

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20100764/65
Разрешение №	67640-124-01-2025
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аторджен 10 mg филмирани таблетки
Аторджен 20 mg филмирани таблетки

Atorgen 10 mg film-coated tablets
Atorgen 20 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Аторджен 10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg аторвастатин (atorvastatin), като аторвастатин калций трихидрат (atorvastatin calcium trihydrate).

Аторджен 20 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg аторвастатин (atorvastatin), като аторвастатин калций трихидрат (atorvastatin calcium trihydrate).

Помощно вещество с известно действие:

Аторджен 10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 8,75 mg лактоза (lactose).

Аторджен 20 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 17,5 mg лактоза (lactose).

За пълният списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Аторджен 10 mg филмирани таблетки: бяла до почти бяла, кръгла (диаметър 5 mm), двойно изпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно изображение „10“ от едната страна.

Аторджен 20 mg филмирани таблетки: бяла до почти бяла, кръгла (диаметър 7,1 mm), двойно изпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно изображение „20“ от едната страна и делителна черта от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

Аторджен е показан като допълнение към диетата за намаляване на повишените стойности на общ холестерол (общ X), LDL-холестерол (LDL-X), аполипопротеин В и триглицериди при възрастни пациенти, юноши и деца на възраст 10 или повече години с първична хиперхолестеролемия, включително фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготен вариант) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (отговаряща на тип IIa и IIb от класификацията на *Fredrickson*), когато ефектът от диетата и другите нефармакологични средства са недостатъчни.

Аторджен е показан също и за понижаване на общия X и LDL-X при възрастни пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, като допълнение към друго лечение за



понижаване на липидите (например афереза на LDL) или в случаите, когато това лечение е недостатъчно.

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Преди приложение на аторвастатин пациентът трябва да бъде поставен на стандартна, понижаваща холестерола диета и трябва да продължи да спазва тази диета по време на лечението с Аторджен.

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

Обичайната начална доза е 10 mg веднъж дневно. Корекция на дозата трябва да 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 от Аторджен 10 mg веднъж дневно. Терапевтичен ефект се получава до две седмици, а максимален терапевтичен ефект се постига обикновено за 4 седмици. Ефектът се запазва по време на хроничното лечение.

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Лечението трябва да започне с Аторджен 10 mg дневно. Дозите трябва да 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 комбиниран със секвестрант на жлъчните киселини.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Има само ограничени данни (вж. точка 5.1).

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

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

При клинични изпитвания за първична профилактика дозата е била 10 mg дневно. Може да са необходими по-високи дози, за да се поддържат стойности на (LDL-) холестерол според съвременните ръководства.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

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

Употребата на аторвастатин не се препоръчва при пациенти, приемащи едновременно с циклоспорин (вж. точка 4.4 и 4.5).

Пациенти с увреждане на бъбреците

Промяна в дозата не се налага (вж. точка 4.4).



Пациенти с увреждане на черния дроб

Аторджен трябва да се използва с внимание при пациенти с увреждане на черния дроб (вж. точки 4.4 и 5.2). Аторджен е противопоказан при пациенти с активно заболяване на черния дроб (вж. точка 4.3).

Пациенти в старческа възраст

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

Педиатрична популация

Хиперхолестеролемия

Използването в педиатрията трябва да се извършва само от лекар с опит в лечението на хиперхолестеролемия при деца и пациентите трябва да бъдат изследвани периодично, за да се оцени ефектът от лечението.

При пациенти с Хетерозиготна Фамилна Хиперхолестеролемия на възраст 10 и повече години препоръчаната начална доза аторвастатин е 10 mg дневно (вж. точка 5.1). Дозата може да се повиши до 80 mg дневно, в зависимост от отговора и поносимостта. Дозите трябва да се индивидуализират според препоръчаната цел на лечението. Промяна на дозата трябва да се прави на интервал от 4 седмици или повече. Титрирането на дозата до 80 mg дневно се подкрепя с данни от проучвания при възрастни и с ограничени клинични данни от проучвания при деца с Хетерозиготна Фамилна Хиперхолестеролемия (вж. точки 4.8 и 5.1).

Има ограничени данни за безопасност и ефикасност при деца с Хетерозиготна Фамилна Хиперхолестеролемия на възраст 6-10 години, като данните са от отворени проучвания. Аторвастатин не е показан за лечение на пациенти на възраст под 10 години. Наличните съвременни данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се направят препоръки относно дозировката.

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

Начин на приложение

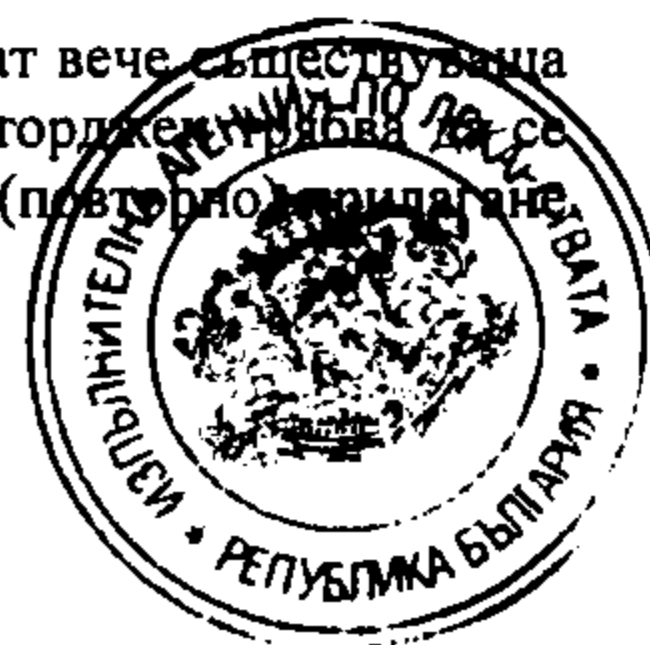
Аторджен е за перорално приложение. Всяка дневна доза аторвастатин се приема еднократно и може да се приема по всяко време на деня, с или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с активно заболяване на черния дроб или при неизяснено персистиращо повишение на серумните трансаминази, надхвърлящо 3 пъти горната граница на нормата;
- По време на бременност, по време на кърмене и при жени в детеродна възраст, които не прилагат подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6).
- Пациенти, лекувани с антивирусните средства за лечение на хепатит С глекапревир/пибрентасвир

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

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



Ефекти върху черния дроб

Трябва да се направят функционални изследвания на черния дроб преди започване на лечението и периодично след това. При пациенти, при които се появяват белези и симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб, трябва да се направят тези функционални чернодробни тестове. Пациенти, при които се повишат стойностите на трансaminaзите, трябва да бъдат наблюдавани до изчезване на нарушението(а). Ако повишението на трансaminaзите повече от 3 пъти горната граница на нормата (ГГН) персистира, се препоръчва намаляване на дозата или преустановяване на приемането на Аторджен (вж. точка 4.8).

Аторджен трябва да се прилага предпазливо при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат анамнеза за заболяване на черния дроб.

Предпазване от инсулт чрез агресивно намаляване на стойностите на холестерол (SPARCL)

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

Ефекти върху скелетната мускулатура

Аторвастатин, както и другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, може в редки случаи да засегне скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които може да прогресират до рабдомиолиза, потенциално животозастрашаващо състояние, което се характеризира със значително повишение на стойностите на креатин киназата (КК) (> 10 пъти над ГГН), миоглобинемия и миоглобинурия, което може да доведе до бъбречна недостатъчност.

Има много редки съобщения за имунно медирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време или след лечение с някои статини. ИМНМ клинично се проявява с персистираща проксимална мускулна слабост и повишени стойности на креатин киназата в серума, които продължават, въпреки прекратяването на лечението със статини, положителни анти-HMG-CoA редуктазни антитела и подобрение с имunosупресивни средства.

Преди лечението

Аторвастатин трябва да се предписва внимателно при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Стойностите на КК трябва да се определят преди започване на лечение със статин в следните случаи:

- Бъбречно увреждане;
- Хипотиреоидизъм;
- Индивидуална или семейна анамнеза за наследствени заболявания на мускулите;
- Анамнеза за мускулна токсичност от статин или фибрат;
- Анамнеза за заболяване на черния дроб и/или употреба на значителни количества алкохол;
- При пациентите в старческа възраст (> 70 г.) трябва да се има предвид необходимостта от това изследване в зависимост от наличието на други фактори, предразполагащи към рабдомиолиза;
- Случаи, при които може да се появи повишаване на концентрациите в плазмата, такава като взаимодействия (вж. точка 4.4) и специални популации, включително и генетични субпопулации (вж. точка 5.2).



В такива случаи трябва да се прецени риска от лечението спрямо възможните ползи и се препоръчва клинично мониториране. Не трябва да се започва лечение, ако изходните стойности на КК са значително повишени (> 5 пъти над ГН).

Измерване на креатин киназа (КК)

Креатин киназата (КК) 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 стойности на КК са значително повишени (> 5 пъти над ГН), те трябва да се изследват повторно в рамките на 5 до 7 дни, за да се потвърдят резултатите.

По време на лечението

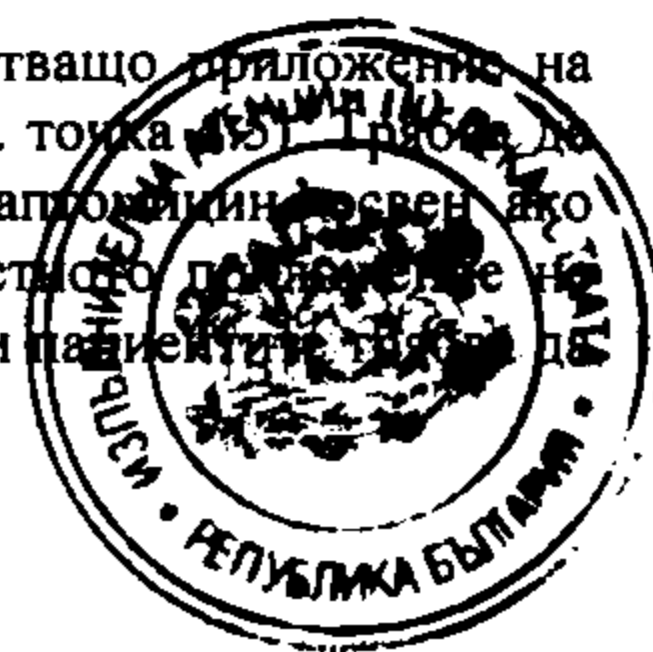
- Пациентите трябва да бъдат предупредени незабавно да съобщават за поява на болки, схващане или слабост на мускулите, особено в случаите, когато това е придружено с неразположение или треска.
- Трябва да се определят стойностите на КК, ако се появят такива симптоми по време на лечение с аторвастатин. Лечението трябва да се прекрати, ако се установи, че тези стойности са значително повишени (> 5 пъти над ГН).
- Трябва да се обмисли прекратяване на лечението, ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват ежедневен дискомфорт, дори и в случаите, когато стойностите на КК са повишени до ≤ 5 пъти над нормата.
- Ако симптомите отзвучават и стойностите на КК 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 се установят клинично значимо повишени стойности на КК (>10 пъти над ГН) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременно приложение на аторвастатин с различни лекарствени продукти, които може да повишат концентрацията на аторвастатин в плазмата, като мощни инхибитори на СYP3A4 или транспортни протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, вориконазол, итраконазол, кетоконазол, посаконазол, летермовир и HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и др.). Рискът от миопатия може също да бъде повишен при едновременното приложение с гемфиброзил, други деривати на фибринова киселина, антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (босепревир, телапревир, елбасвир/гразопревир, ледипасвир/софосбувир), еритромицин, ниацин или езетимиб. Ако е възможно, вместо тези лекарствени продукти трябва да се обмислят алтернативни терапии (не-взаимодействащи схеми на лечение).

В случаи, когато е необходимо едновременното приложение на тези продукти с аторвастатин, ползата и рискът от съпътстващото лечение трябва да бъдат обмислени внимателно. Когато пациентите получават лекарствени продукти, повишаващи концентрация на аторвастатин в плазмата, се препоръчва по-ниска начална доза на аторвастатин. В допълнение в случаите с мощни инхибитори на СYP3A4 трябва да се обмисли по-ниска начална доза на аторвастатин и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациентите (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 Аторджен при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от съпътстващото приложение не превишават риска. Ако съвместното приложение 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.

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

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

При изключителни обстоятелства, при които е необходимо продължително системно приложение на фузидинова киселина, например, за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременното приложение на аторвастатин и фузидинова киселина трябва да се оцени индивидуално за всеки отделен случай и под строго медицинско наблюдение.

Интерстиционално заболяване на белия дроб

В изключителни случаи при някои статини е съобщено за интерстиционално заболяване на белия дроб, особено при лечение продължително време (вж. точка 4.8). Симптомите може да включват диспнея, непродуктивна кашлица, и влошаване на общия здравен статус (умора, загуба на тегло и треска). В случай на съмнение, че при пациента се развива интерстиционално заболяване на белия дроб, лечението със статин трябва да се прекрати.

Захарен диабет

Има доказателства, които подсказват, че статините като клас повишават стойностите на глюкозата в кръвта и при някои пациенти с висок риск за развитие на диабет, може да доведе до развитие на хипергликемия, при което състояние е подходящо прилагането на лечение на диабет. Въпреки това, този риск, се компенсират от намаляване на съдовия риск при употреба на статини и поради това, това не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статин. Пациентите с риск (стойности на глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, ИТМ > 30 kg/m², повишени стойности на триглицеридите, хипертония), трябва да се проследяват както клинично, така и биохимично, съгласно националните препоръки.

Педиатрична популация

Не е наблюдаван значителен ефект върху растежа и половото съзряване при 3-годишно проучване базирано на оценка на общото съзряване и развитие, оценка на степента по Tanner и измерване на височината и теглото (вж. точка 4.8).

Помощни вещества

Аторджен съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, пълна лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект от едновременното приложение на лекарствени продукти върху аторвастатин



Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на чернодробните транспортери и на полипептидите, транспортиращи органични аниони 1B1 (Organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Установено е също така, че аторвастатин е субстрат на ефлуксните транспортери на P-гликопротеин (P-gp) и на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast cancer resistance protein, BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин (вж. точка 5.2). Едновременното приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или на транспортни протеини може да причини повишаване на концентрациите на аторвастатин в плазмата и да повиши риска от миопатия. Рискът може също да се повиши при едновременно приложение на аторвастатин с лекарствени продукти, които може да причинят миопатия, като деривати на фибриновата киселина и езетимиб (вж. точка 4.4).

Инхибитори на CYP3A4

Установено е, че мощни инхибитори на CYP3A4 причиняват значително повишаване на концентрацията на аторвастатин (вж. Таблица 1 и специфичната информацията по-долу). Едновременното приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делабирдин, стирипентол, вориконазол, итраконазол, кетоназол, посаконазол, някои антивирусни средства за лечение на хепатит С (напр. елбасвир/гразопревир) и HIV-протеазни инхибитори, включително, ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, др.) по възможност трябва да се избягва. В случаи, когато едновременното приложение на тези продукти с аторвастатин не може да се избегне трябва да се обмисли по-ниска начална доза на аторвастатин и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациентите (вж. Таблица 1).

Умерени инхибитори на CYP3A4 (напр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) може да повишат концентрациите на аторвастатин в плазмата (вж. Таблица 1). Наблюдавано е увеличение на риска от миопатия при приложението на еритромицин в комбинация със статини. Не са провеждани проучвания за взаимодействие, оценяващи ефектите на амиодарон или верапамил върху аторвастатин. Известно е че, както амиодарон, така и верапамил инхибират CYP3A4 активността и едновременното приложение с аторвастатин може да доведе до повишаване експозицията на аторвастатин. Поради това при едновременно приложение с умерени инхибитори на CYP3A4 трябва да се обмисли по-ниска начална доза на аторвастатин и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациентите. Препоръчва се подходящо клинично наблюдение след започване на лечението с инхибитора или промяна на дозата му.

Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A4 (напр. ефавиренц, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до променливо намаляване на концентрациите на аторвастатин в плазмата. Поради двойния механизъм на взаимодействие на рифампин (индукция на цитохром P450 3A и инхибиране на транспортера на чернодробното захващане OATP1B1) се препоръчва едновременно приложение на аторвастатин с рифампин, тъй като по-късното приложение на аторвастатин след прием на рифампин се свързва със значимо намаление на концентрациите на аторвастатин в плазмата. Ефектът на рифампин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите обаче е неизвестен и ако едновременното приложение не може да се избегне, ефикасността при пациентите трябва внимателно да се проследява.

Инхибитори на транспортерите

Инхибитори на транспортните протеини може да повишат системните концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). Циклоспорин и леветервомир са инхибитори на транспортерите, включени в елиминирането на аторвастатин, напр. OATP1B1/1B3, P-gp и BCRP, което води до повишена системна наличност на аторвастатин. Ефектът от инхибиране на транспортерите на чернодробното захващане върху концентрацията на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестен.



Ако едновременното приложение не може да се избегне, препоръчва се намаляване на дозата и клинично проследяване на ефикасността (вж. Таблица 1).

Употребата на аторвастатин не се препоръчва при пациенти, приемащи летиермовир едновременно с циклоспорин (вж. точка 4.4).

Гимфиброзил/Фибрати

Самостоятелната употреба на фибрати се свързва понякога със засягане на мускулите, включително рабдомиолиза. Затова рискът от тези прояви може да се повиши при едновременното приложение на деривати на фибриновата киселина и аторвастатин. Ако едновременното приложение не може да се избегне, трябва да се използва най-ниска доза на аторвастатин за постигане на терапевтичният ефект и пациентите трябва подходящо да бъдат наблюдават (вж. точка 4.4).

Езетимиб

Самостоятелното приложение на езетимиб се свързва с реакции засягащи мускулите, включително рабдомиолиза. Затова рискът от тези реакции може да се повиши при едновременното приложение на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се подходящо клинично мониториране на тези пациенти.

Колестипол

Концентрациите на аторвастатин и активните му метаболити в плазмата са били по-ниски (отношение на концентрацията на аторвастатин: 25%), когато колестипол е приеман заедно с аторвастатин. Ефектът спрямо стойностите на липидните обаче е бил по-изразен, когато аторвастатин и колестипол са прилагани едновременно, отколкото при самостоятелно приложение на двата лекарствени продукта.

Фузидинова киселина

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

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

Колхицин

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

Даптомицин

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

Ефект на аторвастатин върху лекарствени продукти при едновременно приложение

Дигоксин

При многократно приложение на дигоксин едновременно с 10 mg аторвастатин, концентрациите на дигоксин в плазмата незначително се повишават. Пациенти, които приемат дигоксин, трябва да бъдат подходящо проследявани.

Перорални контрацептиви



Едновременното прилагане на аторвастатин с перорален контрацептив води до повишена концентрация на норетинидрон и етинил естрадиол в плазмата.

Варфарин

В едно клинично проучване при пациенти приемащи варфарин продължително време, едновременното приложение на аторвастатин 80 mg дневно и варфарин води до леко понижение от около 1,7 sec. на протромбиновото време в първите 4 дни на лечението и връщане към нормата към 15-тия ден от лечението с аторвастатин. Въпреки че, са съобщени само много редки случаи на клинично значимо антикоагулантно взаимодействие, протромбиновото време трябва да бъде определено преди началото на приложение на аторвастатин при пациентите, получаващи кумаринови антикоагуланти и достатъчно често през ранната фаза на лечение, за да се гарантира, че няма да се прояви значителна промяна на протромбиновото време. След стабилизирането на протромбиновото време то трябва да се проследява периодично, съгласно препоръките за пациенти приемащи кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на аторвастатин се промени или приема се прекрати, същата процедура трябва да се повтори. При пациенти, които не приемат антикоагуланти, приложението на аторвастати не води до кървене или до промени в протромбиновото време.

Педиатрична популация

Проучвания за лекарствени взаимодействия са провеждани само при възрастни. Степента на взаимодействия при педиатрична популация не са известни. Взаимодействията посочени по-горе и предупрежденията в точка 4.4 трябва да се имат предвид при педиатрична популация.

Лекарствени взаимодействия

Таблица 1: Ефект от едновременното приложение на лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин.

Едновременно прилаган лекарствен продукт и дозировката му	Аторвастатин		
	Доза в mg	Отношение на AUC ^{&}	Клинични препоръки #
Типранавир 500 mg ДПД/ Ритонавир 200 mg ДПД, 8 дни (14 до 21 ден)	40 mg на 1-ви ден, 10 mg на 20-ти ден	9,4	В случай, когато едновременното приложение с аторвастатин е необходимо, дозата не трябва да надвишава 10 mg аторвастатин дневно. Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Телапревир 750 mg на всеки 8 час, 10 дни	20 mg, ЕД	7,9	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/дневно, стабилна доза	10 mg ВД за 28 дни	8,7	
Глекапревир 400 mg веднъж дневно/Пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно за 7 дни	8,3	Едновременното прилагане с продукти, съдържащи глекапревир или пибрентасвир, е противопоказано (вж. точка 4.3).



Лопинавир 400 mg ДПД/ Ритонавир 100 mg ДПД, 14 дни	20 mg ВД за 4 дни	5,9	В случай, когато едновременното приложение с аторвастатин е необходимо, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин надвишаващи 20 mg, се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти
Кларитромицин 500 mg ДПД 9 дни	80 mg ВД за 8 дни	4,5	
Саквинавир 400 mg ДПД/ Ритонавир (300 mg ДПД от дни 5-7, повишаване до 400 mg ДПД на ден 8), дни 4-18, 30 минути след приема на аторвастатин	40 mg ВД за 4 дни	3,9	В случай, където едновременното приложение с аторвастатин е необходимо, препоръчват се по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин, надвишаващи 40 mg, се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти.
Дарунавир 300 mg ДПД/ Ритонавир 100 mg ДПД, 9 дни	10 mg ВД за 4 дни	3,4	
Итраконазол 200 mg ВД, 4 дни	40 mg, ЕД	3,3	
Фосампренавир 700 mg ДПД/ Ритонавир 100 mg ДПД, 14 дни	10 mg ВД за 4 дни	2,5	
Фосампренавир 1 400 mg ДПД, 14 дни	10 mg ВД за 4 дни	2,3	
Боцепревир 800 mg ТПД, 7 дни	40 mg ЕД	2,3	
Елбасвир 50 mg веднъж дневно/ Гразопревир 200 mg веднъж дневно, 13 дни	10 mg единична доза	1,95	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти. Дозата на аторвастатин не трябва да превишава 20 mg дневно при едновременно приложение с боцепревир.
Летермовир 480 mg веднъж дневно, 10 дни	20 mg единична доза	3,29	Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневна доза от 20 mg при едновременно прилагане на продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир.
Нелфинавир 1 250 mg ДПД, 14 дни	10 mg ВД за 28 дни	1,74	Няма специфични препоръки.



Дилтиазем 240 mg ВД, 28 дни	40 mg, ЕД	1,51	След корекция на началната или последващата доза на дилтиазем, се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти.
Сок от грейфрут, 240 ml, ВД *	40 mg, ЕД	1,37	Не се препоръчва едновременно приемане на големи количества сок от грейфрут и аторвастатин
Гемфиброзил 600 mg ДПД, 7 дни	40 mg, ЕД	1,35	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти
Еритромицин 500 mg ЧПД, 7 дни	10 mg, ЕД	1,33	Препоръчва се по-ниска максимална доза и клинично проследяване на тези пациенти
Амлодипин 10 mg, ЕД	80 mg, ЕД	1,18	Няма специфични препоръки
Рифампин 600 mg ВД, 7 дни (едновременно приложение)	40 mg, ЕД	1,12	Ако не може да се избегне едновременно прилагане, комбинация аторвастатин и и рифампин, се препоръчва с клинично проследяване.
Рифампин 600 mg ВД, 5 дни (отделно приложение)	40 mg, ЕД	0,20	Ако не може да се избегне едновременно прилагане, комбинация аторвастатин и рифампин, се препоръчва с клинично проследяване.
Фенофибрат 160 mg ВД, 7 дни	40 mg, ЕД	1,03	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти
Циметидин 300 mg ЧПД, 2 седмици	10 mg ВД за 2 седмици	1,00	Няма специфични препоръки
Колестипол 10 mg ДПД, 24 седмици	40 mg ВД за 8 седмици	0,74**	Няма специфични препоръки
Антиацидни суспензии, съдържащи магнезиев и алуминиев хидроксид 30 ml ЧПД, 17 дни	10 mg ВД за 15 дни	0,66	Няма специфични препоръки
Ефавиренц 600 mg ВД, 14 дни	10 mg за 3 дни	0,59	Няма специфични препоръки

* Представлява отношение на терапите (едновременно приложение на лекарство с аторвастатин спрямо монотерапия с аторвастатин)

Вижте точки 4.4 и 4.5 за клинично значение.

* Съдържа една и повече съставки, които инхибират CYP3A4 и може да повлияе на концентрацията на лекарствените продукти, които се метаболизират от CYP3A4. Прочетете инструкцията.



чаша с 240 ml сок от грейпфрут също води до намаляване на AUC на активният орто-хидрокси метаболит с 20,4%. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 l дневно в продължение на 5 дни) повишават AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активния (аторвастатин и метаболитите). HMG-CoA редуктазни инхибитори 1,3 пъти.

** Отношение на база на единична проба приета 8-16 часа след дозата.

ВД = веднъж дневно; ЕД= единична доза; ДПД= два пъти дневно; ТПД=три пъти дневно; ЧПД= четири пъти дневно.

Таблица 2: Ефект на аторвастатин върху фармакокинетиката на лекарствени продукти, прилагани едновременно.

Аторвастатин и дозов режим	Лекарствен продукт прилаган едновременно		
	Лекарствен продукт/Доза (mg)	Отношение на AUC ^{&}	Клинични препоръки
80 mg ВД за 10 дни	Дигоксин 0,25 mg ВД, 20 дни	1,15	Пациенти, приемащи дигоксин трябва да бъдат подходящо проследявани.
40 mg ВД за 22 дни	Перорални контрацептиви ВД, 2 месеца, - норетиндрон 1 mg - етинил естрадиол 35 µg	1,28 1,19	Няма специфични препоръки
80 mg ВД за 15 дни	* Феназон, 600 mg ЕД	1,03	Няма специфични препоръки
10 mg ЕД	Типранавир 500 mg ДПД/ритонавир 200 mg ДПД, 7 дни	1,08	Няма специфични препоръки
10 mg ВД за 14 дни	Фозампренавир 1 400 mg ДПД, 14 дни	0,73	Няма специфични препоръки
10 mg ЕД за 14 дни	Фозампренавир 700 mg ДПД/ритонавир 100 mg ДПД, за 14 дни	Без промяна	Няма специфични препоръки

[&] Представява отношение на терапите (едновременно приложение на лекарство с аторвастатин спрямо монотерапия с аторвастатин).

* Едновременното приложение на многократни дози на аторвастатин и феназон показва малък или неустановим ефект върху клирънса на феназон.

ВД = веднъж дневно; ЕД= единична доза, ДПД=два пъти дневно.

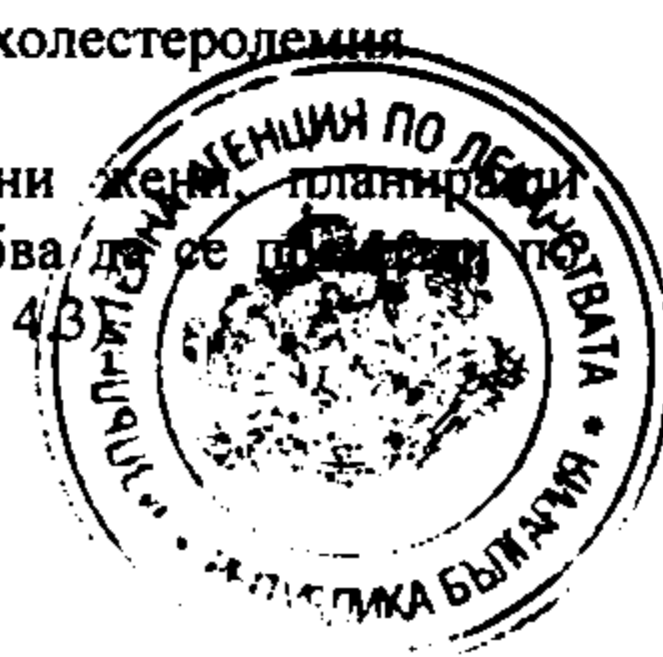
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Лечение с аторвастатин на майката може да намали стойностите на мевалонат във фетуса, който е прекурсор на биосинтеза на холестерол. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекъсването по време на бременност на приема на лекарствени продукти, които понижават липидите би имало слабо влияние на късния риск, свързан с първична хиперхолестеролемия.

Поради тези причини Аторджен не трябва да се използва от бременни жени, планиращи бременност или подозиращи, че са бременни. Лечението с Аторджен трябва да се спира по време на бременност или до установяване на липса на бременност (вж. точка 4.3).



Кърмене

Не е известно дали аторвастатин и метаболитите му се екскретират в човешката кърма. При пълхове концентрацията на аторвастатин и неговите активни метаболити в плазмата е сходна с тази в кърмата (вж. точка 5.3). Поради риска от възможни сериозни нежелани реакции, жени, които приемат Аторджен не трябва да кърмят (вж. точка 4.3). Аторвастатин е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

В проучвания с животни аторвастатин не е показал ефект върху фертилитета при опитни животни от мъжки и женски пол (вж. точка 5.3).

Жени в детеродна възраст.

Жени в детеродна възраст трябва да използват подходящи контрацептивни мерки по време на лечение (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Аторджен не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

От данните от плацебо контролирани клинични изпитвания с аторвастатин при 16 066 пациенти (8 755 аторвастатин спрямо 7 311 плацебо), лекувани в продължение на средно 53 седмици, при 5,2% от пациентите приема на аторвастатин е бил прекратен поради нежелани реакции, сравнение с 4% от пациентите на плацебо.

От данните от клинични проучвания и обширни постмаркетингови данни, таблицата по-долу представя профилът на нежеланите реакции на аторвастатин.

Очакваната честота на нежеланите реакции е определена както следва: Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), Много редки ($< 1/10\ 000$), С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA системно-органични класове	Нежелан ефект	Честота
<u>Инфекции и инфестации</u>	Назофарингит	Чести
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>	тромбоцитопения	Редки
<u>Нарушения на имунната система</u>	Алергични реакции	Чести
	Анафилаксия	Много редки
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>	Хипергликемия	Чести
	Хипогликемия, Покачване на теллото, Анорексия	Нечести
<u>Психични нарушения</u>	Кошмари, Безсъние	Нечести
<u>Нарушения на нервната система</u>	Главоболне	Чести
	Замайване, Парестезия, Хипоестезия, Дисгеузия, Амнезия	Нечести



	Периферна невропатия	Редки
	Миастения гравис	С неизвестна честота
<u>Нарушения на окото</u>	<u>Замъглено виждане</u>	Нечести
	Нарушение на зрението	Редки
	Очна миастения	С неизвестна честота
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>	Тинитус	Нечести
	Загуба на слуха	Много редки
<u>Съдови нарушения</u>	Васкулит	Редки
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>	Фаринголарингеална болка, Епистаксис	Чести
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>	Запек, Флатуленция, Диспепсия, Гадене, Диария	Чести
	Повръщане, Болка в горната и долна част на корема, Оригване, Панкреатит.	Нечести
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>	Хепатит	Нечести
	Холестаза	Редки
	Чернодробна недостатъчност	Много редки
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>	Уртикария, Кожни обриви, Пруритус, Алопеция	Нечести
	Ангионевротичен оток, Булезен дерматит, включително еритема мултиформе, Синдром на Stevens-Johnson, Токсична епидермална некролиза Лихеноидна лекарствена реакция	Редки
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>	Миалгия, Артралгия, Болка в крайниците, Мускулни спазми, Оток на ставите, Болка в гърба	Чести
	Болка във врата, Мускулна умора	Нечести
	Миопатия, Миозит, Рабдомиолиза, Руптура на мускул, Тендопатия, понякога усложнена от руптура на сухожилие	Редки
	Лупусоподобен синдром	Много редки
	Имунно-медирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4)	С неизвестна честота
<u>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</u>	Гинекомастия	Много редки



<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>	Неразположение, Астения, Болка в гърдите, Периферен оток, Умора, Пирексия	Нечести
<u>Изследвания</u>	Абнормни резултати от чернодробните изследвания, Повишаване на стойностите на креатинкиназата в кръвта	Чести
	Положителна за бели кръвни клетки урина	Нечести

Както и при другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, при пациенти, лекувани с аторвастатин, е съобщавано за повишение в стойностите на трансминазите в серума. Тези промени обикновено са били леки, преходни и не са налагали преустановяване на лечението. Клинично значимо (≥ 3 пъти над горна граница на норма) повишение в стойностите на трансминазите в серума е установено при 0,8% от пациентите приемали аторвастатин. Тези повишения са били дозо-зависимо и е обратими при всички пациенти.

Подобно на другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, в клинични изпитвания са установени повишени стойности на креатин киназата (КК) в серума повече от 3 пъти над горната граница на норма при 2,5% от пациентите приемали аторвастатин. Стойности над 10 пъти по-високи от горната граница на норма, са установени при 0,4% от пациентите лекуваните с аторвастатин (вж. точка 4.4).

Ефекти на класа

При някои статини са съобщавани следните нежелани събития:

- Сексуална дисфункция
- Депресия
- В изключителни случаи интерстициално заболяване на белия дроб, особено при продължително лечение (вж. точка 4.4).
- Захарен диабет: честотата ще зависи от наличието или не на рискови фактори (глюкоза в кръвта на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, ИТМ > 30 kg/m², повишени стойности на триглицеридите, анамнеза за хипертония).

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години, лекувани с аторвастатин, са имали профил на нежеланите реакции сходен с този на пациенти, лекувани с плацебо, като най-честите нежелани реакции в двете групи, независимо от оценката на причинно-следствената връзка, са били инфекциите. Не е наблюдаван клинично значим ефект върху растежа и половото съзряване при 3-годишно проучване базирано на оценка на общото съзряване и развитие, оценка на степента по Tanner и измерване на височината и теглото. Профилът на безопасност и поносимост при педиатрични пациенти е бил сходен на известния профил на безопасност на аторвастатин при възрастни пациенти.

Клиничните данни за безопасност включват данни за безопасност от 520 педиатрични пациенти, които са получавали аторвастатин, като от тях 7 пациенти са били на възраст под 6 години, 121 пациенти - на възраст от 6 до 9 години и 392 пациенти са били на възраст от 10 до 17 години. На основания на наличните данни, честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при деца е сходна с тази при възрастни.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарства, 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 при необходимост. Трябва да се направят чернодробни функционални тестове и да се мониторира стойностите на КК в серума. Поради високата степен на свързване на аторвастатин с плазмените протеини, не може да се очаква хемодиализата да ускори значително клирънс 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, конкурентен инхибитор на HMG-CoA-редуктаза, скоростопределящият 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 освобождават в плазмата за доставяне 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-рецептор).

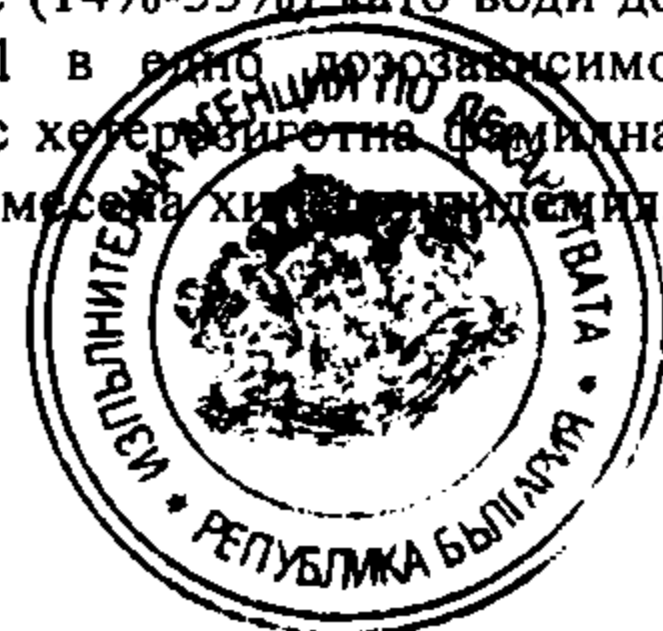
Аторвастатин понижава стойностите на холестерола и липопротеините в плазмата чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и последващата биосинтеза на холестерол в черния дроб и увеличава броя на чернодробните рецептори за LDL върху клетъчната повърхност за усилено усвояване и катаболизъм на LDL.

Фармакодинамични ефекти

Аторвастатин намалява образуването на LDL и броя на LDL-частиците. Аторвастатин причинява значително и дълготрайно повишаване на активността на рецепторите за LDL, придружено с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL-частици. Аторвастатин е ефикасен за понижаване на LDL-холестерола при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, група болни, които обикновено не се повлияват от понижаващи липидите лекарства.

Клинична ефикасност и безопасност

Установено е, че аторвастатин дозозависимо понижава общия холестерол (30%-46%), LDL-холестерол (41%-61%), аполипопротеин В (34%-50%) и триглицеридите (14%-33%) като води до променливи повишения на HDL-холестерол и аполипопротеин А1 в едно дозозависимо клинично проучване. Тези резултати се потвърждават при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилни форми на хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително при пациенти с неинсулин-зависим захарен диабет.



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

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В едно мултицентрово, 8-седмично, отворено клинично проучване за милосърдна употреба с възможност за удължен период с различна продължителност, са били включени 335 пациенти, 89 от които с установена хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. При тези пациенти средното понижаване на LDL-холестерол е било около 20%. Аторвастатин е бил прилаган в дози до 80 mg/дневно.

Атеросклероза

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

Медианният процент на промяна в общия обем на атеросклеротичната плака от началото на проучването (първичен критерий на проучването) е бил -0,4 % (p=0,98) в групата на аторвастатин и +2,7 % (p=0,001) в групата на правастатин (n=249). Сравнение с правастатин ефектите на аторвастатин са били статистически значими (p=0,02). Ефектът от интензивното понижаване на липидите върху сърдечно-съдовите крайни цели (напр. необходимостта за реваскуларизация, нефатален инфаркт на миокарда, коронарна смърт) не е била оценена в това проучване.

В групата на аторвастатин LDL-холестерол е бил понижен 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-холестерол 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 стойности 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-холестерол средно с 2,9% (правастатин: +5,6%, p=статистически незначимо). Установено е средно намаляване на С-реактивния протеин с 36,4% при групата на аторвастатин, в сравнение с намаляване от 5,2% при групата с правастатин (p<0,0001).

Резултатите от проучването са получени при дозировка от 80 mg. Следователно, те не може 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 сърдечно-съдови крайни цели не е бил оценяван в това проучване. Поради това клиничната значимост на тези образни резултати по отношение на първичната и вторична профилактика на сърдечно-съдовите събития е неизвестна.

Остър коронарен синдром

В клиничното проучване MIRACL, аторвастатин 80 mg е оценен при пациенти с остър коронарен синдром (аторвастатин n=1 538) и плацебо (n=1 548) с остър коронарен синдром



миокарда или нестабилна стенокардия). Лечението е започнато по време на острата фаза след хоспитализация и е продължило за период от 16 седмици. Лечението с аторвастатин 80 mg/дневно е увеличило времето да поява на комбинираната първична крайна цел, определен като смърт, независимо от причината, нефатален инфаркт на миокарда, ресусцитиран сърдечен арест или стенокардия с данни на исхемия на миокарда, налагаща хоспитализация, показвайки намаляване на риска с 16% (p=0,048). Това се дължало главно на едно намаляване с 26% на повторната хоспитализация за стенокардия с данни за исхемия на миокарда (p=0,018). Другите вторични крайни цели не са достигнали статическа значимост сами по себе си (общо: плацебо 22,2%, аторвастатин 22,4%).

Профилът на безопасност на аторвастатин в клиничното проучване MIRACL съответства с описаният в точка 4.8.

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

Ефектът на аторвастатин върху фатална и нефатална исхемична болест на сърцето е оценен в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, Англо-скандинавско клинично изпитване на Сърдечния изход в рамото с понижаване на липидите (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm, ASCOT-LLA). Пациентите са хипертоници, на възраст 40-79 години, без предишен миокарден инфаркт или на лечение за стенокардия, и със стойности на общ холестерол $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Всички пациенти са имали най-малко 3 предварително дефинирани сърдечно-съдови рискови фактори: мъжки пол, възраст ≥ 55 години, тютюнопушене, диабет, анамнеза за ИБС при родственик от първа линия, ОХ:HDL-холестерол > 6 , периферно съдово заболяване, левокамерна хипертрофия, предишен мозъчно-съдов инцидент, специфична ЕКГ аномалия, протеинурия/албуминурия. Не всички включени пациенти са оценени като пациенти с висок риск за първи сърдечно-съдов инцидент.

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

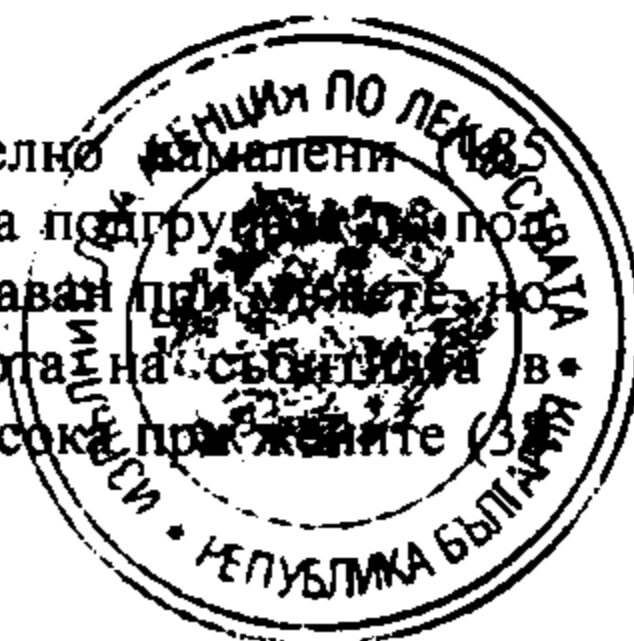
Ефектът за намаляване на абсолютния и относителния риск с аторвастатин е както следва:

Събитие	Относително намаление на риск (%)	Брой на събитията (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно намаление на риска ¹ (%)	p-стойност
Фатална ИБС плюс нефатален МИ	36%	100 спрямо 154	1,1%	0,0005
Общо сърдечно-съдови събития и реваascularизационни процедури	20%	389 спрямо 483	1,9%	0,0008
Общо коронарни събития	29%	178 спрямо 247	1,4%	0,0006

¹ Въз основа на разликата в общата честота на събитията, появили се при период на медианно проследяване от 3,3 години.

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

Общата смъртност и сърдечно-съдовата смъртност не са били значително намалени спрямо 212 събития, p=0,17 и 74 спрямо 82 събития, p=0,51). В анализа на подгрупата мъже (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 събитията в подгрупата жени. Общата и сърдечно-съдовата смъртност е числено по-висока при жените (3,3



спрямо 30 и 17 спрямо 12), но това не е било статистически значимо. Имало е значително терапевтично взаимодействие от антихипертензивната изходна терапия. Първичната крайна цел (фатална ИБС плюс нефатален МИ) са значимо намалени от аторвастатин при пациенти, лекувани с амлодипин (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), но не и при тези, лекувани с атенолол (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

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

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

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

Събитие	Относително намаление на риска (%)	Брой на събитията (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно намаление на риска ¹ (%)	p-стойност
Големи сърдечно-съдови събития (фатален и нефатален ОМИ, тих МИ, остра ИБС смърт, нестабилна стенокардия, CABG, РТСА, реваскуларизация, инсулт)	37%	83 спрямо 127	3,2%	0,0010
МИ (фатален и нефатален, ОМИ, тих МИ)	42%	38 спрямо 64	1,9%	0,0070
Инсулти (фатални и нефатални)	48%	21 спрямо 39	1,3%	0,0163

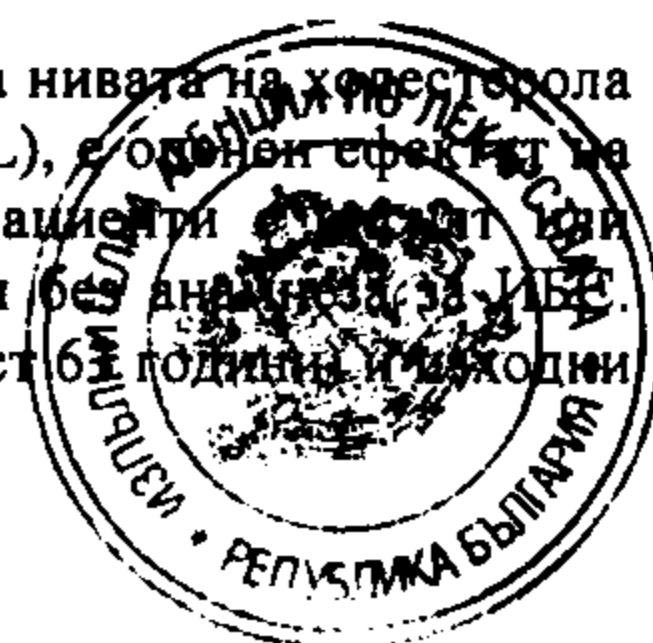
¹Въз основа на разликата в общата честота на събитията, наблюдавани при медианна продължителност на проследяване от 3,9 години.

ОМИ - остър миокарден инфаркт; CABG - 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 първоначалните стойности на LDL-холестерол 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 Предотвратяване на инсулт чрез агресивно намаляване на нивата на холестерола (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL), е оценен ефектът на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо върху инсулта при 4 731 пациенти с преходна исхемична атака (TIA) в рамките на предходните 6 месеца и без анамнеза за ИБС. 60% от пациентите са били мъже, на възраст 21-92 години (средна възраст 63 години и изходни



стойности на LDL средно 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Средната стойност на LDL-холестерол по време на лечението с аторвастатин е 73 mg/dl (1,9 mmol/l) и 129 mg/dl (3,3 mmol/l) по време на лечението с плацебо. Медианната продължителност на проследяване е била 4,9 години.

Аторвастатин 80 mg е намалил риска от първичната крайна цел за фатален и нефатален инсулт с 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; p=0,05 или 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03 след адаптиране за изходните характеристики), сравнение с плацебо. Общата смъртност е била 9,1% (216/2 365) при аторвастатин, спрямо 8,9% (211/2 366) при плацебо.

В post-hoc анализ аторвастатин 80 mg е намалил честотата на исхемичен инсулт (218/2 365, 9,2%, спрямо 274/2 366, 11,6%, p=0,02) и е повишил честотата на хеморагичен инсулт (55/2 365, 2,3%, спрямо 33/2 366, 1,4%, p=0,02), сравнение с плацебо.

- Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациентите, които са с предшестващ хеморагичен инсулт при включване в проучването (7/45 при аторвастатин, спрямо 2/48 при плацебо; HR 4,06; CI 0,84-19,57), като рискът от исхемичен инсулт е сходен в двете групи (3/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82)
- Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациенти, които са с предшестващ лакунарен инфаркт при включване в проучването (20/708 при аторвастатин, спрямо 4/701 при плацебо; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,6), но рискът от исхемичен инсулт при тези пациенти също е намалял 79/708 при аторвастатин, спрямо 102/701 при плацебо; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Възможно е крайният риск от инсулт да е повишен при пациентите с предходен лакунарен инфаркт, които получават аторвастатин 80 mg дневно.

Общата смъртност е била 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.

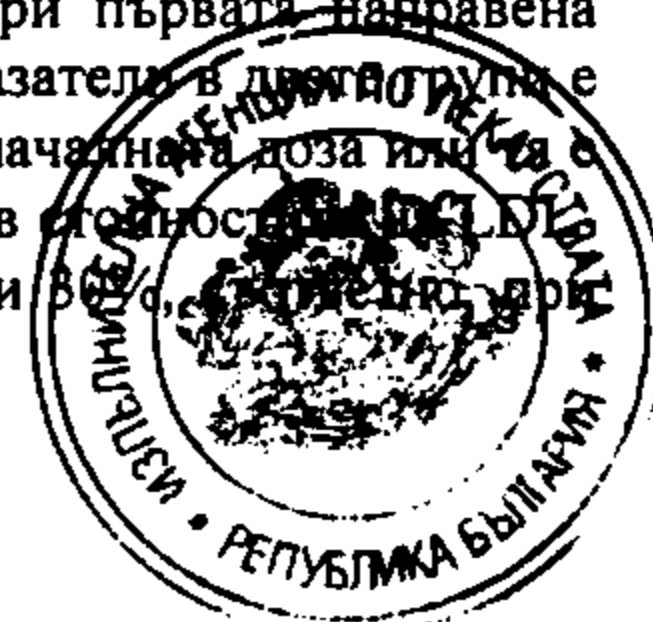
Педиатрична популация

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия при деца на възраст 6-17 години.

Фармакокинетиката, фармакодинамиката, безопасността и поносимостта на аторвастатин при деца и юноши, с доказана генетично хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходни стойности на общ холестерол ≥ 4 mmol/l са били изследвани в 8-седмично, отворено проучване. Включени са 39 пациенти на възраст 6-17 години. Група А- включва 15 деца на възраст 6-12 години и първи стадий по Tanner. Група Б включва 24 деца на възраст 10-17 години и ≥ 2 стадий по Tanner.

Началната доза на аторвастатин в групата А е била 5 mg дневно (като таблетки за дъвчене) и 10 mg дневно (по формата на таблетки) в група Б. При недостигане на прицелните стойности на LDL-холестерол $< 3,35$ mmol/l на 4-та седмица и при добра поносимост към аторвастатин, е било разрешено удвояване на дозата на аторвастатин.

На втората седмица от лечението при всички пациенти се наблюдаваше намаление на средните стойности на LDL-холестерол, общ холестерол, VLDL-холестерол и аполипопротеин В. При пациентите, при които дозата на лекарството е била удвоена, допълнително намаление е наблюдавано още на втората седмица след увеличението на дозата и при първата направена оценка. Средният процент на понижение на стойностите на липидните показатели в двете групи е била съпоставима, независимо дали пациентите са били оставени на първоначалната доза или тя е била удвоена. На 8-та седмица от лечението средният процент на промяна в стойностите на LDL-холестерол и общия холестерол, спрямо изходните стойности е бил 40% и 38% съответно при различните дози.



Във второ отворено, с едно рамо проучване, са включени 271 деца от мъжки и женски пол, на възраст 6-15 години, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, които са лекувани с аторвастатин с продължителност до 3 години. Включването в проучването е изисквало потвърдена хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа и изходни стойности на LDL-холестерол ≥ 4 mmol/l (приблизително 152 mg/dl). Проучването е включвало 139 деца със стадии на развитие 1 по Tanner (най-често на възраст 6-10 години). Началната доза на аторвастатин (еднократно дневно) е била 5 mg (таблетки за дъвчене) за деца на възраст под 10 години. Деца на възраст 10 и повече години са започнали лечението с 10 mg аторвастатин (еднократно дневно). При всички деца е било възможно титриране до по-високи дози за постигане на прицелна стойност на LDL-холестерол $< 3,35$ mmol/l. Средната доза за деца на възраст от 6 до 9 години е била 19,6 mg, докато средната доза за деца на и над 10-годишна възраст е била 23,9 mg.

Средните (\pm SD/стандартно отклонение) изходни стойности на LDL-холестерол са били 6,12 (1,26) mmol/l, които са около 233 (48) mg/dl. Вижте таблица 3 по-долу за крайните резултати.

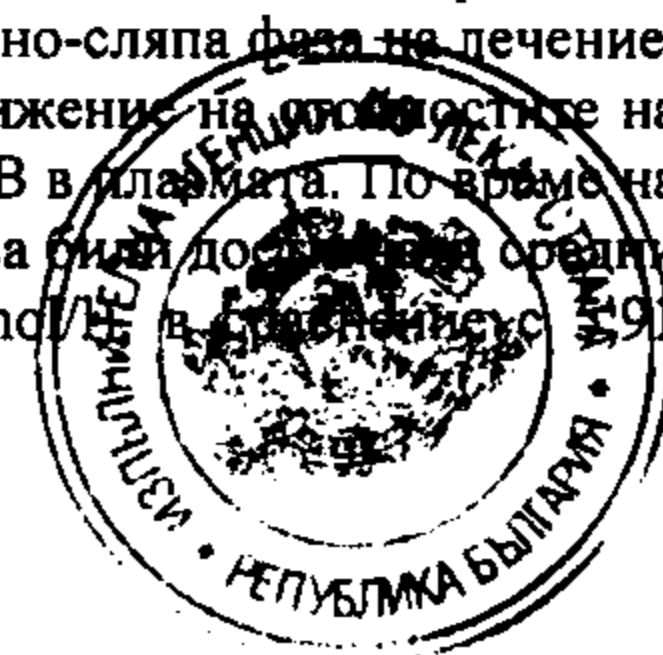
Данните са сходни, без да има ефект на лекарството спрямо който е да е от параметрите на растежа и развитието (т.е. ръст, тегло, ИТМ, стадий по Tanner, оценка на изследователя за общото съзряване и развитие) при деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, които са получавали лечение с аторвастатин през 3-годишния период на проучването. Не е имало оценени от изследователите ефекти на лекарството по отношение на ръста, теглото, ИТМ по възраст и пол при всяко посещение.

ТАБЛИЦА 3 Ефекти на Аторвастатин по отношение на намаляване на липидите при момчета и момичета в юношеска възраст с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (mmol/l)						
Период	N	ОХ (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	ТГ (S.D.)	Апо В (S.D.)#
Изходен	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/ЕТ	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

ОХ= общ холестерол; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; HDL-C = холестерол в липопротеини с висока плътност; ТГ = триглицериди; Апо В = аполипопротеин В; "Месец 36/ЕТ" включва данните от последното посещение за лицата, които са приключили участието си преди изтичането на планираните 36 месеца, както и данните за пълните 36 месеца за лицата, които са приключили 36-месечното участие; "*" = Месец 30 N за този показател е 207; "***" = Изходният N за този показател е 270; "****" = Месец 36/ЕТ N за този показател е 243; "#" = g/l за Апо В.

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

При едно двойно-сляпо, плацебо контролирано клинично проучване, последвано от отворена фаза, 187 момчета и момичета в периода след първа менструация, на възраст 10-17 години (средно 14,1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (ФХ) или тежка хиперхолестеролемиа са били рандомизирани на аторвастатин (n=140) или плацебо (n=47) в продължение на 26 седмици и след това всички са получавали аторвастатин за 26 седмици. През първите 4 седмици дозата на аторвастатин (веднъж дневно) е била 10 mg, след което при стойности на LDL-холестерол $> 3,6$ mmol/l доза била увеличавана до 20 mg. По време на 26-седмичната двойно-сляпа фаза на лечение, приложението на аторвастатин е довело до статистически значимо понижаване на стойностите на общия холестерол, LDL-холестерол, триглицеридите и аполипопротеин В в плазмата. По време на 26-седмичната двойно-сляпа фаза на лечение в групата на аторвастатин са били достигнати средни стойности на LDL-холестерол от 3,38 mmol/l (интервал: 1,81-6,26 mmol/l) в сравнение с 4,99 mmol/l (интервал: 3,93-9,96 mmol/l) в плацебо групата.



Допълнително педиатрично проучване с аторвастатин сравнен с колестипол при пациенти на възраст 10-18 години с хиперхолестеролемия показва, че приложението на аторвастатин (n=25) води до статистически значимо понижение на LDL-холестерол на 26-та седмица (p<0,05), в сравнение с колестипол (n=31).

Проучване за състрадателна употреба при пациенти с тежка хиперхолестеролемия (включително хомозиготна хиперхолестеролемия) включва 46 педиатрични пациенти, лекувани с аторвастатин, който е титриран според отговора към лечението (някои пациенти са получавали 80 mg дневно). Проучването е продължило 3 години: LDL-холестерол е намален с 36%.

Ефективността при продължителното лечение с аторвастатин при деца по отношение намаляване на заболеваемостта и смъртността в зряла възраст не е проучвана.

Европейската Агенция по лекарствата е отменила задължението за подаването на резултати от проучвания с аторвастатин при деца на възраст от 0 до под 6 години за лечение на хетерозиготна хиперхолестеролемия и при деца на възраст от 0 до под 18 години за лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, комбинирана (смесена) хиперхолестеролемия, първична хиперхолестеролемия и за профилактика на сърдечно-съдови инциденти (вж. точка 4.2 относно информация за употреба при деца)

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение; максималната концентрация в плазмата (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 таблетки е 95 до 99% от тази на пероралните разтвори. 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 стомашно-чревната мукоза и/или на first-pass метаболизъм в черния дроб.

Разпределение

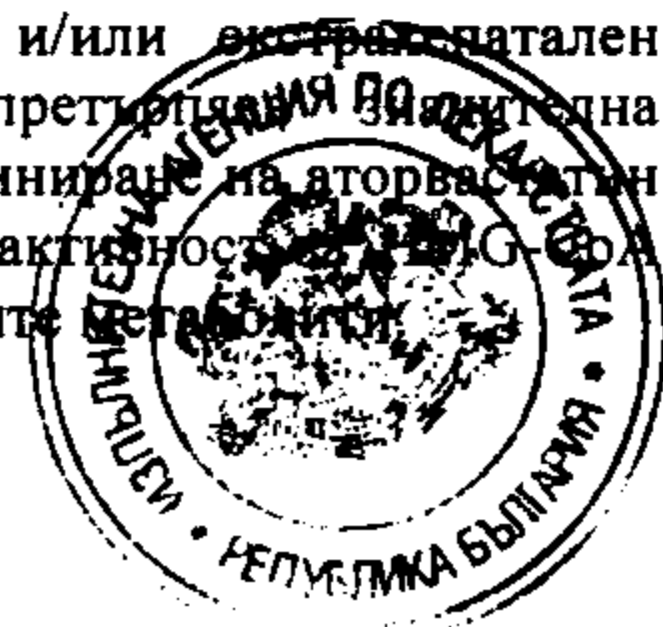
Средният обем на разпределение на аторвастатин е приблизително 381 l. Аторвастатин се свързва с плазмените протеини във висока степен $\geq 98\%$.

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 глюкоронидиране. *In vitro* инхибицията на HMG-CoA редуктазата от орто- и парахидроксилираните метаболити е еквивалентна на тази на 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. Въпреки това, аторвастатин не изглежда да претърпява значителна ентерохепатална рециркулация. Средният плазмен полуживот на елиминиране 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 1В1 (OATP1В1) и 1В3 (OATP1В3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1В1. Установено е също така, че аторвастатин е субстрат на ефлуксните транспортери на Р-гликопротеин (Р-gp) и на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити в плазмата 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

Едно отворено, 8-седмично клинично проучване при педиатрични пациенти (на възраст 6-17 години) със стадий 1 по Tanner (n=15) и стадий ≥ 2 по Tanner (n=24), с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа и изходни стойности на LDL-холестерол ≥ 4 mmol/l, са били лекувани с аторвастатин 5 или 10 mg таблетки за дъвчене или 10 или 20 mg филмирани таблетки веднъж дневно, съответно. Във фармакокинетичния модел на аторвастатин при популацията единственият значим ковариабилен показател е бил телесното тегло. Пероралният клирънс на аторвастатин при деца е бил сходен на този при възрастни, изчислен алометрично чрез телесното тегло. При приложението на различни дози аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин са били установени статистически значими постоянни понижения на стойностите на LDL-холестерол и общия холестерол.

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 не водят до клинично значими разлики между ефектите по отношение на липидите при мъже и жени.

Увреждане на бъбреците

Бъбречните заболявания нямат влияние върху концентрациите на аторвастатин в плазмата или върху липидните ефекти на аторвастатин и неговите активни метаболити.

Увреждане на черния дроб

Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити в плазмата 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 осъществява чрез OATP1B1 транспортер. При пациенти с OATP1B1 полиморфизъм има риск от повишена експозиция на аторвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизма на гена кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 с.521CC) се свързва с 2,4 пъти по-висока експозиция на аторвастатин (AUC), в сравнение с индивиди без този генотипен вариант (с.521TT). Генетично нарушение на чернодробния захващане на аторвастатин е също възможно при тези пациенти. Възможните последствия върху ефективността са неизвестни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Аторвастатин не е показал мутагенен и кластрогенен потенциал в серия от изследвания и едно *in vivo* изследване. Не е установено аторвастатин да е канцерогенен за плъхове, но при прилагане на високи дози при мишки (довели до 6 до 11 пъти по-висока AUC).



24h постигнати при хора с най-високите препоръчвани дози) са установени случаи на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женските животни.

Има данни от експериментални изследвания при животни, че HMG-CoA-редуктазните инхибитори може да повлияят развитието на ембрионите и фетусите. При плъхове, зайци и кучета, аторвастатин не е оказал ефект върху фертилитета и не е бил тератогенен, но при токсични дози за майчиният организъм е наблюдавана фетална токсичност при плъхове и зайци. Развитието на поколенията при плъхове е забавено, а постнаталното преживяване намалено при високи дози на аторвастатин. При плъхове има доказателства за преминаване на лекарството през плацентата. В плъхове концентрациите на аторвастатин в плазмата са сходни с тези в млякото. Няма данни дали лекарството или метаболитите му се отделят в кърмата при човек.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Колоиден, безводен силициев диоксид

Натриев карбонат

Микрокристална целулоза

L-Аргинин

Лактоза

Кроскармелоза натрий

Хидроксипропил целулоза

Магнезиев стеарат

Филм на таблетката

Поливинилов алкохол

Титанов диоксид (E171)

Талк

Макрогол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковка за таблетки от непрозрачен HDPE и капачка от PP, съдържаща 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 200, 250 и 500 филмирани таблетки.

Блистери от oPA/Alu/PVC/Alu, съдържащи 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 90 и 100 филмирани таблетки, календарни опаковки от 28 филмирани таблетки или групови опаковки (содържащи 49) филмирани таблетки.



Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN, Ирландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Аторджен 10 mg филмирани таблетки № 20100764
Аторджен 20 mg филмирани таблетки № 20100765

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

Дата на първо разрешаване: 30 октомври 2010 г.
Дата на последно подновяване: 08 октомври 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2024

