност, тахипноя на топло и висока температура). Ако има подозрения, че пациентът е развил интерстициално белодробно заболяване, терапията със статини трябва да бъде преустановена.



## Употреба при деца

Безопасността за развитието при педиатрични пациенти не е установена (вж. Точка 4.8).

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

### *Ефекти на едновременно приеманите лекарствени продукти върху аторвастатин*

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на чернодробните транспортети и на полипептидите, транспортиращи органични аниони 1B1 (Organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Установено е също така, че аторвастатин е субстрат на протеина, свързан с множествена лекарствена резистентност 1 (Multi-drug resistance protein 1, MDR1), и на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast cancer resistance protein, BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин (вж. точка 5.2). Съпътстващото прилагане на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или на транспортните протеини, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът може да се повиши също при едновременно прилагане на аторвастатин с други лекарствени продукти, притежаващи потенциал да индуцират миопатия, като фибрати и езитимиб (вж. точка 4.4).

### *Инхибитори на CYP3A4*

Мощните CYP3A4 инхибитори водят до значително повишаване на плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1 и специфичната информация по-долу). Съвместната употреба на мощни CYP3A4 инхибитори (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делапирдин, стирипентол, кетоназол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, някои антивирусни средства за лечение на хепатит С (напр. елбасвир/гразопревир) и ХИВ протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.) трябва да се избягва ако е възможно. В случаите, когато съвместната употреба на тези лекарствени продукти и аторвастатин не може да се избегне, трябва да се обмисли по-ниска начална и максимална доза на аторвастатин и се препоръчва подходящо клинично мониториране на пациентите (вж. Таблица 1).

Умерените CYP3A4 инхибитори (еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) може да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). Наблюдаван е повишен риск от миопатия при съвместна употреба на еритромицин и статини. Проучвания на взаимодействията, оценяващи ефектите на амиодарон или верапамил върху аторвастатин, не са провеждани. И амиодарон, и верапамил е известно, че инхибират CYP3A4 активността и съвместното приложение с аторвастатин може да има за резултат повишена експозиция на аторвастатин. Поради тази причина по-ниска максимална доза аторвастатин трябва да бъде обмислена и се препоръчва подходящо клинично мониториране на пациентите при съвместна употреба с умерени CYP3A4 инхибитори. Препоръчва се подходящо клинично мониториране след започване или последваща промяна на дозата на инхибитора.

### *CYP3A4 индуктори*

Едновременното приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A (напр., ефавиренц, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до променливи редукиции в плазмените концентрации на аторвастатин. Поради двойния механизъм на взаимодействие на рифампин (цитохром P450 3A индукция и инхибиране на хепатоцитния транспортер на усвояването OATP1B1), едновременното приложение на аторвастатин и рифампин се препоръчва, тъй като забавеният прием на аторвастатин след прием на рифампин се асоциира със значителна редукиция в плазмените концентрации на аторвастатин. Ефектът на рифампин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите въпреки това не е известен и ако едновременното приложение не може да се избегне, пациентите трябва да бъдат внимателно проследяване за ефикасността от лечението.



### *Инхибитори на транспортерите*

Инхибиторите на транспортните протеини (като циклоспорин) може да повишат системната експозиция на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът на инхибиране на чернодробните усвояващи транспортери върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите не е известен. Ако едновременното приложение не може да се избегне се препоръчва намаляване на дозата и клинично мониториране за ефикасността на лечението (вж. Таблица 1).

### *Гемфиброзил/ фибрати*

Самостоятелната употреба на фибрати понякога се асоциира с мускулни събития, включително рабдомиолиза. Рискът от тези събития може да се повиши при съвместна употреба на фибрати и аторвастатин. Ако съвместното приложение не може да се избегне, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и се препоръчва подходящо мониториране на пациентите (вж. точка 4.4).

### *Езетимиб*

Самостоятелната употреба на езетимиб се асоциира с мускулни събития, включително рабдомиолиза. Поради тази причина рискът от тези събития може да се повиши при съвместна употреба на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се подходящо клинично мониториране при тези пациенти.

### *Колестипол*

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-ниски (с около 25%), когато колестипол се приема едновременно с АМИКОР. Въпреки това, липидните ефекти са били по-високи, когато АМИКОР и колестипол се приемат едновременно, отколкото когато всеки от лекарствените продукти е приеман самостоятелно.

### *Фузидова киселина*

Проучвания на взаимодействията между аторвастатин и фузидова киселина не са провеждани. Както и при другите статини, мускулни събития, включително рабдомиолиза, са докладвани при пост-маркетинговия опит при съвместна употреба на аторвастатин и фузидова киселина. Механизмът на това взаимодействие не е известен. Пациентите трябва да бъдат проследявани отблизо, а временно преустановяване на лечението с аторвастатин може да е подходящо.

### *Даптомицин*

Съобщавани са случаи на миопатия и/или рабдомиолиза при съвместно приложение на НМГ-СоА редуктазни инхибитори (напр. аторвастатин) и даптомицин. Ако съвместното приложение не може да бъде избегнато, се препоръчва подходящо клинично наблюдение (вж. точка 4.4).

### *Ефекти на аторвастатин върху едновременно приеманите лекарствени продукти*

#### *Дигоксин*

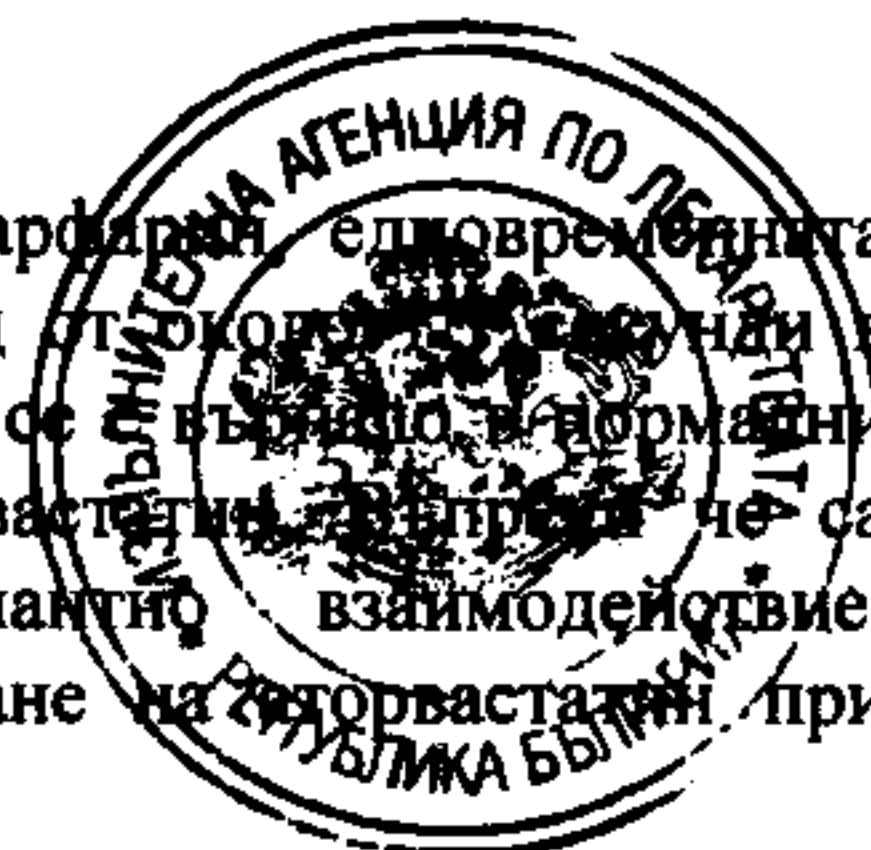
При съвместна употреба на няколко дози дигоксин и 10 mg аторвастатин, стабилните концентрации на дигоксин са слабо повишени. Пациентите, приемащи дигоксин трябва да бъдат подходящо проследявани.

#### *Перорални контрацептиви*

Едновременното приложение на АМИКОР и перорални контрацептиви повишават плазмените концентрации на норетиндрон и етинил естрадиол.


#### *Варфарин*

При клинично проучване при пациенти на постоянна терапия с варфарин едновременната употреба на 80 mg аторвастатин и варфарин е причинила лек спад от около 10% секунди в протромбиновото време по време на първите 4 дни от дозирането и се върна до нормални граници в рамките на 15 дни от началото на лечението с аторвастатин. Въпреки че са докладвани много редки случаи на сериозно антикоагулантно взаимодействие, протромбиновото време трябва да бъде установено преди започване на аторвастатин при



пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти, и да се проследява достатъчно често в началото на терапията, за да се установи, че не се наблюдават съществени изменения в протромбиновото време. След като веднъж е установено стабилно протромбиново време, то може да се мониторира на интервалите обичайно препоръчвани при пациентите, приемащи кумаринови антикоагуланти. Ако дозата аторвастатин е променена или лечението е преустановено, трябва да се повтори същата процедура. Лечението с аторвастатин не се асоциира с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

**Таблица 1: Ефекти на едновременно приемани лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин**

Едновременно прилагани лекарствени продукти и схема на дозиране	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Съотношение в AUC <sup>&amp;</sup>	Клинична препоръка <sup>#</sup>
Типранавир 500 mg два пъти дневно/ Ритонавир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (ден 14 до 21)	40 mg през първия ден, 10 mg на ден 20	9,4	В случаите, когато се налага съвместна употреба с аторвастатин, да не се превишават 10 mg аторвастатин дневно. Препоръчва се клинично мониториране при тези пациенти.
Телапренавир 750 mg на всеки 8 часа, 10 дни	20 mg единична доза	7,9	
Циклоспорин 5.2 mg/kg/дневно, стабилна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	8,7	
Лопинавир 400 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	5,9	В случаите, когато се налага съвместна употреба с аторвастатин, се препоръчват по-ниски поддържащи дози аторвастатин. При дози аторвастатин, превишаващи 20 mg, се препоръчва клинично мониториране на пациентите.
Кларитромици 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 5-7 ден, повишен до 400 mg два пъти дневно на ден 8), ден 4-18, 30 минути след дозата аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	3,9	В случаите, когато се налага съвместна употреба с аторвастатин, се препоръчват по-ниски поддържащи дози аторвастатин. При дози аторвастатин, превишаващи 40 mg се препоръчва клинично мониториране на пациентите.
Дарунавир 300 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	34	
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 4 дни	40 mg единична доза	3,3	
Фозампренавир 700 mg два пъти	10 mg	2,5	



дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	веднъж дневно за 4 дни		
Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,3	
Нелфинавир 1250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	1,74	Няма специфични препоръки
Глекапревир 400 mg веднъж дневно/ пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно за 7 дни	8,3	<u>Едновременното прилагане с продукти, съдържащи глекапревир или пибрентасвир, е противопоказано (вж. точка 4.3).</u>
Елбасвир 50 mg веднъж дневно/гразопревир 200 mg веднъж дневно, 13 дни	10 mg единична доза	1,95	<u>Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневна доза от 20 mg при едновременно прилагане на продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир</u>
Сок от грейпфрут, 240 mL Веднъж дневно *	40 mg, единична доза	1,37	Едновременният прием на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин не се препоръчва.
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg, единична доза	1,51	След започване или промяна на дозата на дилтиазем се препоръчва подходящо клинично мониториране на пациентите.
Еритромицин 500 mg 4 пъти дневно, 7 дни	10 mg, единична доза	1,33	Препоръчва се най-ниската максимална доза и клинично мониториране на пациентите.
Амлодипин 10 mg, единична доза	80 mg, единична доза	1,18	Няма специфични препоръки.
Циметидин 300 mg 4 пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 2 седмици	1,0	Няма специфични препоръки.
Колестипол 10 g 2 пъти дневно, 24 седмици	40 mg веднъж дневно за 8 седмици	0,74**	Няма специфични препоръки.
Антиацидна суспензия на магнезий	10 mg	0,66	Няма специфични препоръки.



и алуминиев хидроксид, 30 mL 4 пъти дневно, 17 дни	веднъж дневно за 15 дни		
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	0,59	Няма специфични препоръки.
Рифампин 600 mg веднъж дневно, 7 дни (едновременно приложение)	40 mg единична доза	1,12	Ако едновременното приложение не може да се избегне се препоръчва последователно съвместно приложение на аторвастатин и рифампин с клинично мониториране.
Рифампин 600 mg веднъж дневно, 5 дни (разделени дози)	40 mg единична доза	0,20	
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg единична доза	1,35	Препоръчва се по-ниска начална доза и мониториране на пациентите..
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40 mg единична доза	1,03	Препоръчва се по-ниска начална доза и мониториране на пациентите.
Боцепренавир 800 mg три пъти дневно, 7 дни	40 mg единична доза	2,3	При тези пациенти се препоръчва по-ниска начална доза и клинично проследяване. Дозата аторвастатин не трябва да превишава дневна доза от 20 mg при съвместно приложение на боцепренавир.

& Показва съотношението между леченията (едновременно прилагано лекарство и аторвастатин спрямо аторвастатин самостоятелно).

# Вж. Точка 4.4 и 4.5 за клинично значение.

\* Съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствените продукти, метаболизираани от CYP3A4. Прием на една чаша от 240 ml сок от грейпфрут също има за резултат понижаване AUC от 20.4% за активния ортохидрокси метаболит. Големи количества сок от грейпфрут (над 1.2 дневно за 5 дни) повишават AUC на аторвастатин 2.5 пъти и AUC на активните (аторвастатин и метаболити). \*\*Съотношение въз основа на еднократна проба, взета 8-16 часа след дозиране.

**Таблица 2: Ефекти на аторвастатин върху фармакокинетиката на едновременно приеманите лекарствени продукти**

Аторвастатин и схема на дозиране	Едновременно приеман лекарствен продукт		
	Лекарствен продукт/Доза (mg)	Съотношение в AUC <sup>&amp;</sup>	Клинична препоръка
80 mg веднъж дневно за 10 дни	Дигоксин 0.25 mg веднъж дневно, 20 дни	1,15	Пациентите, приемащи дигоксин, трябва да бъдат мониторираны.
40 mg веднъж дневно за 22 дни	Перорални контрацептиви веднъж дневно, 2 месеца - норетиндрон 1 mg	1,28	Няма препоръки
		1,19	



	- етинилестрадиол 35 µg		
80 mg веднъж дневно за 15 дни	* Феназон, 600 mg единична доза	1,03	Няма специфични препоръки.
10 mg еднократна доза	Типранавир 500 mg два пъти дневно/ритонавир 200 mg два пъти дневно за 7 дни	1,08	Няма специфични препоръки.
10 mg веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно за 14 дни	0,73	Няма специфични препоръки.
10 mg веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ ритонавир 100 mg два пъти дневно за 14 дни	0,99	Няма специфични препоръки.

& Представя съотношението на леченията (съвместно приемано лекарство заедно с аторвастатин спрямо самостоятелно приложен аторвастатин).

\* Едновременното приложение на многократни дози аторвастатин и феназон показват малък или незабележим ефект върху клирънса на феназон.

#### *Педиатрична популация*

Проучванията за взаимодействие лекарство - лекарство са проведени само при възрастни. Степента на взаимодействие при педиатричните пациенти не е известна. Горепосочените взаимодействия при възрастни и предупрежденията в Точка 4.4 трябва да се имат предвид при педиатричната популация.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### *Жени с детероден потенциал*

Жените с детероден потенциал трябва да използват подходящи методи за контрацепция (вж. точка 4.3).

##### Бременност

АМИКОР е противопоказан по време на бременност (вж. Точка 4.3). Безопасността при бременни жени не е установена. Не са проведени контролирани клинични проучвания на аторвастатин при бременни жени. Има 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 нивата на мелавонат (прекурсор на биосинтеза на холестерол) при плода. Атеросклерозата е хроничен процес, и обикновено, преустановяването на лекарствените продукти, понижаващи липидите, по време на бременността има слабо влияние върху дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия.

Поради тези причини, АМИКОР не трябва да се използва при бременни жени, жени, които се опитват да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с АМИКОР трябва да се преустанови докато трае бременността или докато не се установи липсата на бременност (вж. Точка 4.3).

##### Кърмене

Не е известно дали аторвастатин или неговите метаболити се екскретират в млякото. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са сходни с тези при млякото (вж. Точка 5.3). Заради възможността от сериозни нежелани реакции при жените,



които приемат АМИКОР не трябва да кърмят (вж. Точка 4.3). Аторвастатин е противопоказан при кърмене (вж. Точка 4.3).

#### Фертилитет

Проучванията на аторвастатин при животни не са показали ефект върху фертилитета при мъжките или женските индивиди (вж. Точка 5.3).

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

АМИКОР има пренебрежимо влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

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

В базата данни на плацебо контролираното клинично проучване на аторвастатин от 16 066 (8755 пациента на аторвастатин срещу 7311 на плацебо) пациенти, лекувани за среден период от 53 седмици, 5.2% от пациентите на аторвастатин се преустановили лечението заради нежелани реакции, в сравнение с 4.0% от пациентите в плацебо групата.

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания и обширния постмаркетингов опит следната таблица представя профила на нежелани реакции на АМИКОР.

Честотата на нежеланите реакции се определя спрямо следната класификация: много чести ( $\geq 1/10$ ); 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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

#### Инфекции и паразитози

Чести: назофарингит.

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: Тромбоцитопения.

#### Нарушения на имунната система

Чести: Алергични реакции.

Много редки: Анафилаксис.

#### 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, исгеузия, амнезия.

Редки: Периферна невропатия.

С неизвестна честота: Миастения гравис.

#### Очни нарушения

Нечести: Замъглено зрение.

Редки: Зрителни нарушения.

С неизвестна честота: Очна миастения.

#### Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: Тинитус.



Много редки: Загуба на слух.

Съдови нарушения

Редки: Васкулит.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Фаринголарингеална болка, епистаксис.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Запек, газове, диспепсия, гадене, диария.

Нечести: Повръщане, болки в 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, булезен дерматит, включително еритема мултиформе, Синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза. Лихеноидна лекарствена реакция.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: Миалгия, артралгия, болки в крайниците, мускулни спазми, оток на ставите, болки в гръба.

Нечести: Болки във врата, мускулна слабост.

Редки: Миопатия, миозит, рабдомиолиза, руптура на мускул, заболяване на сухожилията, понякога усложнено от скъсване.

Много редки: Синдром, наподобяващ лупус.

С неизвестна честота: имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ) (вижте точка 4.4).

Нарушения на репродуктивната система и гърдата

Много редки: Гинекомастия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: Неразположение, астения, болки в гърдите, периферен едем, умора, пирексия.

Изследвания

Чести: Анормални резултати от изследвания на чернодробната функция, повишена креатинин киназа в кръвта.

Нечести: Позитивен резултат за бели кръвни клетки в урината.

Както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори са докладвани случаи на повишени серумни трансaminaзи при пациенти, приемащи АМИКОР. Тези промени обикновено са леки, преходни и не изискват преустановяване на лечението. Клинично важни (> 3 пъти нормалните горни граници) повишения на серумните трансaminaзи е имало при 0.8% от пациентите на АМИКОР. Тези повишения са били дозозависими и обратими при всички пациенти.

Повишени серумни нива на креатинин киназа по-високи от 3 пъти нормалните горни граници е имало при 2.5% от пациентите на АМИКОР, което е сходно с другите HMG-CoA редуктазни инхибитори при клинични проучвания. Нива, превишаващи 10 пъти нормалните горни граници е имало при 0.4% от пациентите на АМИКОР (вж. Точка 4.4).

Педиатрична популация



Базата данни за клинична безопасност включва информация за безопасност за 249 педиатрични пациенти, получавали аторвастатин, сред които 7 пациенти на възраст < 6 години, 14 пациенти на възраст между 6 и 9 години и 228 пациенти на възраст между 10 и 17 години.

#### Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие.

#### Стомашно-чревни нарушения

Чести: Коремни болки.

#### Изследвания

Чести: Повишена аланин аминотрансфераза, повишена креатини фосфокиназа в кръвта.

Въз основа на наличните данни, честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при деца се очаква да са сходни с тези при възрастни. Към момента няма достатъчно данни по отношение на дългосрочната безопасност при педиатричната популация.

Ефекти на класа:

- Сексуална дисфункция;
- Депресия;
- Изключително редки случаи на интерстициално белодробно заболяване, особено при продължителна терапия (вж. Точка 4.4).
- Захарен диабет: Честотата зависи от наличието или липсата на рискови фактори (ниво на глюкозата на гладно  $\geq 5.6$  mmol/L, BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/ риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

#### **Изпълнителна агенция по лекарствата**

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

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

### **4.9 Предозиране**

Не е налично специфично лечение при предозиране на АМИКОР. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и при необходимост трябва да се приложат поддържащи мерки. Трябва да се проследява чернодробната функция и да се мониторира серумните нива на креатинин киназата. Поради свързването на аторвастатин с плазмените протеини, не се очаква хемодиализата да повлияе значимо клирънса на аторвастатин.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: липидно-модифициращи агенти, HMG-CoA редуктазни инхибитори, АТС код: C10AA05.

Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А в мевалонат, предшественик на стеролида холестерол и на холестерола.



Триглицеридите и чернодробният холестерол са включени в липопротеини с много ниска плътност и се освобождават в плазмата, за да достигнат периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се формират от липопротеини с много ниска плътност и се катаболизират основно чрез високо афинитетния LDL рецептор.

Аторвастатин понижава плазмения холестерол и серумните концентрации на липопротеин чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и впоследствие биосинтеза на холестерол в черния дроб и повишава броя на чернодробните LDL рецептори на повърхността на чернодробните клетки за по-голямо усвояване и катаболизъм на LDL.

Аторвастатин намалява производството на LDL и броя на LDL частиците. Аторвастатин дълбоко и значително повишава активността на LDL рецептора съчетано с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL частици.

Аторвастатин е ефективен при намаляването на LDL холестерола при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, популация, която обикновено не отговаря на понижаващи липидите лекарствени продукти.

Аторвастатин намалява концентрациите на общия холестерол (30-46%), LDL холестерола (41-61%), аполипопротеин В (34-50%) и триглицеридите (14-33%), продуцирайки различни повишения на HDL холестерола и аполипопротеин А1 при поучванията за отговор на дозите.

Тези резултати са приложими към пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилни форми на хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително и пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

Намаляването на общия холестерол, LDL холестерола и аполипопротеин В доказано намалява риска от кардио-васкуларни събития и смъртността поради кардио-васкуларни проблеми.

#### *Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия*

При многоцентрово 8-седмично открито палиативно проучване с възможна фаза на удължаване с различна продължителност са включени 335 пациенти, 89 от които са били с доказана хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. От тези 89 пациенти, средният процент на редукция на LDL холестерола е бил приблизително 20%. Аторвастатин е приеман в дози до 80 mg дневно.

#### *Атеросклероза*

При проучване на обратима атеросклероза с агресивно понижаване на липидите, ефектът на интензивно понижаване на липидите с аторвастатин 80 mg и стандартна степен на понижаване на липидите с правастатин 40 mg при коронарна атеросклероза е установен от интраваскуларен ултразвук, по време на ангиография, при пациенти с исхемична болест на сърцето.

При това рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, контролирано клинично проучване интраваскуларен ултразвук е извършен в началото и на 18-тия месец при 502 пациента. В аторвастатин групата (n = 253) не е наблюдавана прогресия на атеросклерозата.

Средният процент на промяна, от изходното ниво, в общия атеромен обем (първия критерий на проучването) е бил -0.4% (p=0.98) при аторвастатин групата и +2.7% (p=0.001) при правастатин групата (n=249). В сравнение с правастатин ефектите на аторвастатин са били статистически значими (p=0.02). Ефектът на интензивно понижаване на липидите на кардиоваскуларните крайни точки (напр., нужда от реваскуларизация, нефатален инфаркт на миокарда, коронарна смърт) не е изследван при това проучване.

В аторвастатин групата LDL холестеролът е намален до средни стойности за 2.04 mmol/L  $\pm$  0.8 (78.9 mg/dl  $\pm$  30) от изходното ниво в размер на 3.89 mmol/L  $\pm$  0.7 (150 mg/dl  $\pm$  28) и в правастатин групата, LDL холестеролът е намален до средно 2.85 mmol/L  $\pm$  0.5 (110 mg/dl  $\pm$  26) от изходното ниво 3.89 mmol/L  $\pm$  0.7 (150 mg/dl  $\pm$  26) (p<0.0001). Аторвастатин значително понижава средния Общ холестерол с 34.1% (правастатин 28.4%) (p<0.0001).



средните нива на триглицеридите с 20% (правастатин: -6.8%,  $p < 0.0009$ ), и средните нива на аролипопротеин В с 39.1% (правастатин: -22.0%,  $p < 0.0001$ ). Аторвастатин повишава средния HDL холестерол с 2.9% (правастатин: +5.6%,  $p = NS$ ). Наблюдавана е и 36.4% средна редукция на с-реактивния протеин (CRP) в аторвастатин групата, в сравнение с 5.2% редукция в правастатин групата.

Резултатите от проучването са получени с дози от 80 mg аторвастатин. Поради тази причина те не могат да бъдат приложени към по-ниски дози.

Профилите на безопасност и толерантност на двете лекувани групи са съпоставими. Ефектът на интензивно понижаване на липидите с аторвастатин върху сериозните кардио-васкуларни крайни точки не са изследвани при това проучване. Поради това клиничното значение на тези прогнозни резултати във връзка с първичната и вторичната превенция на кардио-васкуларните събития не е известно.

#### *Остър коронарен синдром*

В проучването MIRACL аторвастатин 80 mg е оценен при 3 086 пациенти (аторвастатин  $n = 1,538$ ; плацебо  $n = 1,548$ ) с остър коронарен синдром (инфаркт на миокарда без Q-вълни и нестабилна стенокардия). Лечението е започнато по време на остра фаза след прием в болница и е продължило за период от 16 седмици. Лечението с аторвастатин 80 mg дневно е удължило времето до появата на комбинирана първична крайна точка, дефинирана като смърт по каквато и да е причина, нефатален инфаркт на миокарда, реанимиран сърдечен арест или ангина пекторис със симптоми на миокардна исхемия, изискваща хоспитализация, като е индикирало намаляване на риска с 16% ( $p = 0.048$ ). Това се дължи главно на 26% намаление на повторната хоспитализация при ангина пекторис със симптоми на миокардна исхемия ( $p = 0.018$ ). Останалите вторични крайни точки нямат статистическа значимост сами по себе си (Общо: Плацебо: 22.2%, Аторвастатин: 22.4%).

Профилът на безопасност на аторвастатин при проучването MIRACL е в съответствие с описаното в Точка 4.8.

#### *Превенция на кардиоваскуларни заболявания*

Ефектът на аторвастатин върху фатална и нефатална исхемична болест на сърцето е установен в рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано проучване - Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Пациентите са били с хипертония, на възраст 40-79 години, без предходен инфаркт на миокарда или лечение на стенокардия и нива на Общ холестерол  $\leq 6.5$  mmol/l (251 mg/dl). Всички пациенти са имали поне 3 от предварително установените рискови кардиоваскуларни фактори: мъжки пол, възраст  $\geq 55$  години, пушене, диабет, анамнеза за исхемична болест на сърцето при роднини от първа линия, Общ холестерол:HDL холестерол  $> 6$ , периферна съдова болест, левокамерна хипертрофия, предходни мозъчно-съдови събития, специфични ЕКГ аномалии, протеинурия/албуминурия. Не всички включени пациенти са оценени като рискови за първични кардиоваскуларни събития.

Пациентите са били на антихипертензивна терапия (или амлодипин, или атенол базирани агенти) и или аторвастатин 10 mg дневно ( $n = 5168$ ), или плацебо ( $n = 5137$ ).





Абсолютният и относителният понижаващ риска ефект на аторвастатин е както следва:

Събития	Относителен понижаващ риска ефект (%)	Брой на събитията (Аторвастатин vs Плацебо)	Абсолютен понижаващ риска ефект <sup>1</sup> (%)	р-стойност
Фатална исхемична болест на сърцето и нефатален инфаркт на миокарда	36%	100 vs 154	1.1%	0.0005
Общо кардиоваскуларни събития и процедури за реваascularизация	20%	389 vs. 483	1.9%	0.0008
Общ брой коронарни събития	29%	178 vs. 247	1.4%	0.0006

<sup>1</sup> Въз основа на разликата в събитията, станали в продължение на средно проследяване от 3.3 години.

Общата и кардиоваскуларната смъртност не са били съществено намалени (185 vs. 212 събития,  $p=0.17$  и 74 vs. 82 събития,  $p=0.51$ ). В подгруповия анализ по пол (81% мъже, 19% жени) благоприятен ефект на аторвастатин се наблюдава при мъже, но не може да бъде установен при жени, вероятно поради по-ниската честота на събитията в подгрупата на жените. Общата и кардиоваскуларната смъртност са били числено по-високи при пациентите жени (38 vs. 30 и 17 vs. 12), но това не е статистически значимо. Наблюдавано е сериозно взаимодействие на терапията с първоначалната антихипертензивна терапия. Първата крайна точка (фатална исхемична болест на сърцето и нефатален инфаркт на миокарда) е значително намалена 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 фатални и нефатални кардиоваскуларни заболявания е оценен също и в рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо контролирано проучване - Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) при пациенти с диабет тип 2, на възраст 40-75 години, с анамнеза за кардиоваскуларно заболяване и LDL холестерол  $\leq 4.14$  mmol/l (160 mg/dl) и триглицериди  $\leq 6.78$  mmol/l (600 mg/dl). Всеки от пациентите е имал поне един от следните рискови фактори: хипертония, пушене, ретинопатия, микроалбуминурия или макроалбуминурия.

Пациентите са били лекувани или с 10 mg аторвастатин дневно ( $n=1428$ ), или с плацебо ( $n=1410$ ) за средно проследяване от 3.9 години.

Абсолютният и относителният понижаващ риска ефект на аторвастатин е както следва:



Събития	Относителен понижаващ риска ефект (%)	Брой на събитията (Аторвастатин vs Плацебо)	Абсолютен понижаващ риска ефект <sup>1</sup> (%)	р-стойност
Сериозни кардиоваскуларни събития (фатален и нефатален остър инфаркт на миокарда, тих инфаркт на миокарда, остра смъртоносна исхемична болест на сърцето, нестабилна стенокардия, байпас на коронарна артерия, перкутанна коронарна ангиопластика, реваascularизация, удар).	37%	83 vs 127	3.2%	0.0010
Инфаркт на миокарда (фатален и нефатален, остър инфаркт на миокарда, тих инфаркт на миокарда)	42%	38 vs. 64	1.9%	0.0070
Инсулт (фатален и нефатален)	48%	21 vs. 39	1.3%	0.0163

<sup>1</sup> Въз основа на разликата в събитията, станали в продължение на средно проследяване от 3.9 години.

Няма доказателства за разлика в ефекта от лечението по пол, възраст или основно ниво на LDL холестерола на пациентите.

Положителна тенденция се наблюдава по отношение на смъртността (82 смъртни случаи в плацебо групата vs. 61 смъртни случаи в аторвастатин групата,  $p=0.0592$ ).

#### *Повторен инсулт*

В проучването "stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)", е оценен ефектът на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо при инсулт при 4731 пациента, които са прекарвали инсулт или преходна исхемична атака през предходните 6 месеца и без анамнеза за исхемична болест на сърцето. Пациентите са били 60% мъже, на възраст 21 – 92 години (средна възраст 63 години) със средни изходни нива на LDL холестерола 133 mg/dL (3.4 mmol/L). Средният LDL холестерол е бил 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 било 4.9 години.

Аторвастатин 80 mg е намалил риска от първична крайна точка на фатален или нефатален инсулт с 15% (HR 0.85; 95% CI, 0.72-1.00;  $p=0.05$  от 0.84; 95% CI, 0.71-0.99;  $p=0.03$  след корекция на някои начални фактори) в сравнение с плацебо. Смъртността по каквато и да е причина е била 9.1% (216/2365) за аторвастатин срещу 8.9% (211/2366) за плацебо.

В специален постанализ аторвастатин 80 mg е понижил риска от исхемичен инсулт (218/2365, 9.2% vs. 274/2366, 11.6%,  $p=0.01$ ) и е повишил случаите на хеморагичен инсулт (55/2365, 2.3% vs. 33/2366, 1.4%,  $p=0.02$ ) в сравнение с плацебо.

Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациенти, получавали хеморагичен инсулт (7/45 за аторвастатин срещу 2/48 за плацебо; HR 4.06; 95% CI, 0.84-19.57), но рискът от исхемичен инсулт е бил сходен за двете групи (3/45 за аторвастатин vs. 3/48 за плацебо; HR 1.64; 95% CI, 0.27-9.82).



Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациенти, които са се присъединили към проучването с предходен лакунарен инфаркт (20/708 за аторвастатин срещу 4/701 за плацебо; HR 4.99; 95% CI, 1.17-14.61), но рискът от исхемичен инсулт също е намален при тези пациенти (79/708 за аторвастатин срещу 102/701 за плацебо; HR 0.76; 95% CI; 0.57-1.02). Възможно е нетният риск от инсулт да се повиши при пациенти с предходен лакунарен инфаркт, които приемат аторвастатин 80 mg дневно.

Смъртността по каквато и да е причина е била 15.6% (7/45) за аторвастатин срещу 10.4% (5/48) в подгрупата пациенти с предходен хеморагичен инсулт. Смъртността по каквато и да е причина е била 10.9% (77/708) за аторвастатин срещу 9.1% (64/701) за плацебо в подгрупата пациенти с предходен лакунарен инфаркт.

### ***Педиатрична популация***

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

8-седмично, отворено проучване за оценка на фармакокинетиката, фармакодинамиката и безопасността и толерантността на аторвастатин е проведено при деца и подрастващи с генетично потвърдена хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходни нива на LDL холестерола  $\geq 4$  mmol/L. В проучването са включени общо 39 деца и подрастващи, на възраст между 6 и 17 години. КоHORTA А е включвала 15 деца, на възраст между 6 и 12 години и на Танер етап 1. КоHORTA Б е включвала 24 деца, на възраст между 10 и 17 години и Танер етап  $\geq 2$ .

Началната доза аторвастатин е била 5 mg дневно дъвчаща таблетка при КоHORTA А и 10 mg дневно таблетка форма при КоHORTA Б. Разрешено е аторвастатин дозата да бъде удвоена ако субектът не е достигнал стойности на LDL холестерола от  $< 3.35$  mmol/L през Седмица 4 и ако аторвастатин е добре толериран.

Средните нива на LDL холестерола, Общия холестерол, VLDL холестерола и Аполипопротеини Б са понижени до Седмица 2 при всички субекти.

При всички субекти, при които дозата е била удвоена, са наблюдавани допълнителни понижения по-рано от втора седмица, при първата оценка, след повишаване на дозата. Средните процентни понижения в липидните параметри са сходни за двете коHORTи, независимо от това дали субектите са продължили лечението с началната доза или началната доза е била удвоена. През Седмица 8, средно, процентната промяна от изходните нива на LDL холестерола и Общия холестерол са били приблизително 40% и 30% съответно, в обхвата на експозициите.

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

В двойносляпо, плацебо контролирано проучване, последвано от отворена фаза, 187 момчета и момичета след първа менструация (средна възраст 14.1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия или тежка хиперхолестеролемия са били рандомизирани на аторвастатин (n=140) или плацебо (n=47) за 26 седмици и след това всички са получавали аторвастатин в рамките на 26 седмици. Дозата аторвастатин (веднъж дневно) е била 10 mg за първите 4 седмици и след това е била титрирана до 20 mg ако LDL холестеролът е бил  $> 3.36$  mmol/L. Аторвастатин значително е понижил плазмените нива на Общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите и аполипопротеин Б през 26 седмица от двойносляпата фаза. Средните достигнати стойности на LDL холестерола са били 3.38 mmol/l (диапазон: 1.81-6.26 mmol/l) в аторвастатин групата в сравнение с 5.91 mmol/l (диапазон: 3.93-9.96 mmol/l) в плацебо групата по време на 26 седмица от двойносляпата фаза.

Допълнително педиатрично проучване на аторвастатин срещу коlestеролни пациенти с хиперхолестеролемия на възраст 10-18 години е демонстрирало, че аторвастатин (10-20 mg) е довел



до значимо понижение на LDL холестерола през 26 седмица ( $p < 0.05$ ) в сравнение с колестипол (N=31).

Палиативно проучване при пациенти с тежка хиперхолестеролемия (включително хомозиготна хиперхолестеролемия) включва 46 педиатрични пациенти, лекувани с аторвастатин, титриран съобразно отговора (някои субекти са получавали 80 mg аторвастатин дневно). Проучването е продължило 3 години: LDL холестеролът е понижен с 36%.

Дългосрочната ефикасност на терапията с аторвастатин в детството с цел намаляването на заболяемостта и смъртността в зряла възраст не е установена.

Европейската Агенция по Лекарствата се отказва от задължението за представи резултати от проучвания на аторвастати при деца на възраст между 0 и 6 години при лечение на хетерозиготна хиперхолестеролемия и при деца на възраст от 0 до 18 при лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, комбинирана (смесена) хиперхолестеролемия, първична хиперхолестеролемия и превенция на кардо-васкуларни събития (вж. Точка 4.2 за информация за употребата при педиатрични пациенти).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Аторвастатин се абсорбира бързо след перорален прием; максималните плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) се достигат след 1-2 часа. Степента на усвояване се увеличава пропорционално с увеличаване на дозата на аторвастатин. След перорален прием аторвастатин филмирани таблетки са 95-99% бионалични в сравнение с перорален разтвор.

Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12%, а системната наличност на ХМГ-КоА редуктазните инхибитори е приблизително 30%. Ниската системна наличност се дължи на пресистемен клирънс в стомашно-чревната лигавица и/ или първо преминаване на чернодробния метаболизъм.

### Разпределение

Средният обем на разпространение на аторвастатин е приблизително 381 L. Аторвастатин е  $\geq 98\%$  свързан с плазмените протеини.

### Биотрансформация

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани деривати и различни бета-оксидазни продукти. Освен по други начини, тези съединения се метаболизират чрез глюкорониране. *In vitro* инхибирането на ХМГ-КоА редуктазата от орто- и парахидроксилираните метаболити е еквивалентно на това на аторвастатин. Приблизително 70% на циркулаторната инхибиторна активност на ХМГ-КоА редуктазата се дължи на активните метаболити.

### Елиминиране

Аторвастатин се елиминира основно в жлъчката след чернодробен и/ или екстрахепатален метаболизъм. Въпреки това, аторвастатин няма индикации да има значителна ентерохепатална рециркулация. Средният елиминационен плазмен полуживот на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Средният полуживот на инхибиторната активност на ХМГ-КоА редуктазата е приблизително 20 до 30 часа заради приноса 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 мултирезистентните транспортери на протеина, свързан с множествена лекарствена резистентност 1 (MDR1), и на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин.

### Специални популации



#### *Пациенти в старческа възраст:*

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите метаболити са по-високи при клинично здрави субекти в старческа възраст, отколкото при по-млади, но липидните ефекти са сходни с тези, наблюдавани при по-младите популации;

#### *Педиатрична популация:*

При отворено, 8-седмично проучване, при Танер етап 1 (N=15) и Танер етап  $\geq 2$  (N=24) педиатрични пациенти (на възраст 6 – 17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и начални нива на LDL холестерола  $\geq 4$  mmol/L са лекувани с 5 или 10 mg дъвчаци или 10 или 20 mg филмирани таблетки аторвастатин веднъж дневно, респективно. Телесното тегло е било единствената значима ковариация в популационния фармакокинетичен модел на аторвастатин. Очевидният перорален клирънс на аторвастатин при педиатрични субекти е сходен с този при възрастни, когато са подредени пропорционално по телесно тегло. Съществени понижения на LDL холестерола и Общия холестерол са наблюдавани над диапазона на експозиция на аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

#### *Пол:*

Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити при жени се различават от тези при мъже (Жени: приблизително 20% по-високи за  $C_{max}$  приблизително 10% пониски за AUC). Тези разлики не са били от клинично значение, имат за резултат клинично незначителни разлики в липидните ефекти сред мъжете и жените;

#### *Бъбречна недостатъчност:*

Бъбречните заболявания не повлияват плазмената концентрация или липидните ефекти на аторвастатин и неговите активни метаболити;

#### *Чернодробна недостатъчност:*

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити се повишава чувствително ( $C_{max}$  приблизително 16 пъти и AUC крива 11 пъти) при пациенти с хронично чернодробно заболяване поради алкохол (Childs-Pugh B).

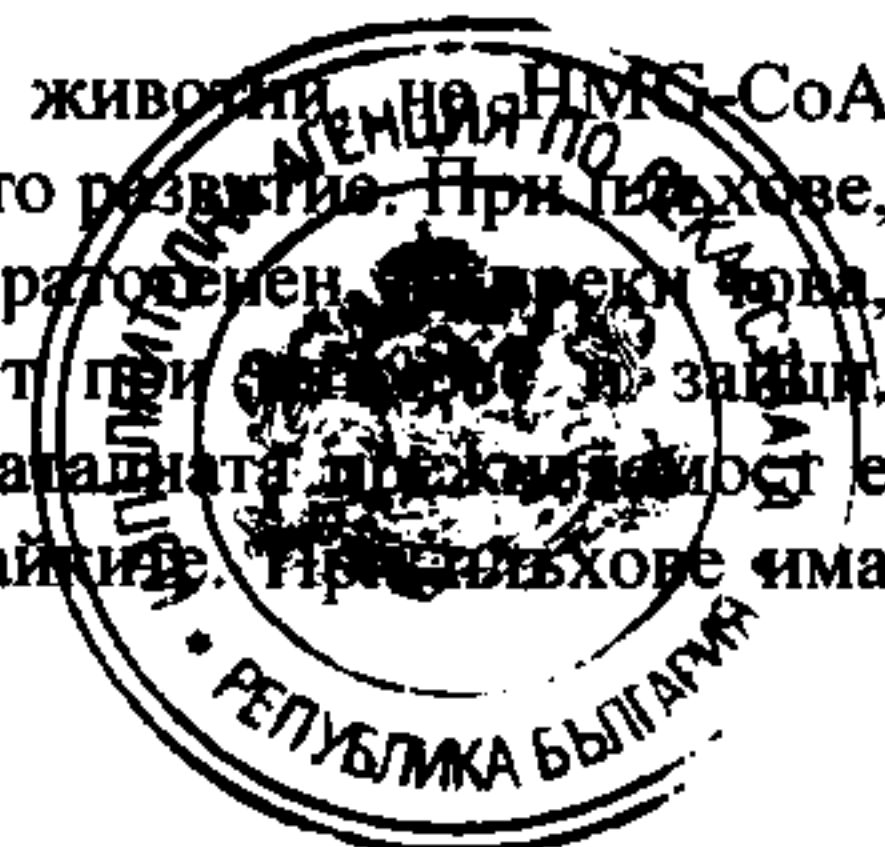
#### *SLCO1B1 полиморфизъм:*

Чернодробното поглъщане на всички HMG-CoA редуктазни инхибитори, включително аторвастатин, включва OATP1B1 транспортера. При пациенти SLCO1B1 полиморфизъм съществува риск от повишена експозиция на аторвастатин, която може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. Точка 4.4). Полиморфизмът в генно кодирания OATP1B1 (SLCO1B1 с.521CC) се асоциира с 2.4 пъти по-висока експозиция на аторвастатин (AUC) отколкото при индивиди без този генотипен вариант (с.521TT). Генетично увреденото чернодробно поглъщане на аторвастатин е възможно също и при тези пациенти. Не са известни възможни последствия за ефикасността.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Аторвастатин е показал негативност за мутагенен и кластогенен потенция при общо 4 *in vitro* проучвания и 1 *in vivo* тест. Не е установено аторвастатин да бъде карциноген при плъхове, но високи дози при мишки (резултираци в 6-11 пъти AUC<sub>0-24h</sub> достигната при хора при максимални препоръчителни дози) са показали хепатоцелуларни аденоми при мъжките и хепатоцелуларни карциноми при женските индивиди.

Съществуват доказателства от експерименталните проучвания при животни, че HMG-CoA редуктазните инхибитори може да засегнат ембрионалното и феталното развитие. При плъхове, зайци и кучета аторвастатин няма ефект върху фертилитета и не е тератогенен, въпреки това, при токсични за майката дози, е наблюдавана фетална токсичност при зайци. Развитието на поколението при плъховете е било забавено и пост-наталната плодовитост е била намалена при експозиция на високи дози аторвастатин при майките. При плъхове има



данни за плацентарно преминаване. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин са сходни с тези при млякото. Не е известно дали аторвастатин или неговите активни метаболити се екскретира в кърмата при хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Сърцевина на таблетката:*

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

*Покритие на таблетката:*

Хипромелоза бсР  
Титанов диоксид Е171  
Макрогол 6000  
Талк

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистерни опаковки от алуминий/ алуминий.

Контейнери (HDPE), затворени с модулна капачка (LDPE) с пръстен и сушител (силика гел).

*Видове опаковки:*

Блистери:

АМИКОР 10 mg филмирани таблетки: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 200 (10x20), 500 таблетки.

АМИКОР 20 mg филмирани таблетки: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 200 (10x20), 500 таблетки.

АМИКОР 40 mg филмирани таблетки: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 200 (10x20), 500 таблетки.

Контейнери:

АМИКОР 10 mg филмирани таблетки: 10, 20, 30, 50, 100, 200 таблетки.

АМИКОР 20 mg филмирани таблетки: 10, 20, 30, 50, 100, 200 таблетки.

АМИКОР 40 mg филмирани таблетки: 10, 20, 30, 50, 100, 200 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos str., 3011 Limassol, Кипър

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

АМИКОР 10 mg:  
Per. №: 20110217

АМИКОР 20 mg:  
Per. №: 20110218

АМИКОР 40 mg:  
Per. №: 20110219

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 01 април 2011 г.  
Дата на последно подновяване: 20 август 2012 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

09/2024

