

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Аторва 10 mg филмирани таблетки / Atorva 10 mg film-coated tablets

Аторва 20 mg филмирани таблетки / Atorva 20 mg film-coated tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа съответно 10 или 20 mg аторвастатин (Atorvastatin) като аторвастатин калций.

*Помощни вещества:*

Всяка филмирана таблетка Аторва 10 mg съдържа 64,00 mg лактоза монохидрат.

Всяка филмирана таблетка Аторва 20 mg съдържа 128,00 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка.

Бели, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1. Терапевтични показания***Хиперхолестеролемия*

Аторва е показан съвместно с диета за намаляване на повишените нива на общия холестерол, LDL холестерола, аполипопротеин В и триглицеридите при възрастни, подрастващи и деца над 10-годишна възраст – с първична хиперхолестеролемия, включително хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (съответстваща на тип IIa и IIb от класификацията на Fredrickson), когато ефектът от диетата или другите нефармакологични средства е недостатъчен.

Аторва е показан и за намаляване на общия холестерол и LDL-C при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнение към другите методи за понижаване на липидите (например афереза на LDL) или в случаите, когато тези методи са налични.

*Профилактика на сърдечно-съдово заболяване*

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

**4.2. Дозировка и начин на приложение**

Пациентът трябва да бъде поставен на стандартна, понижаваща холестерола диета, преди да започне приема на Аторва и да продължи да спазва тази диета и по време на лечението.



Дозите трябва да се определят индивидуално, съобразно изходните стойности на LDL холестерола, целта на лечението и отговора от страна на пациента.

Обичайната начална доза е 10 mg, веднъж дневно. По-нататъшно адаптиране на дозата трябва да се извършва на интервали от 4 или повече седмици. Максималната доза е 80 mg, веднъж дневно.

Всяка дневна доза аторвастатин трябва да се прилага еднократно и може да бъде приемана по всяко време на деня със или без храна.

Терапевтичните цели за пациенти с установено коронарно заболяване или други пациенти с висок риск от исхемия са LDL холестерол < 3 mmol/l (или < 115 mg/dl) и общ холестерол < 5 mmol/l (или < 190 mg/dl).

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

При повечето пациенти дозата от 10 mg Аторва, веднъж дневно, е достатъчна. Терапевтичен ефект на лечението се наблюдава до 2 седмици, а максимален терапевтичен ефект обикновено се постига за 4 седмици. Ефектът се запазва при продължително лечение.

#### *Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия*

Началната доза е 10 mg Аторва дневно. Дозите трябва да бъдат определяни индивидуално за всеки пациент и да бъдат коригирани на всеки 4 седмици до достигане на 40 mg дневно. След това дозата може да бъде увеличена до максимум 80 mg дневно или да се прилага 40 mg, веднъж дневно, в комбинация със секвестрант на жлъчни киселини.

#### *Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия*

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

Дозировката на аторвастатин при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е от 10-80 mg дневно. Аторвастатин трябва да се използва като допълнение към друга терапия за понижаване на липидите в кръвта (напр. афереза на LDL) при тези пациенти или при невъзможност за използване на такива средства.

#### *Профилактика на сърдечно-съдови заболявания*

При проучванията за първоначална профилактика дозата е била 10 mg дневно. По-високи дози може да са необходими за понижаване на нивата на LDL холестерола съгласно настоящите ръководства.

#### *Пациенти с увредена бъбречна функция*

Бъбречните заболявания не повлияват нито плазмената концентрация, нито ефектите на Аторва върху липидите, затова не се налага корекция на дозата (вж. точка 4.4).

#### *Пациенти с чернодробна недостатъчност*

Аторва трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.4 и 5.2). Аторва е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

#### *Пациенти в старческа възраст*

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

#### *Приложение в педиатрията*

##### *Хиперхолестеролемия*

- Прилагането на лекарствения продукт в педиатрията трябва да се извършва под контрола на специалист с опит в лечението на детската хиперлипидемия, като пациентите трябва да се преценяват редовно по отношение на напредъка на лечението.



При пациенти на 10 и повече години препоръчителната стартова доза аторвастатин е 10 mg дневно с увеличаване до 20 mg дневно. Увеличаването на дозата трябва да се извършва съгласно индивидуалния отговор и поносимост на пациентите в педиатрията. Информацията за безопасността при прилагането на дози над 20 mg, отговарящи на около 0,5 mg/kg при пациенти в педиатрията, е ограничена.

Опитът в педиатрията при деца между 6- и 10-годишна възраст е ограничен (вж. точка 5.1).

Аторвастатин не е показан за лечение на пациенти под 10-годишна възраст.

Други лекарствени форми/количества на активното вещество може да са по-подходящи при тази популация.

#### 4.3. Противопоказания

Аторва е противопоказан при пациенти:

- със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества;
- с активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо повишение на серумните трансaminaзи, когато повишението е повече от трикратно над горната граница на нормата;
- с миопатия;
- по време на бременност;
- по време на кърмене;
- при жени с детероден потенциал, които не използват сигурни контрацептивни средства.

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

##### *Чернодробни прояви*

Трябва да се направят изследвания на чернодробната функция преди започване на лечението и периодично след това. На пациенти, които проявяват белези и симптоми, предполагащи чернодробно увреждане, трябва задължително да им се направят изследвания на чернодробната функция. Пациенти, при които се наблюдава повишение на нивата на трансaminaзите, трябва да се наблюдават до нормализиране на стойностите. Ако повишението на трансaminaзите, надхвърлящо повече от три пъти горната граница на нормата, персистира, се препоръчва понижаване на дозата или прекъсване на лечението с Аторва (вж. точка 4.8).

Аторва трябва да се използва предпазливо при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или са с анамнеза за чернодробно заболяване.

##### *Прояви от страна на скелетната мускулатура*

Аторвастатин, както и другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, в редки случаи може да повлияе скелетната мускулатура и да предизвика миалгия, миозит и миопатия, които да прогресират до рабдомиолиза, потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със значително повишение на нивата на креатинкиназата (КК) (повече от 10 пъти над горната граница на нормата), миоглобинемия и миоглобинурия, водещи до бъбречна недостатъчност.

##### *Преди започване на лечението:*

Аторвастатин трябва да се предписва внимателно на пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Нивата на креатин фосфокиназата (СРК) трябва да се изследват преди започване на лечението със статини в случаите на:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- лична или семейна анамнеза за наследствена миопатия;
- предишна анамнеза за мускулна токсичност от статин или фибрат;
- предходна анамнеза за чернодробно заболяване и/или прекомерна употреба на алкохол;



- при пациенти в старческа възраст (над 70 години) трябва да се има предвид необходимостта от подобно изследване в зависимост от наличието на други фактори, предразполагащи към рабдомиолиза.
- когато е възможно повишаване на плазмените нива, напр. при взаимодействия (вж. точка 4.5) и специални популации, вкл. генетични субпопулации (вж. точка 5.2).

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

Не трябва да се започва лечение, ако началните нива на СРК са значително повишени (повече от 5 пъти над нормата).

#### *Измерване на креатин фосфокиназата (СРК)*

Креатин фосфокиназа (СРК) не трябва да се измерва след физическо натоварване или наличие на друга възможна причина за нейното повишаване, тъй като това може да затрудни интерпретацията на резултатите. Ако стойността на СРК е значително повишена (повече от 5 пъти над горната граница на нормата), изследването трябва да се повтори в рамките на 5 до 7 дни, за да се потвърдят резултатите.

#### *По време на лечението:*

- пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да съобщават за мускулни болки, крампи или слабост, особено, ако са придружени от отпадналост и повишена температура
- ако тези симптоми се появят по време на лечението с аторвастатин, трябва да се измери нивото на СРК и в случай на значително повишение (повече от 5 пъти над горната граница на нормата) лечението трябва да се прекъсне.
- ако мускулните симптоми са тежки или предизвикват всекидневен дискомфорт, трябва да се обсъди прекратяване на лечението, дори и ако стойностите на СРК не са повишени повече от 5 пъти над горната граница на нормата.
- ако симптомите изчезнат и нивата на СРК се нормализират, може да се обмисли възобновяване на лечението с аторвастатин или лечение с алтернативен статин, с минимална доза и при стриктно мониториране.
- лечението с аторвастатин или други статини трябва да се преустанови в случай на значително повишаване на стойностите на СРК (повече от 10 пъти над горната граница на нормата) или при диагностицирана или заподозряна рабдомиолиза.

#### *Едновременен прием с други лекарствени продукти*

Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременната употреба на аторвастатин и други лекарствени продукти като: циклоспорин, телитромицин, еритромицин, кларитромицин, делабирдин, стирипентол, итраконазол, кетоназол, вориконазол, позаконазол, нефазодон, ниацин, гемфиброзил, други фибрати или HIV протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индиравир, дарунавир и др.) (вж. точка 4.5 и 4.8). Ако е възможно, вместо тези лекарства трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии.

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

Едновременното прилагане на аторвастатин и фузидова киселина не се препоръчва. Ето защо по време на терапия с фузидова киселина трябва да се обмисли временно прекратяване на приема на аторвастатин (вж. точка 4.5).

Много рядко се съобщава за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време на или след лечение със някои статини. ИМНМ клинично се характеризира с периферната слабост на проксималните мускули и повишени серумни нива на креатинкиназа, които продължават въпреки прекратяване на лечението със статини.

#### Педиатрична употреба



Все още няма данни за безопасността на лекарствения продукт по отношение на растежа и развитието при тази популация (вж. точка 4.8).

#### Интерстициална белодробна болест

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

#### Захарен диабет

Някои данни показват, че статините като клас лекарства повишават нивата на глюкоза в кръвта и при някои пациенти с висок риск от бъдещ диабет, могат да предизвикат ниво на хипергликемия, при което е подходящо прилагането на стандартно лечение при диабет. Въпреки това понижаването на съдовия риск от статините превишава по значение риска от диабет и той не трябва да бъде причина за прекратяване на статиновата терапия. Рисковите пациенти (глюкоза на гладно от 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, хипертония) трябва да се проследяват клинично и биохимично съгласно местните ръководства.

#### Помощни вещества

Аторва съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

Рискът от миопатия по време на употреба на HMG-CoA-редуктазни инхибитори се повишава от едновременното приложение на циклоспорин, фибрати, макролидни антибиотици, включително еритромицин, азолови антимиотици или ниацин и много рядко води до рабдомиолиза и бъбречна дисфункция, причинена от миоглобинурия. Поради това, трябва много внимателно да се прецени ползата от едновременното лечение спрямо потенциалния риск (вж. точка 4.4).

#### Инхибитори на цитохром P450 3A4

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на транспортните протеини напр. транспортера на чернодробното захващане OATP1B1. През периода на едновременната употреба на Аторва с инхибитори на цитохром P450 3A4 или на транспортните протеини (напр. циклоспорин, макролидни антибиотици, включително еритромицин и кларитромицин, нефазодон, азолови антимиотици, включително итраконазол и HIV протеазни инхибитори) може да възникнат взаимодействия. През периода на едновременната употреба на аторвастатин с тези продукти се изискват специални предпазни мерки, тъй като това може да доведе до повишена плазмена концентрация на аторвастатин (вж. също точка 4.4).

#### Инхибитори на P-гликопротеин

Аторвастатин и неговите метаболити са субстрати на P-гликопротеин. Инхибиторите на P-гликопротеин (напр. циклоспорин) могат да повишат бионаличността на аторвастатин.

#### Еритромицин, кларитромицин

Едновременната употреба на аторвастатин 10 mg веднъж дневно и еритромицин (500 mg четири пъти дневно) или кларитромицин (500 mg два пъти дневно), които са известни инхибитори на цитохром P450 3A4, води до по-висока плазмена концентрация на аторвастатин. Кларитромицин повишава C<sub>max</sub> и AUC на аторвастатин съответно с 56% и 80%.

#### Итраконазол

Едновременната употреба на аторвастатин 40 mg и итраконазол 200 mg дневно води до повишение 3 пъти на AUC на аторвастатин.

#### Протеазни инхибитори



Едновременният прием на аторвастатин и протеазни инхибитори, известни като цитохром P450 3A4 е свързан с повишена плазмена концентрация на аторвастатин.

#### *Сок от грейпфрут*

Съдържа едно или повече вещества, които инхибират CYP3A4 и може да повиши плазмените концентрации на лекарствата, които се метаболизират от този ензим. След прием на 240 ml сок от грейпфрут, AUC на аторвастатин се повишава с 37%, а AUC на неговия ортохидрокси метаболит с 20,4%. Употребата на големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 литра дневно за 5 дни) обаче е свързана с 2,5-кратно повишаване на AUC на аторвастатин и 1,3-кратно повишаване на AUC на HMG-CoA-редуктазни инхибитори. Поради това едновременната употреба на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин не се препоръчва.

#### *Индуктори на цитохром P450 3A4*

Ефектите на индукторите на цитохром P450 3A4 (напр. рифампицин или фенитоин) върху Аторва не са известни. Възможни взаимодействия с други субстрати на този изоензим не са известни, но трябва да се имат предвид за други лекарствени продукти с малък терапевтичен индекс, като напр. антиаритмични средства от клас III, включително и амиодарон.

#### *Други съпътстващи терапии*

##### *Гемфиброзил/фибрати*

Рискът от миопатия, предизвикана от аторвастатин може да се повиши при едновременно приложение на фибрати. In vitro проучванията показват, че пътят на метаболизация на аторвастатин чрез глюкуронизация се инхибира от гемфиброзил. Това може да доведе до повишена плазмена концентрация на аторвастатин (вж. т. 4.4). Ако едновременното прилагане не може да се избегне, трябва да се прилага най-ниската терапевтична доза аторвастатин и пациентът трябва да се мониторира внимателно ( вж. точка 4.4).

##### *Дигоксин*

При многократно приложение на дигоксин едновременно с аторвастатин, в доза 10 mg, плазмената концентрация на дигоксин в стационарно състояние не се променя. Концентрацията на дигоксин обаче се повишава с 20% при едновременно приложение на дигоксин и аторвастатин, в доза 80 mg дневно. Това взаимодействие може да бъде обяснено с инхибирането на мембранния транспортер P-гликопротеин. Пациентите, лекувани с дигоксин, трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

##### *Перорални контрацептиви*

Едновременната употреба на Аторва и перорални контрацептиви повишава концентрацията на норетиндрон и етинил естрадиол. Тези повишени концентрации трябва да се имат предвид, когато се определя дозата на пероралния контрацептив.

##### *Колестипол*

Плазмената концентрация на аторвастатин и неговите активни метаболити се понижава (с приблизително 25%) при едновременното приложение на колестипол и Аторва. Все пак, липидните ефекти са били по-високи, когато двете лекарства са прилагани едновременно, отколкото всеки лекарствен продукт поотделно.

##### *Антиациди*

Едновременното приложение на Аторва и перорални антиациди в течна лекарствена форма, съдържащи магнезиев и алуминиев хидроксид, понижава плазмената концентрация на аторвастатин и активните му метаболити с приблизително 35%; понижаването на LDL холестерола обаче не се повлиява.

##### *Варфарин*

Едновременното прилагане на Аторва и варфарин води до леко понижаване на протромбиновото време през първите дни от лечението, но се връща до нормалните стойности.



в рамките на 15 дни от лечението с Аторва. Независимо от това пациентите, получаващи варфарин, трябва да се мониторираат внимателно при добавяне на Аторва към терапията им. Въпреки че много рядко са съобщавани клинично значими взаимодействия с антикоагуланти, протромбиновото време трябва да бъде определено преди започване на аторвастатин при пациенти, получаващи кумаринови антикоагуланти и достатъчно често в началото на терапията, за да се подsigури, че не възниква значима промяна в протромбиновото време. Когато се документира стабилно протромбиново време, то може да бъде мониторирано на интервали, които обикновено се препоръчват при пациенти на кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на аторвастатин се промени или се прекрати приема, трябва да се повтори същата процедура. Терапията с аторвастатин не се свързва с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

#### Феназон

Едновременното приложение на Аторва и феназон има незначителен или незабележим ефект върху клирънса на феназон.

#### Циметидин

В едно проучване за взаимодействие между циметидин и Аторва не е наблюдавано взаимодействие.

#### Фузидова киселина

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на аторвастатин с фузидова киселина. Както и при останалите статини, миопатия (включително рабдомиолиза) се съобщава при постмаркетинговата употреба при едновременно прилагане на аторвастатин и фузидова киселина. Механизмът на това взаимодействие не е известен. Пациентите трябва внимателно да се мониторираат и може да е уместно временно преустановяване на приема на аторвастатин.

#### Колхицин

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

#### Педиатрична популация

Проучвания върху лекарствените взаимодействия са извършени единствено при възрастни. Степента на взаимодействие в педиатричната популация не е известна. Трябва да се имат предвид гореспоменатите взаимодействия при възрастни и предупреждения в точка 4.4 при приложение в педиатричната популация.

**Таблица 1. Ефекти на едновременно прилагани лекарствени продукти върху кинетиката на аторвастатин**

Едновременно прилаган лекарствен продукт и режим на дозиране	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Промяна в AUC <sup>a</sup>	Клинична препоръка <sup>#</sup>
Типранавир 500 mg два пъти дневно/Ритонавир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (от ден 14 до 21)	40 mg от ден 1, 10 mg от ден 2	↑9,4 пъти	Когато едновременното прилагане с аторвастатин е необходимо, не превишавайте 10 mg аторвастатин дневно. Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Телапревир 750 mg на 8 часа за 10 дни	20 mg еднократна доза	↑7,9 пъти	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, Постоянна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	↑8,7 пъти	



Лопинавир 400 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	↑5,9 пъти	Когато едновременното прилагане с аторвастатин е необходимо, се препоръчват пониски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин, надвишаващи 20 mg, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg веднъж дневно за 8 дни	↑ 4,4 пъти	
Саквинавир 400 mg два пъти дневно/Ритонавир (300 mg два пъти дневно от дни 5-7, повишен от 400 mg два пъти дневно на ден 8), дни 4-18, 30 min след дозата на аторвастатин		↑3,9 пъти	
Дарунавир 300 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg веднъж за 4 дни	↑3,3 пъти	
Интраконазол 200 mg веднъж дневно, 4 дни	40 mg еднократна доза	↑3,3 пъти	
Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑2,5 пъти	
Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑2,3 пъти	
Нелфинавир 1250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	↑1,7 пъти <sup>^</sup>	Няма специални препоръки
Сок от грейпфрут, 240 ml веднъж дневно*	40 mg еднократна доза	↑37%	Не се препоръчва приемът на големи количества сок от грейпфрут с аторвастатин
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg, еднократна доза	↑51%	След започване на терапията или след промяна на дозировката на дилтиазем се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	10 mg, еднократна доза	↑33%	Препоръчва се пониска максимална доза и клинично проследяване на пациентите.
Амлодипин 10 mg, еднократна доза	80 mg, еднократна доза	↑18%	Няма специални препоръки
Циметидин 300 mg, четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg, веднъж дневно за 4 седмици	↓ по-малко от 1% <sup>^</sup>	
Антиацидна суспензия от магнезиев и алуминиев хидроксид, 30 ml четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg, веднъж на ден, за 4 седмици	↓35% <sup>^</sup>	
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	↓41%	Няма специални препоръки





Рифампин 600 mg веднъж дневно, 7 дни (приемите са по едно и също време)	40 mg, еднократна доза	↑30%	Ако едновременният прием не може да се избегне, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Рифампин 600 mg веднъж дневно, 5 дни (приемите са по едно и също време)	40 mg, еднократна доза	↓80%	Препоръчва се пониска начална доза и клинично проследяване на пациентите.
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg, еднократна доза	↑35%	
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40 mg, еднократна доза	↑3%	
Боцепревир 800 mg, три пъти дневно, 7 дни	40 mg, еднократна доза	↑2,3 пъти	Препоръчва се пониска начална доза и клинично проследяване на пациентите. При едновременното приложение на боцепревир дозата на аторвастатин не трябва да превишава 20 mg.

<sup>&</sup>Стойностите, дадени като *x* пъти промяна, представят просто съотношение между съпътстващото прилагане и самостоятелното прилагане на аторвастатин (т.е. 1 път = няма промяна). Стойностите, дадени като % промяна, представляват % разлика по отношение на самостоятелно приложен аторвастатин (т.е. 0% = няма промяна).

<sup>#</sup> вж. точки 4.4 и 4.5 за клинична значимост.

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

<sup>^</sup> Сумарна аторвастатин евивалентна активност

Повишението е означено като „↑“, а понижението като „↓“

**Таблица 2: Ефект на аторвастатин върху фармакокинетиката на едновременно приложени лекарствени продукти**

Аторвастатин и схема на дозиране	Едновременно приложен лекарствен продукт		
	Лекарствен продукт/доза (mg)	Промяна в AUC <sup>&amp;</sup>	Клинични препоръки
80 mg, веднъж дневно за 10 дни	Дигоксин 0,25 mg, веднъж дневно, 20 дни	↑15%	Пациентите, приемащи дигоксин, трябва внимателно да бъдат проследявани.
40 mg, веднъж дневно за 22 дни	Перорални контрацептиви, веднъж дневно, 2 месеца - Норетиндрон 1 mg - Етинилестрадиол 35µg	↑28%	Няма специални препоръки
		↑19%	



80 mg, веднъж дневно за 15 дни	*Fenazon 600 mg, еднократна доза	↑3%	Няма специални препоръки
10 mg еднократна доза	Типранавир 500 mg, два пъти дневно/Ритонавир 200 mg, два пъти дневно, 7 дни	Няма промяна	Няма специални препоръки
10 mg, веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 1400 mg, два пъти дневно, 14 дни	↓27%	Няма специални препоръки
10 mg, веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 700 mg, два пъти дневно/Ритонавир 100 mg, два пъти дневно, 14 дни	Няма промяна	Няма специални препоръки

\*Стойностите дадени като % промяна представят % разлика по отношение на самостоятелно приложен аторвастатин (т.е 0% = няма промяна)

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

Повишението е означено като „↑“, а понижението като „↓“

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Аторва е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни контрацептивни средства през време на лечението (вж. точка 4.3).

##### Бременност

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

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

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

##### Кърмене

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

##### Фертилитет

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

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

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



#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-честите очаквани нежелани реакции са главно от страна на стомашно-чревния тракт – включително констипация, флатуленция, диспепсия, коремни болки и обикновено изчезват при продължаване на терапията.

По-малко от 2% от пациентите в клинични изпитвания са прекъснали лечението вследствие на нежелани реакции, свързани с Аторва.

Въз основа на данните от клиничните проучвания и обширния постмаркетингов опит, по-долу е представен профилът на нежелани лекарствени реакции на Аторва.

Честотата на събитията е определена въз основа на следните условия: чести (> 1/100, < 1/10); нечести (> 1/1000, < 1/100); редки (> 1/10 000, < 1/1000); много редки (< 1/10 000).

##### *Стомашно-чревни нарушения*

Чести: констипация, флатуленция, диспепсия, гадене, диария

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

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

Нечести: тромбоцитопения

##### *Нарушения на имунната система*

Чести: реакции на свръхчувствителност

Много редки: анафилаксия

##### *Ендокринни нарушения*

Нечести: алоpecia, хипер- или хипогликемия, панкреатит

##### *Психиатрични нарушения*

Чести: безсъние, кошмари

Нечести: амнезия

##### *Нарушения на нервната система*

Чести: главоболие

Нечести: замаяност, парестезия, хипоестезия, дисгеузия, амнезия

Редки: периферна невропатия

##### *Хепатобилиарни нарушения*

Нечести: хепатит

Редки: холестаза

Много редки: чернодробна недостатъчност

##### *Нарушения на кожата и подкожните тъкани*

Нечести: уртикария, кожен обрив, пруритус, алоpecia

Редки: ангиоедем, булозни ерупции (вкл. еритема мултиформе, синдром на Steves-Johnson и токсична епидермална некролиза)

##### *Нарушения на ухото и лабиринта*

Нечести: тинитус

Много редки: загуба на слуха

##### *Мускуло-скелетни нарушения*

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

Нечести: болки във врата, мускулна слабост



Редки: миозит, рабдомиолиза, миопатия, тендинопатия, понякога усложнени с разкъсване  
С неизвестна честота: имуномедирана некротизираща миопатия (вж.точка 4.4).

#### *Нарушения на възпроизводителната система*

Нечести: импотентност

Много редки: гинекомастия

#### *Общи нарушения*

Нечести: отпадналост, наддаване на тегло, умора, гръдна болка, болка в гърба, периферен оток, висока температура.

#### *Изследвания*

Както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, при пациенти, лекувани с Аторва, е съобщено за повишаване на серумните трансaminaзи. Тези промени обикновено са били леки и преходни и не са налагали прекъсване на лечението. Повишение на серумните трансaminaзи с клинично значение (повече от три пъти над нормалните стойности) е наблюдавано при 0,8% от пациентите, получаващи Аторва. Тези повишения не са били дозозависими и са се нормализирали при всички пациенти.

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

#### **Педиатрична популация**

Клиничната база данни за безопасност включва данни за безопасността при 249 пациенти в детска възраст, които са получавали аторвастатин, от които 7 пациенти са били под 6-годишна възраст, 14 пациенти на възраст между 6 и 9 години, и 228 пациенти са били между 10 и 17 години.

#### *Нарушения на нервната система:*

Чести: главоболие.

#### *Стомашно-чревни нарушения:*

Чести: главоболие.

#### *Стомашно-чревни нарушения:*

Чести: абдоминална болка.

#### *Изследвания*

Чести: повишаване на аланинаминотрансферазата, повишаване на серумната креатинкиназа.

Въз основа на наличните данни се очаква честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при деца да са същите като при възрастни. Понастоящем няма голям опит по отношение на безопасността в дългосрочен план при педиатричната популация.

При приложението на някои статини са съобщавани следните нежелани събития:

- нарушения на съня;
- нарушена сексуална функция;
- депресия;
- отделни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочна терапия).

#### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени 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 на Изпълнителната агенция по лекарствата.

**Контакти:**

Изпълнителна агенция по лекарствата.

**България**

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел: +35 928903417

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

#### **4.9. Предозиране**

Специфично лечение при предозиране с Аторва няма. В случай на предозиране, пациентът трябва да се лекува симптоматично и да се прилагат поддържащи грижи, ако се налага. Трябва да се мониторира чердробните функции и стойностите на серумната СРК. Поради екстензивното свързване с плазмените протеини, хемодиализата не се очаква да ускори значително екскрецията на Аторва от организма.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Лекарства, регулиращи липидите, HMG-CoA-редуктазни инхибитори.

АТС код: C10AA05

Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скорост-лимитиращ ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А в мевалонат, който е прекурсор на стеролите, включително на холестерола. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб се инкорпорират в липопротеините с много ниска плътност (VLDL) и се освобождават в кръвта за транспортирането им до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се формират от VLDL и се катаболизират главно посредством високо афинитетен LDL рецептор.

Аторвастатин понижава плазмените концентрации на холестерола и липопротеините чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и последващия биосинтез на холестерол в черния дроб. Освен това, аторвастатин повишава броя на LDL рецепторите по клетъчната повърхност в черния дроб, което води до повишаване на захващането и катаболизма на LDL.

Аторвастатин понижава производството на LDL и броя на LDL частиците. Аторвастатин причинява значително и дълготрайно повишаване на активността на LDL рецепторите, придружено с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL частици. Аторвастатин е ефикасен за понижаване на LDL холестерола при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролия, популация, която обикновено не се влияе от понижаващи липидите лекарства.

Установено е, че аторвастатин редуцира концентрациите на общия холестерол (30-46%), LDL холестерола (41-61%), аполипопротеин В (34-50%) и триглицеридите (14-33%), но води до различно по степен повишаване на HDL холестерола и аполипопротеин А1 в дозоопределящи клинични изпитвания. Тези резултати са валидни за пациенти с хетерозиготна фамилна и нефамилна хиперхолестеролия, както и със смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.



Доказано е, че понижаването на общия холестерол, LDL холестерола и аполипопротеин В намалява риска от сърдечно-съдови събития и сърдечно-съдова смърт. Проучванията за влиянието на аторвастатин върху заболяемостта и смъртността са в процес.

#### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа

В мултицентрово 8-седмично отворено проучване за милосърдна употреба с факултативен удължителен период с различна продължителност, са включени 335 пациенти, от които 89 с установена хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа. При тези 89 пациенти средното понижение на LDL холестерола е приблизително 20%. Аторвастатин е прилаган в дози до 80 mg/ден.

#### *Атеросклероза*

В клинично проучване REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid) Lower Study – Реверсия на атеросклерозата чрез агресивно липидно понижаване, ефектът на интензивно понижаване на липидите с аторвастатин 80 mg и стандартно понижаване на липидите с правастатин 40 mg при коронарна атеросклероза е оценен чрез вътресъдово ултразвуково изследване (IVUS) по време на ангиография при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС). В това рандомизирано, двойносляпо, мултицентрово, контролирано клинично проучване, IVUS е направен в началото на проучванията и на 18-ия месец, при 502-ма пациенти.

В групата на аторвастатин (n = 253) няма прогресия на атеросклерозата. Средният процент на промяна от изходното ниво в общия обем на атеросклеротичната плака (първичен критерий на проучването) е -0.4% (p = 0,98) в групата на аторвастатин и +2.7% (p = 0,001) в групата на правастатин (n = 249). В сравнение с правастатин, ефектите на аторвастатин са статистически значими (p = 0,02). Ефектът на интензивното липидно понижаване върху сърдечно-съдовата крайна цел (напр. необходимост от реваскуларизация, нефатален миокарден инфаркт, коронарна смърт) не е изследван в това проучване.

В групата на аторвастатин LDL холестеролът се е понижил до средна стойност от 2,04 mmol/L ± 0,8 (78,9 mg/dL ± 30) спрямо изходната стойност от 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28), а в групата на правастатините LDL холестеролът се е понижил до средна стойност 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 34,1% (правастатин -18,4%, p < 0,0001), средните нива на триглицеридите с 20% (правастатин: -6,8%, p < 0,0009), и средният аполипопротеин В с 39,1% (правастатин: -22,0%, p < 0,0001). Аторвастатин повишава средния HDL холестерол средно с 2,9% (правастатин: +5,6%, p = NS). Има средно намаление от 36,4 % на С-реактивния протеин в групата на аторвастатин в сравнение с намаление от 5,2% в групата на правастатин (p < 0,0001).

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

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

#### *Остър коронарен синдром*

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



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

*Профилактика на сърдечно-съдово заболяване*

Ефектът на аторвастатин върху фатална и нефатална исхемична болест на сърцето е оценен в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Пациентите са хипертоници, 40-79-годишни, без предходен миокарден инфаркт или лечение за стенокардия и с нива на общ холестерол (ОХ)  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Всички пациенти са имали най-малко 3 предефинирани сърдечно-съдови рискови фактора: мъжки пол, възраст  $\geq 55$ , пушене, диабет, анамнеза за ИБС при родственик от първа линия, ОХ:HDL-C  $> 6$ , периферно съдово заболяване, левокамерна хипертрофия, предходен мозъчносъдов инцидент, специфична ЕКГ аномалия, протеинурия/албуминурия. Не всички включени индивиди са били оценени като пациенти с висок риск за първо сърдечно-съдово заболяване.

Пациентите са лекувани с антихипертензивна терапия (или амлодипин-основен режим, или атенолол-основен режим), в комбинация с аторвастатин 10 mg дневно (n = 5168) или с плацебо (n = 5137).

Ефектът на намаляване на абсолютния и на относителния риск на аторвастатин е бил, като следва:

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

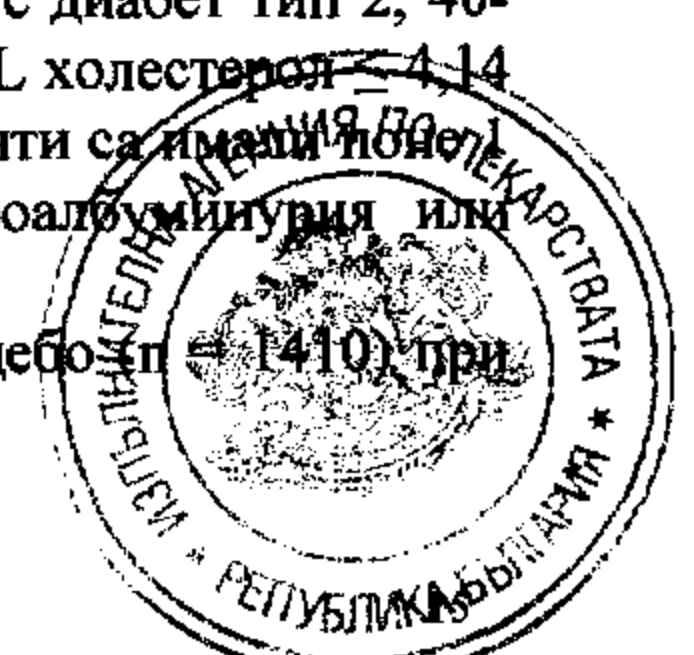
<sup>1</sup> Въз основа на разликата в общата честота на инцидентите, наблюдавани при средно проследяване от 3,3 години.

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

Общата и сърдечно-съдовата смъртност не са значимо намалени (185 спрямо 212 инцидента,  $p = 0,17$  и 74 спрямо 82 инцидента,  $p = 0,51$ ). В анализа в подгрупата по пол (81% мъже, 19% жени), благоприятен ефект на аторвастатин е бил наблюдаван при мъжете, но не може да се установи при жените, вероятно поради ниската честота на инциденти в женската подгрупа. Общата и сърдечно-съдовата смъртност са числено по-високи при жените (38 спрямо 30 и 17 спрямо 12), но това не е било статистически значимо. Имало е значително терапевтично взаимодействие от антихипертензивната основна терапия. Първичната крайна цел (фатална ИБС и нефатален МИ) са значимо редуцирани от аторвастатин при пациенти, лекувани с амлодипин [HR 0,47 (0,32-0,69),  $p = 0,00008$ ], но не и при тези, лекувани с атенолол [HR 0,83 (0,59-1,17),  $p = 0,287$ ].

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

Пациентите са лекувани с аторвастатин 10 mg дневно (n = 1428) или плацебо (n = 1410) при средно проследяване от 3,9 години.



Ефектът на намаляване на абсолютния и на относителния риск на аторвастатин е бил като следва:

Инциденти	Намаление на относителния риск (%)	Брой на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Намаление на абсолютния риск (%)	p-стойност
Големи сърдечно-съдови инциденти (фатални и нефатални ОМИ, тих МИ, внезапна ИБС смърт, нестабилна стенокардия, САВГ, РТСА, реваскулизация, инсулт)	37%	83 спрямо 127	3,2%	0,0010
МИ (фатални и нефатални ОМИ, тих МИ)	42%	38 спрямо 64	1,9%	0,0070
Инсулти (фатални и нефатални)	48%	21 спрямо 39	1,3%	0,0163

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

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

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

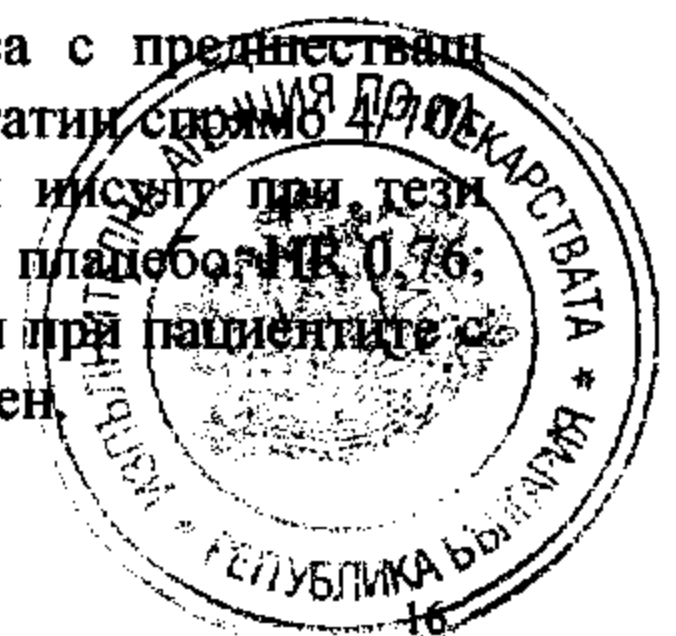
#### Рецидивиращ инсулт

В проучването *Предотвратяване на инсулт чрез агресивно намаляване нивата на холестерола* (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) (SRARCL) е бил оценен ефектът на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо по отношение появата на инсулт при 4731 пациенти с инсулт или преходна исхемична атака (TIA) в рамките на предходните 6 месеца и без анамнеза за ИБС. Пациентите са 60% мъже, 21-92 години (средна възраст 63 години) и средно изходно ниво на LDL 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Средната стойност на LDL-C е била 73 mg/dl (1,9 mmol/l) по време на лечението с аторвастатин и 129 mg/dl (3,3 mmol/l) по време на лечението с плацебо. Медианата на проследяване е 4,9 години.

Аторвастатин 80 mg е намалил риска от първичната крайната точка и фатален инсулт с 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00;  $p = 0.05$  или 0,84; 95% CI, 0,71-0,99;  $p = 0.03$  след адаптиране на изходните характеристики) в сравнение с плацебо. Общата смъртност е 9,1% (216/2365) при аторвастатин спрямо 8,9 % (211/2366) при плацебо.

В пост хок анализ аторвастатин 80 mg е намалил честотата на исхемичен инсулт (28/2365, 9,2% спрямо 247/2366, 11,6%,  $p = 0.01$ ) и е повишил честотата на хеморагичен инсулт (55/2365, 2,3% спрямо 33/2366, 1,4%  $p = 0.02$ ) в сравнение с плацебо.

- Рискът от хеморагичен инсулт е увеличен 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 0,27-9.82).
- Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациенти, които са с предшестващ лакунарен инфаркт при включване в проучването (20/708 при аторвастатин спрямо 47/708 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 преходен лакунарен инфаркт, които получават аторвастатин 80 mg на ден.





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

#### Педиатрична популация

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

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

Началната доза аторвастатин в коHORTA А е 5 mg дневно и 10 mg в коHORTA Б. Дадена е възможност началната доза да се удвои, ако не е достигната таргетната стойност за LDL-C  $< 3,35$  mmol/l на четвъртата седмица и ако аторвастатин се понася добре.

Средните стойности за LDL-C, TC, VLDL-C и Apo B са намалели през втората седмица при всички пациенти. При пациентите, на които дозата е била удвоена, се наблюдавало допълнително намаление на стойностите на втората седмица при първото измерване след повишаване на дозата. Средният процент на понижение на стойностите на липидните параметри е бил сходен за двете коHORTи без значение дали пациентите са били оставени на тяхната първоначална дозировка или тя е била удвоена. На 8-ата седмица средно процентът на промяна от базовите стойности на LDL-C и TC е бил приблизително 40% и съответно 30% над обсега на въздействие.

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

В двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, последвано от отворена фаза на проучването, 187 момчета и момичета, след първата менструация, на възраст 10-17 години (средно 14,1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия или тежка хиперхолестеролемия са били рандомизирани на аторвастатин (n = 47) за 26 седмици, след което всички получават аторвастатин за 26 седмици. Дозировката на аторвастатин (веднъж дневно) е 10 mg за първите 4 седмици и последващо увеличаване до 20 mg, в случай че LDL-C нивата са  $> 3,36$  mmol/l. Аторвастатин сигнификантно намалява плазмените нива на общия холестерол, LDL-C, триглицеридите и аполипопротеин В през първите 26 седмици на двойносляпата фаза. Средната достигната стойност на LDL-C е 3,38 mmol/l (range: 1.81-6.26 mmol/l) в групата на аторвастатин сравнена с 5,91 mmol/l (range: 3,93-9,96 mmol/l) в плацебо-групата през 26-седмичната двойносляпа фаза.

Допълнително педиатрично проучване на аторвастатин срещу колестипол при пациенти с хиперхолестеролемия на възраст 10-18 години установява, че аторвастатин (n = 25) предизвиква сигнификантно намаление на LDL-C на 26-ата седмица (p < 0,05), сравнен с колестипол (n = 31).

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

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

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

### *Абсорбция*



Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение; максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) се достига в рамките на 1-2 часа. Степента на абсорбция нараства право пропорционално на дозата на аторвастатин.

Бионаличността на аторвастатин след перорално приемане на филмирани таблетки е 95-99% в сравнение с бионаличността на пероралния разтвор. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12%, а системната наличност на активен НМО-СоА редуктазен инхибитор е около 30%. Ниската системна наличност се дължи на пресистемния клирънс в стомашно-чревната лигавица и/или на ефекта на първо преминаване при чернодробния метаболизъм.

#### *Разпределение*

Средният обем на разпределение на аторвастатин е приблизително 38l. Аторвастатин се свързва с плазмените протеини в повече от 98%.

#### *Метаболизъм*

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани производни и различни бета-оксидационни продукти. Тези съставки допълнително се метаболизират посредством глюкуронизация. In vitro, инхибирането на НМС-СоА редуктазата от орто- и парахидроксилирани метаболити е еквивалентно на полученото с аторвастатин. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторната активност за НМО-СоА редуктазата се дължи на активните метаболити.

#### *Екскреция*

Аторвастатин се екскретира главно с жлъчката след чернодробен и/или екстрачернодробен метаболизъм. Лекарственият продукт обаче изглежда не подлежи на значителна ентерохепатална рециркулация. Средният плазмен полуживот на аторвастатин е приблизително 14 часа. Благодарение на контрибуцията на активните метаболити, плазменият живот на инхибиторната активност по отношение на НМС-Со-А редуктазата е приблизително 20-30 часа.

#### *Специални групи пациенти*

##### *Пациенти в старческа възраст*

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите метаболити са по-високи при здрави пациенти в старческа възраст, отколкото при по-младите, но липидопонижаващите ефекти при двете възрастови групи са сходни.

##### *Педиатрична популация*

– В отворено, 8-седмично проучване, педиатрични пациенти (на възраст 6-7 години) 1 стадий по Tanner –  $\geq 2$  ( $n = 24$ ) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и базови стойности на LDL-C –  $\geq 4$  mmol/l са лекувани с 5 и с 10 mg, веднъж дневно. Единствената значителна промяна във фармакокинетичния модел на популацията, лекувана с аторвастатин, е телесната маса. Видимият перорален клирънс на аторвастатин при педиатрични пациенти се явява подобен на този при възрастни след алометрично измерване на телесното тегло. Съответно намаление на LDL-C и TC е било наблюдавано в диапазона на експозиция на аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

##### *Пол*

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

##### *Бъбречно увреждане*

Бъбречните заболявания не повлияват плазмените концентрации или липидните ефекти на аторвастатин и неговите активни метаболити.



### *Чернодробна недостатъчност*

Плазмената концентрация на аторвастатин и неговите активни метаболити значително се повишава ( $C_{max}$  приблизително 16-кратно, а AUC 11-кратно) при пациенти с хронична алкохолна болест на черния дроб (Childs-Pugh B).

### SLOC1B1 полиморфизъм

Чернодробното захващане на всички HMG-CoA-редуктазни инхибитори, включително аторвастатин, се извършва посредством OATP1B1 транспортен протеин. При пациенти със SLOC1B1 полиморфизъм има риск от повишена експозиция на аторвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизъм при гена, кодиращ OATP1B1 (SLOC1B1 c.521CC), е свързан с 2,4 пъти по-висока системна наличност на аторвастатин (AUC) в сравнение с индивиди без този генотипен вариант (c.521TT). При тези пациенти е възможно също генетично да е нарушено чернодробното захващане на аторвастатин. Възможните последствия върху ефикасността са неизвестни.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Аторвастатин не е показал мутагенен или кластогенен потенциал батерия от 4 *in vitro* теста и в един анализ *in vivo*. Аторвастатин не е бил карциногенен при плъхове, но при прилагане на високи дози при мишки (довели до 6-11 пъти по-високи стойности на AUC (0-24 часа) в сравнение с тези при хора, приемащи най-високата препоръчителна доза) са се появили случаи на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женските животни. Има данни от проучвания при животни, че HMG-CoA-редуктазните инхибитори може да влияят върху развитието на ембрионите и фетусите. При плъхове, зайци и кучета аторвастатин няма ефект върху фертилитета и не е тератогенен, но при токсични за майката дози, при плъхове и зайци е наблюдавана фетална токсичност. развитието на поколението при плъхове е забавено и постнаталното оцеляване намалено при експозиция на майката на високи дози аторвастатин. При плъхове има доказателство за преминаване на лекарството през плацентата. При плъхове концентрациите на аторвастатин в плазмата и в млякото са били близки. Не е известно дали аторвастатин и неговите метаболити се екскретират в кърмата.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### *Ядро на таблетката:*

Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат (E572)  
Натриев лаурилсулфат  
Микрокристална целулоза/силициев диоксид, колоиден безводен  
Бутилхидроксианизол (E320)  
Кросповидон (E1202)  
Натриев хидрогенкарбонат (E500)  
Синеспум

#### *Обвивка:*

Лактоза монохидрат  
Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 4000

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**



2 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 30°C.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Филмираните таблетки са опаковани в блистери Al/Al, поставени в картонена кутия. Всяка кутия съдържа 30 таблетки.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД  
гр. София 1172, “Г. М. Димитров” № 1, България

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. номер: Atorva 10 mg –20110562

Рег. номер: Atorva 20 mg – 20110563

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

27.08.2011г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Август, 2016 г.

