

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>
Крайна характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № ..... <u>22120468</u> .....
Разрешение № ..... <u>11-35299</u> , <u>27-09-2017</u> .....
Одобрение № ..... / .....

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аторвин 10 mg филмирани таблетки  
Atorvin 10 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### 2.1. Общо описание

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

### 2.2. Качествен и количествен състав

#### Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка Аторвин 10 mg съдържа 32,075 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощни вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка  
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 приложение

#### Дозировка

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-холестерола, целта на лечението и отговора на пациента към лечението.

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

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

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 при продължително лечение.

#### *Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия*

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*

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

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

#### *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 бъбречно увреждане*

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

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

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

#### *Приложение при 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 преценявани 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 на лекарствения продукт, изброени в точка 6.1;
- с активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на серумните трансаминази, надхвърлящо 3 пъти горната граница на нормата;
- по време на бременност, кърмене и при жени с детороден потенциал, неприлагащи сигурни контрацептивни средства (вж. точка 4.6).

#### **4.4. Специални предупреждения и 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 появяват белези и симптоми, предполагащи чернодробно увреждане, тези тестове са задължителни. Пациенти, при които се повишат нивата на трансаминазите, трябва да бъдат контролирани до изчезване на отклонението (отклоненията). 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.

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

Post-hoc анализ на субтиповете инсулти при пациенти без исхемична болест на сърцето (ИБС), които са били с наскоро прекаран инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА), е показал повишена 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 миалгия, миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдомиолиза - потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със значително повишение на нивата на креатинкиназата (КК) - (> 10 пъти над нормата), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат да доведат до бъбречна недостатъчност.



### *Преди лечението*

Аторвастатин трябва да се използва внимателно при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Нивата на креатинкиназата (КК) 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 старческа възраст (> 70 г.) трябва да се има предвид необходимостта от това изследване в зависимост от наличието на други фактори, предразполагащи към рабдомиолиза;
- когато е възможно повишаване на плазмените нива, напр. при взаимодействия (вж. точка 4.5) и специални популации, вкл. генетични субпопулации (вж. точка 5.2).

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

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

### Измерване на креатинкиназата (КК)

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

### *По време на лечението*

- Пациентите трябва да бъдат предупредени веднага да съобщават за поява на мускулни болки, крампи или слабост, особено в случаите, когато това е придружено с неразположение или повишение на температурата.
- Трябва да се изследват нивата на КК, 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 КК са повишени до  $\leq 5$  пъти над нормата.
- Ако симптомите отшумят и нивата на КК се нормализират, може да се обмисли повторно включване на аторвастатин или започване на терапия с алтернативен статин при използване на най-ниската доза и стриктно мониториране.
- Приемът на аторвастатин трябва да бъде преустановен, ако е налице клинично значимо повишение на нивата на КК (>10 пъти над нормата) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.

### *Едновременен прием с други лекарствени продукти*

Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременен прием на аторвастатин с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като мощните инхибитори на СYP3A4 или транспортните протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол или HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индиравир, дарунавир и др.). Рискът от миопатия може също да бъде повишен при едновременното приложение с гемфиброзил и други фибрати, боцепревир, еритромицин





ниацин, езетимиб, телапревир или комбинация от типранавир/ритонавир. Ако е възможно, вместо тези лекарства трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии.

Много рядко се съобщава за имуномедирана некротизираща миопатия (Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) по време или след лечение със статини, включително с аторвастатин. IMNM клинично се характеризира със слабост на проксималните мускули и повишени нива на креатинкиназа, което продължава въпреки прекратяване на лечението със статини.

В случай, 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 максимална доза на аторвастатин. В случаите с едновременно прилагане с мощни инхибитори на CYP3A4 трябва да се обсъди по-ниска начална доза на аторвастатин и се препоръчва съответно клинично мониториране на тези пациенти (вж. точка 4.5).

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

#### Педиатрична популация

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

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 (умора, загуба на тегло и треска). Ако се установи, че пациент е развил интерстициална белодробна болест, терапията със статини трябва да бъде прекратена.

#### 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 терапията със статини. Рисковите пациенти (глюкоза на гладно 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

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

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

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

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на транспортните протеини напр. транспортера на чернодробното захващане OATP1B1. Едновременното прилагане на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или на транспортните протеини може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът може да се повиши също при едновременно прилагане на



аторвастатин с други лекарствени продукти, притежаващи потенциал да индуцират миопатия като фибрати и езетимиб (вж. точка 4.4).

#### Инхибитори на CYP3A4

Има данни, че мощните инхибитори на CYP3A4 водят до значително повишени концентрации на аторвастатин (вж. таблица 1 и подробната информация по-долу). Едновременното прилагане на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.) по възможност трябва да се избягва. В случаи, когато не може да се избегне едновременното прилагане на тези лекарствени продукти с аторвастатин, трябва да се обмислят по-ниски начална и максимална дози на аторвастатин, и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациента (вж. таблица 1).

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

#### Индуктори на CYP3A4

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

#### Инхибитори на транспортните протеини

Инхибиторите на транспортните протеини (напр. циклоспорин) може да повишат системната наличност на аторвастатин (вж. таблица 1). Ефектът от инхибирането на транспортерите на хепатоцитното захващане върху концентрацията на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестен. Ако едновременното прилагане не може да се избегне, се препоръчва понижаване на дозата и клинично наблюдение на ефектите (вж. таблица 1).

#### Гемфиброзил/Фибрати

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



### Езетимиб

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

### Колестипол

Плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити са били по-ниски (приблизително с 25%) когато колестипол е прилаган едновременно 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.

### Фусидинова киселина

Не са провеждани проучвания на взаимодействията на аторвастатин с фусидинова киселина. Както с останалите статини, миопатия, включително рабдомиолиза, са съобщавани при постмаркетинговата употреба при едновременно прилагане на аторвастатин и фусидинова киселина. Механизмът на това взаимодействие не е известен. Пациентите трябва внимателно да се мониторира и може да бъде уместно временно преустановяване приема на аторвастатин.

### Колхицин

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

*Ефект на аторвастатин върху едновременно прилагани лекарствени продукти*

### Дигоксин

При многократно приложение на дигоксин едновременно с 10 mg аторвастатин стационарните концентрации на дигоксин се повишават леко. Пациенти, които приемат дигоксин, трябва да бъдат внимателно проследявани.

### Перорални контрацептиви

Едновременното прилагане на аторвастатин с перорален контрацептив води до повишена плазмена концентрация на норетиндрон и етинилестрадиол.

### Варфарин

В клинично проучване при пациенти, приемащи продължителна терапия с варфарин, едновременното прилагане на 80 mg аторвастатин дневно с варфарин причинява леко понижение от 1,7 секунди на протромбиновото време в първите 4 дни на лечението и връщане към нормата до 15-тия ден от лечението с аторвастатин. Въпреки че много рядко са съобщавани клинично значими взаимодействия с антикоагуланти, протромбиновото време трябва да бъде определено преди започване на аторвастатин при пациенти, получаващи кумаринови антикоагуланти и достатъчно често в началото на терапията, за да се подсигури, 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. Дозата на аторвастатин не се свързва с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

### 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 предупрежденията в точка 4.4 при приложение в педиатричната популация.





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

Едновременно прилаган лекарствен продукт и режим на дозиране	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Промяна в AUC <sup>&amp;</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 20	↑ 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 по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин надвишаващи 20 mg, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg веднъж дневно за 8 дни	↑ 4,4 пъти	
Саквинавир 400 mg два пъти дневно/Ритонавир (300 mg два пъти дневно от дни 5-7, повишен до 400 mg два пъти дневно на ден 8), дни 4-18, 30 min след дозата на аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,9 пъти	
Дарунавир 300 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,3 пъти	
Итраконазол 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	Няма специални препоръки
Сок от грейпфрут, 240 ml веднъж	40 mg, еднократна доза	↑ 37%	Не се препоръчва едновременния прием на



дневно*			големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg, еднократна доза	↑ 51%	След започването на терапията или след промяна на дозировката на дилтиазем, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	10 mg, еднократна доза	↑ 33% <sup>†</sup>	Препоръчва се по-ниска 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 2 седмици	↓ по-малко от 1% <sup>†</sup>	Няма специални препоръки
Антиацидна суспензия от магнезиев и алуминиев хидроксид, 30 ml четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	↓ 35% <sup>†</sup>	Няма специални препоръки
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 различно 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 различно време)	40 mg еднократна доза	↓ 80%	
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	↑ 35%	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на пациентите
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	↑ 3%	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на пациентите
Боцепревир 800 mg три пъти дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	↑ 2,3 пъти	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти. При едновременното приложение с боцепревир, дневната доза аторвастатин не трябва да превишава 20 mg

\* Стойностите дадени като x-пъти промяна, представят просто съотношение между съпътстващо прилагане и самостоятелно прилагане на аторвастатин (т.е 1 – път = няма промяна). Стойностите, дадени като % промяна, представят % разлика по отношение на самостоятелно приложен аторвастатин (т.е 0% = няма промяна).

<sup>†</sup> вж. точки 4.4 и 4.5 за клиничната значимост



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

^ Сумарна аторвастатин еквивалентна активност  
Повишението е означено като „↑“, 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%	Пациенти приемащи дигоксин трябва да бъдат внимателно проследявани
40 mg веднъж дневно за 22 дни	Перорални контрацептиви веднъж дневно, 2 месеца - Норетиндрон 1 mg - Етинилестрадиол 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Няма специални препоръки
80 mg веднъж дневно за 15 дни	*Феназон, 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	Фозапренавир 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 показват малък или недоловим ефект върху клирънса на феназон.

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

#### 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

##### Жени с детероден потенциал

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

##### Бременност

Аторвастатин е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични проучвания с аторвастатин при бременни жени. Рядко са получавани съобщения за вродени аномалии след интраутеринна експозиция на 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 холестероловата биосинтеза. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекратяването на липидопонижаващия лекарствен продукт по време на бременност би трябвало да има малък ефект по отношение на дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия.

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

#### Кърмене

Не е известно дали лекарственото средство и метаболитите му се екскретират в кърмата. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са близки до тези в кърмата (вж. точка 5.3). Поради възможността за сериозни нежелани реакции, жените приемачи Аторвин, трябва да преустановят кърменето (вж. точка 4.3). Аторвастатин е противопоказан по време на кърмене. (вж. точка 4.3).

#### Фертилитет

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

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

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

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

Според базата данни от плацебо контролирани проучвания с аторвастатин от 16 066 (8 755, приемачи аторвастатин и 7311, приемачи плацебо) пациенти, лекувани в продължение на средно 53 седмици, 5,2% от пациентите на аторвастатин са прекратили лечението поради нежелани лекарствени реакции, 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.

Изчислените честоти на нежеланите лекарствени реакции са групирани съгласно следната конвенция: 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).

#### Инфекции и инфестации:

Чести: назофарингит

#### Нарушения на кръвта и лимфната система:

Редки: тромбоцитопения

#### Нарушения на имунната система:

Чести: алергични реакции

Много редки: анафилаксия

#### Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: хиперглемия

Нечести: хипогликемия, повишаване на телото, анорексия



Психични нарушения:

Нечести: кошмари, безсъние

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие,

Нечести: замайване, парестезия, хипоестезия, дисгеузия, амнезия

Редки: периферна невропатия

Нарушения на очите:

Нечести: замъглено зрение

Редки: зрителни нарушения

Нарушения на ухото и лабиринта:

Нечести: тинитус

Много редки: загуба на слуха

Респираторни, гръдни и медиастинални

Чести: фаринголарингеална болка, епистаксис

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: запек, флатуленция, диспепсия, гадене, диария

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

Хепатобилиарни нарушения:

Нечести: хепатит

Редки: холестаза

Много редки: чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Нечести: уртикария, кожен обрив, пруритус, алопеция, сърбеж

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

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан:

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

Нечести: болки във врата, мускулна слабост

Редки: миопатия, миозит, рабдомиолиза, тендинопатия, понякога усложнени с разкъсване

С неизвестна честота: имуномедирана некротизираща миопатия

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Много редки: гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Нечести: неразположение, астения, болка в областта на гръдния кош, периферен оток, умора, висока температура

Изследвания:

Чести: повишена стойност на чернодробните функционални показатели, повишена серумна креатинкиназа.

Нечести: левкоцити в урината





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 горната граница на нормата) повишения на серумните трансаминази 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 креатинкиназа (КК) 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).

#### Педиатрична популация

Клиничната база данни за безопасност включва данни за безопасност 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: 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 бъдат 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:

- Нарушена сексуална функция;
- Депресия;
- Отделни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочна терапия (вж. точка 4.4);
- Захарен диабет. Честотата ще зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (глюкоза на гладно  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. Нежеланите реакции може да бъдат съобщени директно на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

БЪЛГАРИЯ, София 1303, ул. Дамян Груев 8

Тел. +359 2 8903555

ел. поща: [bda@bda.bg](mailto:bda@bda.bg)

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



#### 4.9. Предозиране

Специфично лечение при предозиране на Аторвин няма. При предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и да се предприемат поддържащи мерки според необходимостта. Трябва да се направят чернодробни функционални тестове и да се мониторира нивата на серумната КК. Поради високата степен на свързване на аторвастатин с плазмените протеини не се очаква хемодиализата да ускори значително клирънса на аторвастатин.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

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

Аторвастатин е селективен, конкуритивен 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 чрез рецептори с висок афинитет към LDL (LDL рецептор).

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 хиперхолестеролемиа – група болни, които обикновено не се влияят от понижаващи липидите лекарства.

Установено е, че аторвастатин понижава общия холестерол (30-46%), LDL-холестерола (41-61%), аполипопротеин В (34-50%) и триглицеридите (14-33%), като същевременно води до вариабилни повишения на HDL-C и аполипопротеин А<sub>1</sub> в доза-зависимо проучване. Тези резултати се потвърждават при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, нефамилна хиперхолестеролемиа и смесена хиперлипидемиа, включително пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

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

#### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа

В мултицентрово осем седмично отворено проучване за милосърдна употреба с факултативен удължен период с различна продължителност, са били включени 335 пациенти, 89 от които са 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 клиничното проучване REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) ефектът на Study – Реверсия на атеросклерозата чрез агресивно липидно понижаване



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.

Медианата на процента 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 точка (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 е 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 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 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.

Ефектът от интензивното понижаване на липидите върху основните сърдечно-съдови крайни цели не е изследван в това проучване. Ето защо клиничната значимост на тези „въображаеми“ резултати по отношение на първичната и вторичната профилактика на сърдечно-съдови събития не е известна.

#### Остър коронарен синдром

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

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

#### Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

Ефектът на аторвастатин върху фатална и нефатална исхемична болест на сърцето е оценен в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, Англо-скандинавското проучване за сърдечно-съдов изход – клон с понижаване на липидите (Anglo-Scandinavian



Cardial Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)). Пациентите са с хипертония, 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  $\geq 55$  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 схема, основаваща се на амлодипин, или схема, основаваща се на атенолол), в комбинация или с аторвастатин 10 mg дневно (n=5,168) или плацебо (n=5,137).

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 <sup>1</sup> (%)	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

<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 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, "Проучване на аторвастатин при диабет" (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=1,428) или плацебо (n=1,410) при медиана на проследяване от 3,9 години.

Ефектът на 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 <sup>1</sup> (%)	Стойност на р
Големи сърдечно-съдови инциденти (фатален и нефатален ОМИ, тих МИ, внезапна ИБС смърт, нестабилна стенокардия, САВГ, РТСА, реваскулизация, инсулт)	37%	83 спрямо 127	3,2%	0,0010
МИ (фатален и нефатален ОМИ, тих МИ)	42%	38 спрямо 64	1,9%	0,0070
Инсулти (фатални и нефатални)	48%	21 спрямо 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup> 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 изходното ниво на LDL-холестерола на пациента. Благоприятна тенденция е наблюдавана по отношение на нивото на смъртност (82 смъртни случая при плацебо групата спрямо 61 в групата на аторвастатин,  $p=0,0592$ ).

#### Рецидивиращ инсулт

В проучването Предотвратяване на инсулт чрез агресивно намаляване на нивата на холестерола (Stroke Prevention by Aggressive reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)) е оценен ефектът на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо 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 изходно ниво на LDL средно 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 крайна точка фатален и нефатален инсулт с 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00,  $P=0,05$  или 0,84; 95% CI, 0,71-0,99;  $p=0,03$  след адаптиране 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%,  $p=0,01$ ) и е повишил честотата на хеморагичен инсулт (55/2365, 2,3% спрямо 33/2366, 1,4%,  $p=0,02$ ) в сравнение с плацебо.

- Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациентите, които са с 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 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 предходен хеморагичен инсулт. Общата смъртност е 10,9% (77/708) при аторвастатин спрямо 9,1% (64/701) при плацебо в подгрупата пациенти с предходен лакунарен инфаркт.

#### Педиатрична популация

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

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

Началната доза аторвастатин в кохорта А е 5 mg дневно под формата на таблетка за дъвчене и 10 mg дневно под формата на филмирана таблетка в кохорта Б. Дадена е възможност началната доза да се удвои, ако не е достигната стойност за LDL-C  $< 3,35$  mmol/l на четвърта седмица и ако аторвастатин се понася добре.

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

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

При двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване последвано от отворена фаза на проучването, 187 момчета и момичета след първата менструация, на възраст между 10 и 17 години (средна възраст 14,1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (FH) или тежка хиперхолестеролемия са 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. Дозировката на аторвастатин (веднъж дневно) е 10 mg за първите 4 седмици и последващо увеличаване до 20 mg, в случай че нивата на LDL-холестерола са  $> 3,36$  mmol/l. Аторвастатин сигнификантно намалява плазмените нива на общия холестерол, LDL-C, триглицеридите и аполипопротеин В през първите 26 седмици на двойно-сляпата фаза. Средната достигната стойност на LDL-C е 3,38 mmol/l (range; 1,81 – 6,26 mmol/l) в групата на аторвастатин сравнена с 5,91 mmol/l (range: 3,93 – 9,96 mmol/l) в плацебо групата през 26-седмичната двойно-сляпа фаза.

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



Проучване за „милосърдна употреба“ при пациенти с тежка хиперхолестеролемиа (включително хомозиготна хиперхолестеролемиа), включва 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 терапия с аторвастатин в детска възраст за намаляване на заболяемостта и смъртността в зряла възраст не е установена.

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

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение; максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) се постига за 1 до 2 часа. Степента на абсорбция се покачва пропорционално на дозата на аторвастатин. След перорално приложение бионаличността на аторвастатин филмирани таблетки е от 95 до 99% в сравнение с тази на пероралния разтвор. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12% и системната наличност на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 30%. Ниската системна наличност се отдава на пресистемен клирънс в гастро-интестиналната 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  $\geq 98\%$ .

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

Аторвастатин се излъчва предимно с жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Изглежда, обаче, че 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 старческа възраст, отколкото при млади пациенти, а ефектите по отношение на липидите са сравними с тези при по-млади пациенти.



*Педиатрична популация:*

В отворено, 8-седмично проучване, педиатрични пациенти (на възраст 6-17 години) I стадий по Tanner (N=15) и стадий по Tanner  $\geq 2$  (N=24) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и базови стойности на LDL-C  $\geq 4$  mmol/l са лекувани с 5 или 10 mg таблетки за дъвчене или съответно 10 или 20 mg филмирани таблетки аторвастатин 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 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 бъбречно увреждане:*

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

*Пациенти с чернодробно увреждане:*

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

*SLCO1B1 полиморфизъм*

Чернодробното захващане на всички HMG-CoA-редуктазни инхибитори, включително аторвастатин се извършва посредством OATP1B1 транспортен протеин. При пациенти със SLCO1B1 полиморфизъм има риск от повишена експозиция на аторвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизмът при гена, кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 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 последици върху ефикасността са неизвестни.

**5.3. Предклинични данни за безопасност**

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

Има данни от проучвания при животни, че HMG-CoA-редуктазните инхибитори може да 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 плазмените концентрации на аторвастатин са близки до тези в млякото. Не е известно дали аторвастатин и неговите метаболити се екскретират в кърмата.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Калциев карбонат  
Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натрий  
Полисорбат 80  
Нисковискозна хидроксипропилцелулоза (HPC-SSL)  
Магнезиев стеарат

### **Филмово покритие**

Опадрай АМВ ОУ-В-28920 – поли(винилов алкохол), титанов диоксид (Е 171), талк (Е553b) – лузенак, лецитин (Е 322) - талк (Е 553b) (1/1) и ксантанова гума (Е415).

### **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.  
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 ЕООД  
Околовръстен път № 36  
София 1415, България

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



Per. № 20120468

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

Дата на първо разрешаване: 20.09.2012 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

08/2017

