

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20120771

Разрешение № 4-18613 20.09.2012

Добрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТАторвин 80 mg филмирани таблетки
Atorvin 80 mg film-coated tablets**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ****2.1. Общо описание**Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg аторвастатин под формата на аторвастатин калций, кристален (*atorvastatin calcium crystalline*).**2.2. Качествен и количествен състав**Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка Аторвин 80 mg съдържа 256,60 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощни вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМАФилмирани таблетки
Бели продълговати филмирани таблетки.**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1. Терапевтични показания**Хиперхолестеролемия

Аторвин е показан като допълнение към диетата за намаляване на повишените общ холестерол, LDL-холестерол, аполиipoprotein В и триглицериди при пациенти с първична хиперхолестеролемия, включително фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготен вариант) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (отговаряща на тип IIa и тип IIb от класификацията на Fredrickson), когато ефектът на диетата и другите нефармакологични средства е недостатъчен.

Аторвин е показан също и за понижаване 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 недостъпни.

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

Профилактика на сърдечно-съдови инциденти при пациенти, при които е оценено, че имат 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 приложениеДозировка

Преди да започне лечение с Аторвин пациентът трябва да бъде поставен на стандартна понижаваща холестерола диета и трябва да продължи да спазва тази диета по време на



лечението. Дозите трябва да бъдат индивидуализирани в зависимост от изходните нива на LDL-C, целта на лечението и реакцията на пациента.

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

За пациенти, приемащи лекарства, които взаимодействат с аторвастатин началната доза трябва да бъде 10 mg дневно, а максимална доза от по-малко от 80 mg на ден трябва да бъде преценена допълнително. В някои случаи може да се наложи намаляване на дозата или където е уместно, временно прекратяване на лечението (вж. точки 4.4 и 4.5).

Първична хиперхолестеролемия комбинирана (смесена) хиперлипидемия

Възрастни

Повечето пациенти се повлияват успешно с Аторвин 10 mg филмирани таблетки 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

Възрастни

Лечението започва с Аторвин 10 mg филмирани таблетки веднъж дневно. Дозите се индивидуализират и коригират на всеки 4 седмици до 40 mg дневно. След това дозата може да бъде увеличена до максимум 80 mg дневно или Аторвин 40 mg филмирани таблетки еднократно се комбинират със секвестрант на жлъчните киселини.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Възрастни

В проучване, включващо пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, повечето пациенти се повлияли добре от 80 mg аторвастатин. (вж. точка 5.1).

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

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

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Бъбречните заболявания нямат влияние върху плазмените концентрации на Аторвин или неговия ефект върху липидите; поради това промяна в дозата не се налага (вж. точка 4.4).

Приложение при пациенти с чернодробна недостатъчност

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

Пациенти в старческа възраст

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

Педиатрична популация

Хиперхолестеролемия:

Прилагането на лекарствения продукт в педиатрията трябва да се извършва само от специалист с опит в лечението на детска хиперлипидемия, като пациентите трябва да бъдат пределявани редовно по отношение напредъка на лечението.



При пациенти на 10 и повече години препоръчителната стартова доза аторвастатин е 10 mg дневно с увеличаване до 20 mg дневно. Увеличението 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 подходящи при тази популация.

Начин на приложение

Аторвин е предназначен за перорално приложение. Всяка дневна доза аторвастатин се приема наведнъж и може да бъде приемана по всяко време на деня със или без храна.

4.3. Противопоказания

Аторвастатин е противопоказан при пациенти:

- със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.;
- с активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на серумните трансаминлази, надхвърлящо 3 пъти горната граница на нормата;
- с миопатия;
- по време на бременност;
- по време на кърмене и при жени с детероден потенциал, неприлагащи сигурни контрацептивни средства (вж. точка 4.6).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Чернодробни прояви

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

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

Stroke Prevention by Aggressive reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)

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

Прояви от страна на скелетната мускулатура

Аторвастатин, както и другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, в редки случаи може да окаже неблагоприятно въздействие върху скелетната мускулатура и да причини миопатия.



миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдомиолиза, потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със значително повишение на нивата на СРК (> 10 пъти над нормата), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат да доведат до бъбречна недостатъчност. В тези случаи нивата на креатинин киназата трябва да бъдат наблюдавани.

Преди лечението

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

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- анамнеза, вкл. и семейна, за наследствени заболявания на мускулите;
- анамнеза за мускулна токсичност от статин или фибрат;
- анамнеза за чернодробно заболяване и/или употреба на значителни количества алкохол;
- при пациенти в напреднала възраст (> 70 г.) трябва да се има предвид необходимостта от това изследване в зависимост от наличието на други фактори, предразполагащи към рабдомиолиза.

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

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

Измерване на креатинин фосфокиназата (СРК)

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

По време на лечението

- Пациентите трябва да бъдат предупредени веднага да съобщават за поява на мускулни болки, чувствителност или слабост, особено в случаите, когато това е придружено с неразположение или повишение на температурата.
- Трябва да се изследват нивата на СРК, ако се появят такива симптоми по време на терапията с аторвастатин. Необходимо е прекратяване на терапията, ако се установи, че тези нива са значително повишени (> 5 пъти над нормата).
- Трябва да се обмисли прекратяване на лечението, ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват постоянен дискомфорт, дори и в случаите, когато СРК са повишени до ≤ 5 пъти над нормата.
- Ако симптомите отшумят и нивата на СРК 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.

Тези повишения в нивата на СРК трябва да се вземат под внимание при оценяване възможността от инфаркт на миокарда при различните диагнози при болка в гърдите.

Както при останалите лекарствени медикаменти от този клас, така и тук е докладвана рабдомиолиза със силна бъбречна недостатъчност. История на бъбречно заболяване може да бъде рисков фактор за развитието на рабдомиолиза. Тези пациенти трябва да бъдат строго наблюдавани за скелетно мускулни нарушения.



Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременен прием на аторвастатин с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като циклоспорин, еритромицин, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, ниацин, гемфиброзил, други фибрати или HIV-протеазни инхибитори. Рискът от миопатия може също да бъде повишен при едновременното приложение с езетимиб. Ако е възможно, вместо тези лекарства трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи терапии). В случаи, когато е необходимо едновременното приложение на тези лекарства с аторвастатин, ползата и рискът от съпътстващото лечение трябва да бъдат обмислени внимателно. Когато пациентите получават лекарства, повишаващи плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва по-ниска начална доза на аторвастатин. В случаите с циклоспорин, кларитромицин и итраконазол трябва да се обсъди по-ниска доза на аторвастатин и се препоръчва съответно клинично мониториране на тези пациенти (вж. точка 4.5).

Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, лактазен дефицит на Lapp или гюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Временно прекратяване на приема на аторвастатин би било подходящо по време на терапия с фусидна киселина (вж. точка 4.5).

Интерстициална белодробна болест

Изолирани случаи на интерстициална белодробна болест са докладвани при някои статини, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Симптомите могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на цялостното здравословно състояние на организма (виене на свят, загуба на тегло и треска). Ако се установи, че пациент е развил интерстициална белодробна болест, терапията със статини трябва да бъде прекратена.

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

Рискът от миопатия при лечение с HMG CoA-редуктазни инхибитори се повишава при едновременно прилагане на циклоспорин, фибрати, макролидни антибиотици, включително еритромицин, азолови антимиотици, HIV-протеазни инхибитори или ниацин, като много рядко се стига до рабдомиолиза с бъбречна дисфункция вследствие миоглобинурия. В случаи, когато е необходимо едновременното приложение на тези лекарства с аторвастатин, ползата и рискът от комбинирано лечение трябва внимателно да бъдат преценени. Когато пациентите получават лекарства, които повишават плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва по-ниска начална доза на аторвастатин. В случая на циклоспорин, кларитромицин и итраконазол се препоръчва да се обмисли по-ниска доза аторвастатин и съответно клинично мониториране на тези пациенти (вж. точка 4.4).

Транспортерни инхибитори: Аторвастатин и метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1 транспортера. Едновременното приложение на аторвастатин 10 mg и циклоспорин 5,2 kg/mg/ден е довело до повишение 7,7 пъти на експозицията на аторвастатин. В случаи, когато е необходимо едновременното приложение на аторвастатин с циклоспорин, дозата на аторвастатин не трябва да надвишава 10 mg.

Кларитромицин / еритромицин:

Едновременното приложение на аторвастатин 10 mg еднократно дневно и кларитромицин (500 mg 2 пъти дневно) води до повишение 4,4 пъти на експозицията на аторвастатин. В случаи, когато е необходимо едновременно приложение на кларитромицин и аторвастатин, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин, надвишаващи 40 mg, се препоръчва подходящо клинично мониториране на тези пациенти.

Еритромицин и кларитромицин са известни инхибитори на цитохром P-450 3A4. Едновременното приложение на аторвастатин 80 mg дневно с еритромицин (500 mg 4 пъти дневно) води до 33% повишение на експозицията на общата активност на аторвастатин.



Итраконазол: Едновременният прием на аторвастатин 20 mg до 40 mg и итраконазол 200 mg дневно води до повишение 1,5-2,3 пъти на експозицията на аторвастатин. В случаи, когато е необходимо едновременно приложение на итраконазол с аторвастатин, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин, надвишаващи 40 mg, се препоръчва подходящо клинично мониториране на тези пациенти.

Протеазни инхибитори: Едновременният прием на аторвастатин и протеазни инхибитори, известни като инхибитори на цитохром P-450 3A4, е свързан с повишение на плазмените концентрации на аторвастатин.

Дилтиазем хидрохлорид

Едновременното приложение на 240 mg дилтиазем и 40 mg аторвастатин е довело до повишение с 51 % на експозицията на аторвастатин. След започване на лечение с дилтиазем или след промяна на дозите се препоръчва подходящо клинично мониториране на тези пациенти.

Езетимиб

Самостоятелното приложение на езетимиб се свързва с миопатия. Затова рискът от миопатия може да бъде повишен при едновременното приложение на езетимиб и аторвастатин.

Сок от грейпфрут: Съдържа едно или повече вещества, които инхибират CYP 3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствени средства, които се метаболизират от CYP 3A4. Приемът на 240 ml сок от грейпфрут води до повишаване на AUC на аторвастатин с 37 % и намаление на AUC на активния ортохидрокси метаболит с 20,4%. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 l за 5 дни) повишават AUC на активните HMG-CoA-редуктазни инхибитори (аторвастатин и неговите метаболити) 1,3 пъти. Ето защо не се препоръчва едновременен прием на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин.

Индуктори на цитохром P-450 3A4:

Едновременното приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром P-450 3A4 (напр. ефавиренц, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до променливи редуции на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради двойния механизъм на взаимодействие на рифампин (индукция на цитохром P-450 3A4 и инхибиране на транспортера на хепатоцитния захват 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 плазмените концентрации на аторвастатин.

Верапамил и амиодарон

Проучвания за взаимодействия с верапамил и амиодарон не са проведени. Известно е, че верапамил, както и амиодарон, инхибират CYP3A4 активността и едновременното им приложение с аторвастатин може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин.

Едновременно приложение с други лекарства

Гемфиброзил/Фибрати:

Самостоятелната употреба на фибрати се свързва понякога с миопатия. Рискът от миопатия, индуцирана от аторвастатин, може да се повиши при едновременното приложение на фибрати. (вж. точка 4.4.). Едновременното приложение на гемфиброзил 600 mg два пъти дневно води до повишение с 24% на експозицията на аторвастатин.

Дигоксин: При многократно приложение на дигоксин едновременно с 10 mg аторвастатин не се установи промяна в равновесните плазмени концентрации на дигоксин. Въпреки това обаче се наблюдава около 20%-но увеличение на плазмените концентрации на дигоксин след прием на аторвастатин 80 mg дневно. Това взаимодействие може да бъде обяснено с инхибирането на мембранния транспортен протеин P-гликопротеин. Пациенти, които приемат дигоксин, трябва да бъдат внимателно проследявани.



Перорални контрацептиви: Едновременното прилагане на аторвастатин с орален контрацептив води до повишена концентрация на норетидрон и етинил естрадиол. Тези повишени концентрации трябва да се имат предвид при определяне дозата на пероралните контрацептиви.

Колестипол: Плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити са били по-ниски (приблизително с 25%) когато колестипол е даван заедно с аторвастатин. Ефектът спрямо липидните нива обаче е бил по-изразен, когато Аторвин и колестипол са прилагани едновременно, отколкото при самостоятелно приложение на двете лекарствени средства.

Антиациди: Едновременното прилагане на аторвастатин с антиацидна суспензия, съдържаща магнезиев или алуминиев хидроксид, намалява плазмената концентрация на аторвастатин и активните му метаболити с приблизително 35%; понижението на LDL-холестерола не е било повлияно.

Варфарин: Едновременното прилагане на аторвастатин и варфарин води до леко понижение на протромбиновото време в първите дни на лечението и връщане към нормата към 15-тия ден. Въпреки това пациентите, получаващи варфарин, трябва да бъдат внимателно наблюдавани, ако към лечението са добави Аторвин.

Феназон: При многократното едновременно приложение на аторвастатин и феназон е забелязано слабо до липсващо намаление на клирънса на феназон.

Циметидин: В проведено проучване не е установено взаимодействие между циметидин и Аторвин.

Амлодипин: В проучване за лекарствени взаимодействия при здрави субекти едновременното приложение на аторвастатин 80 mg и амлодипин 10 mg е довело до повишение с 18% на експозицията на аторвастатин.

Фусидна киселина: Въпреки че няма проведени проучвания относно взаимодействието между аторвастатин и фусидна киселина, са наблюдавани сериозни мускулни проблеми като рабдомиолиза при пост-маркетинговия опит с тази комбинация.

Други: В клинични проучвания, при които аторвастатин е приеман с антихипертензивни или хипогликемизиращи лекарства, не са отчетени клинично значими взаимодействия.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Аторвастатин е противопоказан по време на бременност. Жени с детероден потенциал трябва да прилагат ефикасни противозачатъчни средства (вж. точка 4.3).

Едномесечен период е необходим от прекратяване на терапията с аторвастатин до планиране на бременност.

Опити с животни сочат, че HMG-CoA-редуктазните инхибитори могат да повлияят развитието на ембриона или фетуса. Развитието на ембриони на плъхове е било забавено и постнаталната преживяемост – намалена след прилагане на аторвастатин в дози над 20 mg/kg дневно (системна клинична експозиция) при бременни животни.

Кърмене

Аторвастатин е противопоказан по време на кърмене.



При плъхове плазмената концентрация на аторвастатин и неговите активни метаболити е сходна с тази в кърмата. Не е известно дали лекарственото средство и метаболитите му се екскретират в човешката кърма (вж. точка 4.3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Лекарствените реакции са най-често леки и краткотрайни. При клинични проучвания с 16 066 пациенти (8 755, приемащи аторвастатин и 7311, приемащи плацебо) в продължение на 53 седмици, 5,2 % от пациентите на аторвастатин са прекратили участието си поради нежелани лекарствени реакции, предизвикани от аторвастатин, в сравнение с 4% от пациентите на плацебо.

Въз основа на данните от клинични проучвания и обширния постмаркетингов опит по-долу е представен профилът на нежеланите лекарствени реакции на аторвастатин.

Нежеланите лекарствени реакции са описани по-долу съгласно класификацията MedDRA по системи и органи.

Честотите са дефинирани съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); 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).

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: констипация, флатуленция, диспепсия, гадене, диария

Нечести: анорексия, повръщане

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Нечести: тромбоцитопения

Нарушения на имунната система:

Чести: алергични реакции

Много редки: анафилаксия

Нарушения на ендокринната система:

Нечести: алоpecia, хипергликемия, хипогликемия, панкреатит

Психични нарушения:

Чести: безсъние

Нечести: амнезия

Нарушения на нервата система:

Чести: главоболие, замаяване, парестезия, хипоестезия

Нечести: периферна невропатия

Много редки: дисгеузия

Нарушения на очите:

Много редки: нарушение на зрението

Хепатобилиарни нарушения:

Редки: хепатит, холестатична жълтеница

Много редки: чернодробна недостатъчност



Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: кожен обрив, сърбеж

Нечести: уртикария

Много редки: ангионевротичен едем, булезни обриви (включително erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза)

Нарушения на ухото и лабиринта:

Нечести: шум в ушите

Много редки: загуба на слуха

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: миалгия, артралгия

Нечести: миопатия

Редки: миозит, рабдомиолиза, мускулни крампи

Много редки: руптура на сухожилие

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: импотентност

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: астения, гръдна болка, болка в гърба, периферни отоци, умора

Нечести: неразположение, наддаване на тегло

Проучвания:

Както и при другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, при пациенти, лекувани с аторвастатин, е съобщавано за повишени серумни трансаминази. Тези промени обикновено са били леки и преходни и не са налагали преустановяване на терапията. Клинично значими (повече от 3 пъти над нормалните стойности) повишения на трансаминазите са установени при 0,8% от болните на лечение с аторвастатин. Тези повишения са били дозозависими и обратими при всички пациенти.

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

4.9. Предозирање

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: HMG-CoA-редуктазни инхибитори, АТС код: С10АА05

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Аторвастатин е селективен, компетитивен HMG-CoA-редуктазен инхибитор, скоростопределящ ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарилкоензим А до мевалонат, прекурсор на стеролите, включително на холестерола. Триглицеридите и холестеролът в черния



дроб се включват в състава на липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и се отделят в плазмата за пренасяне до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се катаболизират преди всичко от рецептори с висок афинитет към LDL.

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

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

Установено е, че аторвастатин понижава общия холестерол, LDL-холестерола, аполипопротеин В и триглицеридите, като същевременно води до вариабилни повишения на HDL-C и аполипопротеин А₁ в доза-зависимо проучване както е показано в таблица 1.

ТАБЛИЦА 1. Дозозависимо проучване при пациенти с първична хиперхолестеролемия						
Аторвастатин Доза (mg)	N	Общ-С	LDL-C	Аpo В	TG	HDL-C
Плацебо	12	5	8	6	-1	-2
10	11	-30	-41	-34	-14	4
20	10	-35	-44	-36	-33	12
40	11	-38	-50	-41	-25	-3
80	11	-46	-61	-50	-27	3

Аторвастатин увеличава в различна степен, но въпреки това минимална аполипопротеин А₁. Въпреки това, няма ясен дозозависим ефект.

При преглед на 24 завършени проучвания става ясно, че аторвастатин увеличава нивата на HDL-холестерола и намалява съотношенията LDL/HDL и общия холестерол/HDL.

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

Клинична ефикасност и безопасност

Аторвастатин е ефикасен при намаляване на LDL-холестерола при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, при които обикновено няма терапевтичен отговор към лекарства, понижавачи липидите. В проучване, 41 пациенти на възраст от 6 до 51 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия или с тежка хиперхолестеролемия, които имали намаляване на LDL-холестерола с 15% при предишна терапия, провеждана с най-високата доза от комбинация от лекарства, получавали от 40 до 80 mg дневно аторвастатин. 24 пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия получавали 80 mg аторвастатин. При 19 от тези 24 пациенти се наблюдавало намаление на LDL-холестерола с повече от 15% (средно с 26%, обхват 18-42%).



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

Атеросклероза

В клиничното проучване REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering 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, двойно-сляпо, мултицентрово, контролирано клинично проучване, IVUS е направено в началото на проучването и на 18-ия месец при 502 пациенти. В групата на аторвастатин (n=253) няма прогресия на атеросклерозата.

Средният процент на промяна в общия обем на атеросклеротичната плака от началото на проучването (първичен критерий на проучването) е -0,4% (p=0,98) в групата на аторвастатин и +2,7% (p=0,001) в групата на правастатин (n=249). В сравнение с правастатин, ефектите на аторвастатин са статистически значими (p=0,02). Ефектът на интензивното липидно понижаване върху 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 средната стойност от 2,04 mmol/L \pm 0,8 (78,9 mg/dL \pm 30) спрямо изходната стойност от 3,98 mmol/L \pm 0,7 (150 mg/dL \pm 28), а в групата на правастатин LDL-холестеролът се понижил до средната стойност от 2,85 mmol/L \pm 0,7 (110 mg/dL \pm 26) спрямо изходната стойност от 3,98 mmol/L \pm 0,7 (150 mg/dL \pm 26) (p<0,0001). Аторвастатин също така значително е намалил средните стойности на общия холестерол с 34,1% (правастатин: -18,4%, p<0,0001), средните нива на триглицеридите с 20% (правастатин: -6,8%, p<0,0009) и средния аполипопротеин В с 39,1% (правастатин -22,0%, p<0,0001). Аторвастатин е повишил средния HDL-C холестерол средно с 2,9% (правастатин +5,6 %, p=NS). Има средно намаление от 36,4% на C-реактивния протеин в групата на аторвастатин в сравнение с намаление от 5,2% в групата на правастатин (p<0,0001).

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

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

Педиатрична популация

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия при деца

При двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване последвано от открита фаза, 187 момчета и момичета на възраст между 10 и 17 години (средна възраст 14,1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия или тежка хиперхолестеролемия били рандомизирани на лечение с аторвастатин (n=140) или плацебо (n=47) в продължение на 26 седмици, след което всички приемали аторвастатин в продължение на още 26 седмици. Критерии за включване в проучването са 1) изходно ниво на LDL-холестерола \geq 4,91 mmol/l или 2) изходно ниво на LDL-холестерола \leq 4,14 mmol/l и доказана фамилна хиперхолестеролемия или документирано сърдечно-съдово заболяване от първа или втора степен. Средната изходна стойност на LDL-холестерола е 5,65 mmol/l (диапазон: 3,58-9,96 mmol/l) при групата на аторвастатин спрямо 5,95 mmol/l (диапазон: 3,58-9,96 mmol/l) при плацебо групата. Дозировката на аторвастатин (веднъж дневно) е 10 mg за първите 4 седмици и се увеличава до 20 mg, ако нивото на LDL-холестерола е > 3,36 mmol/l. Броят на пациентите, приемащи аторвастатин, при които се наложило увеличаване на дозата до 20 mg след 4-седмично лечение по време на двойно-сляпата фаза от проучването е 80 (57,1%).



Аторвастатин значително намалява плазмените нива на общия холестерол, LDL-холестерола, триглицеридите и аполопротеин В по време на 26 седмично двойно сляпо проучване (вж. Таблица 2).

ТАБЛИЦА 2. Липидопонижаващ ефект на аторвастатин при юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа или тежка хипохолестеролемиа (среден процент на промяна от изходното ниво на първичната крайна точка при intention- to-treat-population)

Доза	N	Total-C	LDL-C	HDL-C	TG	Аpo B
Плацебо	47	-1.5	-0.4	-1.9	1.0	0.7
Аторвастатин	140	-31.4	-39.6	2.8	-12.0	-34.0

Средната стойност на LDL-холестерола е 3.38 mmol/l (диапазон: 1,81–6,26 mmol/l) при групата на аторвастатин и 5,91 mmol/l (диапазон: 3,93–9,96 mmol/l) при плацебо групата по време на 26-седмичното двойно-сляпо проучване.

При това строго контролирано проучване не са установени промени в ръста или сексуалната зрялост на момчетата или при дължината на менструалния цикъл при момичетата. Аторвастатин не е изследван при контролирани клинични проучвания, включващи пациенти преди пубертета или пациенти по-малки от 10-годишна възраст. Безопасността и ефикасността при дози над 20 mg не са изследвани при деца. Не е проучвана ефикасността и на дълготрайни терапии за намаляване на заболяемостта при деца и смъртността при възрастни.

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

Ефектът на аторвастатин върху фатално и нефатално сърдечно-съдово заболяване е оценен в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Пациентите са хипертоници, 40-79-годишни, без предходен миокарден инфаркт или лечение за стенокардия и с нива на общ холестерол (ОХ) $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Всички пациенти са имали най-малко 3 предварително дефинирани сърдечно-съдови рискови фактори: мъжки пол, възраст ≥ 55 години, пушене, диабет, анамнеза за ИБС при родственик от първа линия, ОХ:HDL-C > 6 , периферно съдово заболяване, левокамерна хипертрофия, предходен мозъчно-съдов инцидент, специфична ЕКГ аномалия, протеинурия/албуминурия. Не всички включени пациенти са преценени като пациенти с висок риск за първи сърдечно-съдов инцидент.

Пациентите са лекувани с антихипертензивна терапия (или амлодипин – базиран режим, или втенолол – базиран режим), както и аторвастатин 10 mg дневно (n=5168) или плацебо (n=5137).

Ефектът на намаляване на абсолютния и относителния риск при употреба на аторвастатин е бил както следва:

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

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



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

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

Ефектът на аторвастатин върху фатално и нефатално сърдечно-съдово заболяване е също оценен в рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, плацебо-контролирано проучване Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) при пациенти с тип 2 диабет, 40-75-годишни, без предходна анамнеза за сърдечно-съдово заболяване и с LDL-C $\leq 4-14$ mmol/l (160 mg/dl) и триглицериди $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Всички пациенти са имали поне 1 от следните рискови фактори: хипертония, настоящо 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 за намаляване на абсолютния и относителния риск с аторвастатин е бил както следва:

Инцидент	Относително намаление на риска (%)	Брой на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно намаление на риска ¹ (%)	Стойност на p
Големи сърдечно-съдови инциденти (фатален и нефатален ОМИ, тих МИ, внезапна ИБС смърт, нестабилна стенокардия, CABG, PTCA, ревазулизация, 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

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

ОМИ-остър миокарден инфаркт; CABG – коронарен артериален байпас; ИБС – исхемична болест на сърцето; МИ-миокарден инфаркт; PTCA – перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика.

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



Рецидивиращ инсулт

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

Аторвастатин 80 mg е намалил риска от първична крайна цел фатален и нефатален инсулт с 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,71-1,00, $p=0,05$ или 0,84; 95% ЦИ, 0,71-0,99; $p=0,03$ след адаптиране на изходните характеристики) в сравнение с плацебо. Общата смъртност е 9,1% (216/2365) при аторвастатин спрямо 8,9% (211/2366) при плацебо.

В post-hoc анализ аторвастатин 80 mg е намалили честотата на исхемичен инсулт (218/2365, 9,2% спрямо 274/2366, 11,6%, $p=0,02$) 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 при пациенти, 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) и рискът от исхемичен инсулт е сходен в двете групи (3/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82)
- Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациенти, които са с 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 пациенти с преходен лакунарен инфаркт, които получават аторвастатин 80 mg на ден.

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

5.2. Фармакокинетични свойства.

Абсорбция

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

Разпределение

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

Метаболизъм

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 от



аторвастатин. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата се отдава на активните метаболити.

Екскреция

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

Специални популации

Пациенти в старческа възраст:

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

Педиатрична популация:

Няма налични фармакокинетични данни за детската възраст.

Пол:

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

Пациенти с бъбречна недостатъчност:

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

Пациенти с чернодробна недостатъчност:

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

Аторвастатин не е канцерогенен за плъхове. Максималната прилагана доза е била 63 пъти по-голяма от максималната доза за хора (80 mg дневно), изчислена на база mg/kg телесно тегло, и 8 до 16 пъти по-голяма на база на стойностите на AUC (0 до 24), определени чрез общата инхибиторна активност. В едно двугодишно проучване с мишки са се увеличили случаите на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женските животни, когато е прилагана максималната доза, която е била 250 пъти по-висока от най-високата доза за хора, изчислена на база mg/kg т.т. Системната експозиция е била 6 до 11 пъти по-висока на база AUC (0 до 24). Аторвастатин не е показал мутагенен или кластогенен потенциал в 4 проучвания *in vitro* с и без метаболитно активиране и в едно проучване *in vivo*. В проучвания с животни аторвастатин не е оказал ефект върху мъжкия или женския фертилитет в дози респективно до 175 и 225 mg/kg дневно и не е бил тератогенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Калциев карбонат
Лактоза монохидрат



Целулоза, микрокристална
Кроскармелоза натрий
Полисорбат 80
Нисковискозна хидроксипропилцелулоза (HPC-SSL)
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Opadry AMB OY-B-28920 – поли(винилов алкохол), титанов диоксид (E 171), талк (E553b) – лузенац, лецитин (E 322) - талк (E 553b) (1/1) и квантонова гума (E415).

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да се съхранява под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистер от бяло непрозрачно Al-Al фолио.

Размер на опаковките:

30 филмирани таблетки.

90 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ООД

бул. Симеоновско шосе № 24

1700 София, България

тел.: +359 2 962 62 80

факс: +359 2 962 90 36

ел.поща: info@nobelpharma.bg

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2012

