

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аванор Плюс 10 mg/10 mg филмирани таблетки
Avanor Plus 10 mg/10 mg film-coated tablets

Аванор Плюс 20 mg/10 mg филмирани таблетки
Avanor Plus 20 mg/10 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20220114/15
Разрешение №	62779-50, 14-06-2023
BG/MA/MP	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Аванор Плюс 10 mg/10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg аторвастатин (atorvastatin) (като аторвастатин калций трихидрат [atorvastatin calcium trihydrate]) и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Аванор Плюс 20 mg/10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg аторвастатин (atorvastatin) (като аторвастатин калций трихидрат [atorvastatin calcium trihydrate]) и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка Аванор Плюс 10 mg/10 mg съдържа 2,74 mg лактоза.

Всяка филмирана таблетка Аванор Плюс 20 mg/10 mg съдържа 3,76 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Аванор Плюс 10 mg/10 mg филмирани таблетки

Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър приблизително 8,1 mm

Аванор Плюс 20 mg/10 mg филмирани таблетки

Бели, елипсовидни, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размери приблизително 11,6 x 7,1 mm

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

Аванор Плюс е показан като допълнителна терапия към диетата при възрастни с първична (хетерозиготна и хомозиготна фамилна и нефамилна) хиперхолестеролемия или смесена хиперлипидемия, която вече е контролирана с аторвастатин и езетимиб, прилагани едновременно в същите дози, но като отделни продукти.

Профилактика на сърдечно-съдови инциденти

Аванор Плюс е показан като заместителна терапия при възрастни пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) и анамнеза за остър коронарен синдром (ОКС), които приемат едновременно аторвастатин и езетимиб в същите дози.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза Аванор Плюс е 1 таблетка дневно.

Максималната препоръчителна доза аторвастатин/езетимиб е 80 mg/10 mg дневно.

Пациентът трябва да е на подходяща диета за понижаване на липидите и трябва да продължи тази диета по време на лечението с Аванор Плюс.

Аванор Плюс не е подходящ за първоначална терапия. Започването на лечението или коригирането на дозата, ако е необходимо, трябва да се извършва само с монокомпонентите и след определяне на подходящите дози е възможно преминаването към комбинация с фиксирана доза с подходяща концентрация на активните вещества.

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Аванор Плюс при деца и юноши не е установена. Липсват данни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Аванор Плюс не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (Child Pugh ≥ 7 , вж. точки 4.4 и 5.2). Аванор Плюс е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Едновременно приложение със секвестрант на жлъчните киселини

Приемът на Аванор Плюс трябва да става или ≥ 2 часа преди, или ≥ 4 часа след приема на секвестрант на жлъчните киселини.

Едновременно приложение с други лекарства

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

Употребата на Аванор Плюс не се препоръчва при пациенти, приемащи летермовир, прилаган едновременно с циклоспорин (вж. точки 4.4 и 4.5).

Начин на приложение

Аванор Плюс е за перорално приложение. Таблетката трябва да се поглъща с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода).

Аванор Плюс може да се прилага като единична доза по всяко време на деня (но е за предпочитане да е винаги по едно и също време на деня), със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Терапията с Аванор Плюс е противопоказана по време на бременност и кърмене, и при жени с детероден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6).

Аванор Плюс е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо покачване на серумните трансминази, превишаващи 3 пъти горната



граница на нормата (ГН) и при пациенти, лекувани с антивирусни средства за лечение на хепатит С - глекапревир/пибрентасвир.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миопатия/рабдомиолиза

В постмаркетингов опит с езетимиб са докладвани случаи на миопатия и рабдомиолиза. Повечето пациенти, които са развили рабдомиолиза, са приемали статин едновременно с езетимиб. Рабдомиолиза обаче е докладвана много рядко при монотерапия с езетимиб и много рядко при добавяне на езетимиб към други продукти, за които е известно, че повишават риска от рабдомиолиза.

Аторвастатин, като други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, в редки случаи може да засегне скелетните мускули и да причини миалгия, миозит и миопатия, която може да прогресира до рабдомиолиза, потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със значително повишаване на нивата на креатинфосфокиназата (КФК) (> 10 пъти ГН), миоглобинемия и миоглобинурия, която може да доведе до бъбречна недостатъчност. Много рядко се съобщава за имуно-медирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време или след лечение със статини, включително аторвастатин. ИМНМ се характеризира клинично с проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатинкиназа, които персистират въпреки прекратяването на лечението със статини.

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на Аванор Плюс трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Преди началото на лечението

Аванор Плюс трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори към рабдомиолиза. Нивото на КФК трябва да бъде измерено преди началото на лечението в следните ситуации:

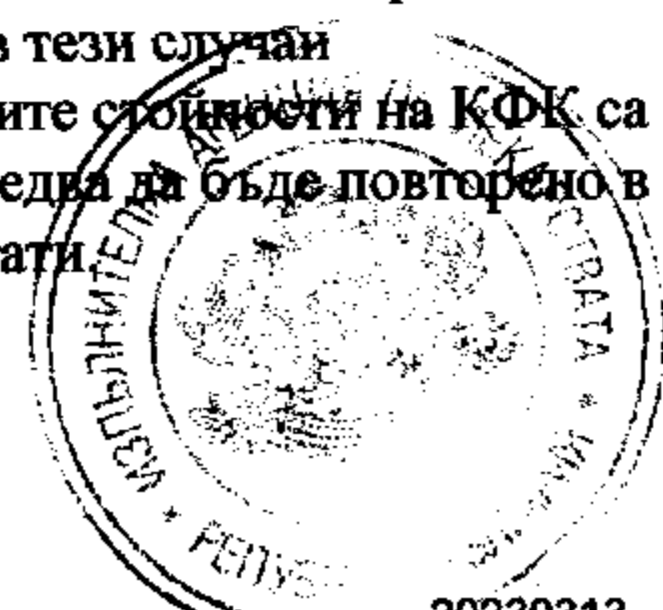
- бъбречно увреждане,
- хипотиреоидизъм,
- индивидуална или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения,
- предхождаща анамнеза за мускулна токсичност при използването на статин или фибрат,
- предхождаща анамнеза на чернодробно заболяване и/или когато се консумират значителни количества алкохол,
- в старческа възраст (възраст > 70 години), необходимостта от такива мерки трябва да се обмисли в зависимост от наличието на други предразполагащи фактори за рабдомиолиза,
- ситуации, при които може да възникне повишаване на плазмените нива, като взаимодействия (вж. точка 4.5) и специални популации, включително генетични субпопулации (вж. точка 5.2).

При такива ситуации, рискът от провеждане на лечение трябва да се оценява спрямо очакваната полза, като се препоръчва клинично проследяване.

Ако стойностите на КФК са значително повишени в началото (> 5 пъти ГН), не трябва да се започва лечение.

Определяне на креатинфосфокиназата

Креатинфосфокиназата (КФК) не трябва да се определя след тежки физически натоварвания или при наличието на други причини за повишение на КФК, тъй като в тези случаи интерпретацията на установените стойности е затруднена. Ако изходните стойности на КФК са значително повишени (> 5 пъти ГН), определянето на стойностите следва да бъде повторено в рамките на 5 до 7 дни по-късно за потвърждение на получените резултати.



По време на лечението

- Пациентите трябва да бъдат уведомени, че е необходимо незабавно да съобщават за болка в мускулите, крампи или слабост, особено ако са придружени от неразположение или висока температура, или ако мускулните признаци и симптоми персистират след прекратяване приема на Аванор Плюс.
- Ако по време на лечение на пациент с Аванор Плюс се появят такива симптоми, неговите нива на КФК трябва да бъдат измерени. Ако се установи, че тези нива са значително повишени (> 5 пъти ГГН), лечението трябва да бъде прекратено.
- Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневно дискомфорт, дори и стойностите на КФК да са завишени до ≤ 5 пъти ГГН, трябва да се обмисли прекратяване на лечението.
- При изчезване на симптомите и нормализиране на стойностите на КФК, може да се започне отново лечение с Аванор Плюс или с друг лекарствен продукт, който съдържа статин, като се започне с най-ниската доза и при стриктно проследяване.
- Лечението с Аванор Плюс трябва да се преустанови, ако се появи клинично значимо повишаване на стойностите на КФК (> 10 пъти ГГН) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.

Едновременна терапия с други продукти

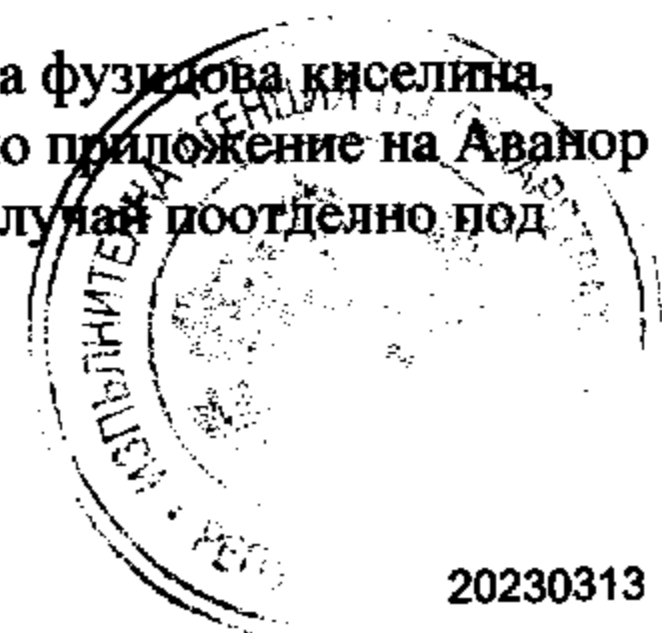
Поради наличието на аторвастатин като компонент на Аванор Плюс, рискът от рабдомиолиза е повишен, когато аторвастатин се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които може да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като мощни инхибитори на СУР3А4 или транспортни протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делапирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, летермовир и определени HIV протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и други). Рискът от миопатия също може да бъде повишен при едновременната употреба с гемфиброзил и други прозводни на фибриновата киселина, антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (напр. боцепревил, телапревил, елбасвир/гразопревил, ледипасвир/софосбувир), еритромицин, ниацин или езетимиб. Ако е възможно, трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии вместо тези лекарствени продукти.

В случаите, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с Аванор Плюс е наложително, ползата и рискът от едновременно лечение трябва внимателно да се обмисли. Когато пациенти приемат лекарствени продукти, които повишават плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва по-ниска максимална доза Аванор Плюс. В допълнение, в случай на мощни СУР3А4 инхибитори, по-ниската начална доза на Аванор Плюс трябва да се обмисли и се препоръчва подходящо клинично проследяване на тези пациенти (вж. точка 4.5).

Аванор Плюс не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина за системно приложение или в рамките на 7 дни след преустановяване на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които системната употреба на фузидова киселина е крайно необходима, лечението със статин трябва да се преустанови по време на лечението с фузидова киселина. При пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация, са съобщавани случаи на рабдомиолиза (включително някои с фатален изход) (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако изпитат някакви симптоми на мускулна слабост, болка в мускулите или болезненост на мускулите.

Лечението със статин може да бъде възстановено седем дни след последната доза на фузидова киселина.

В редки случаи, когато се налага продължителна системна употреба на фузидова киселина, напр. за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на Аванор Плюс и фузидова киселина трябва да се обмисли за всеки конкретен случай поотделно под стриктно лекарско наблюдение.



Чернодробни ензими

При контролирани изпитвания за комбинирана терапия при пациенти, получаващи езетимиб и статин, е било наблюдавано последващо повишаване на стойностите на трансаминазите (≥ 3 ГН) (вж. точка 4.8).

Преди започване на лечението и периодично след това трябва да се правят изследвания на чернодробната функция. При пациенти, които развият някакви признаци или симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб, трябва да се проведат чернодробни функционални тестове. Пациенти, при които се повишават стойностите на трансаминазите трябва да бъдат проследявани до изчезване на отклонението (отклоненията). В случай, че повишаването на трансаминазите над 3 пъти ГН персистира, се препоръчва намаляване на дозата или прекратяване на Аванор Плюс.

Аванор Плюс трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат предхождащо чернодробно заболяване.

Чернодробна недостатъчност

Аванор Плюс не се препоръчва при пациенти с умерена или тежка чернодробна недостатъчност, поради неизвестни ефекти от повишената експозиция на езетимиб (вж. точка 5.2).

Фибрати

Безопасността и ефикасността на езетимиб, приложен едновременно с фибрати, не са установени. По тази причина не се препоръчва едновременно приложение с Аванор Плюс (вж. точка 4.5).

Циклоспорин

Необходимо е повишено внимание при започване на лечение с Аванор Плюс, ако вече е налице терапия с циклоспорин. Концентрациите на циклоспорин трябва да бъдат проследявани при пациенти, приемащи Аванор Плюс и циклоспорин (вж. точка 4.5).

Антикоагуланти

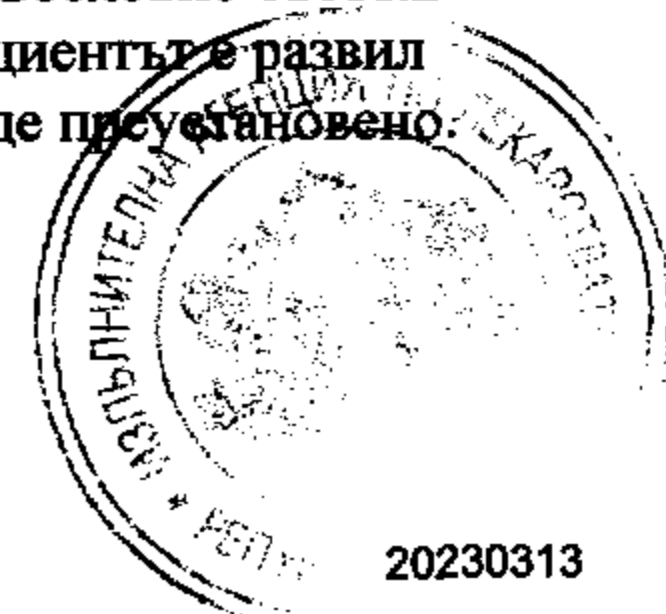
Ако Аванор Плюс се прибави към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, международното нормализирано съотношение (INR) трябва да бъде контролирано по подходящ начин (вж. точка 4.5).

Профилактика на инсулт чрез агресивно намаляване нивата на холестерола (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)

При post-hoc анализ на подвидове на инсулт при пациенти без исхемична болест на сърцето (ИБС), които са имали скорошен инсулт или преходна исхемична атака, честотата на хеморагичен инсулт при пациенти, започнали лечение с аторвастатин 80 mg е по-висока в сравнение с тези на плацебо. Повишен риск е отбелязан предимно при пациенти с предходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт при включване в проучването. При пациенти с предходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт, балансът между рисковете и ползите от аторвастатин 80 mg е несигурен, и потенциалният риск от хеморагичен инсулт трябва внимателно да се обмисли преди започване на лечението (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест

Изключително редки случаи на интерстициална белодробна болест са съобщени с някои статини, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Началните симптоми могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото здравословно състояние (умора, загуба на тегло и висока температура). Ако има съмнения, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, лечението със статини трябва да бъде преустановено.



Захарен диабет

Някои данни предполагат, че статините като клас, повишават кръвната захар и при някои пациенти с висок риск от развитие на диабет могат да доведат до ниво на хипергликемия, при което е показана подходяща грижа за диабета.

Този риск обаче се компенсира от понижаването на съдовия риск със статини и следователно не трябва да бъде причина за преустановяване на лечението със статин. Пациентите с риск (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, индекс на телесна маса (ИТМ) > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат клинично и биохимично проследявани съгласно националните препоръки.

Аванор Плюс съдържа лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Аванор Плюс съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Множество механизми могат да допринесат за потенциални взаимодействия с HMG-CoA редуктазни инхибитори. Лекарствени или растителни продукти, които инхибират метаболитните пътища на определени ензими (напр. CYP3A4) и/или транспортери (напр. OATP1B) могат да повишат плазмените концентрации на аторвастатин и могат да доведат до повишен риск от миопатия/рабдомиолиза.

Консултирайте се с продуктовата информация на всички едновременно приемани лекарства, за да получите допълнителна информация за техните възможни взаимодействия с аторвастатин и/или за вероятността за промени на ензима или транспортера, и възможно коригиране на дозата или схемата на прилагане.

Фармакокинетични взаимодействия

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на езетимиб с аторвастатин.

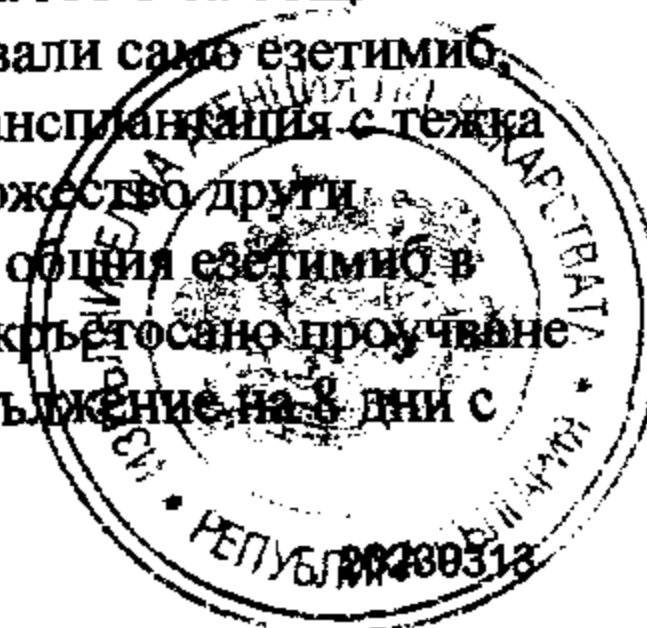
Ефекти на други лекарствени продукти върху Аванор Плюс

Езетимиб

Антиациди: едновременното приложение на антиациди намалява скоростта на абсорбция на езетимиб, но няма ефект върху бионаличността на езетимиб. Тази намалена скорост на абсорбция не се счита за клинично значима.

Холестирамин: едновременното приложение на холестирамин намалява средната площ под кривата (Area Under the Curve, AUC) на общия езетимиб (езетимиб + езетимиб глюкуронид) до приблизително 55%. Постепенното понижаване на LDL-C в резултат на добавянето на езетимиб към холестирамин може да бъде намалено поради това взаимодействие (вж. точка 4.2).

Циклоспорин: при проучване с 8 пациенти след бъбречна трансплантация с креатининов клирънс от >50 ml/min при стабилна доза на циклоспорин, еднократна доза от 10 mg езетимиб е довела до 3,4-кратно (диапазон: 2,3- до 7,9-кратно) увеличение на средната AUC за общия езетимиб в сравнение с групата на здравата контролна популация, получавали само езетимиб, от друго проучване (n=17). В друго проучване при пациент с бъбречна трансплантация с тежка степен на бъбречна недостатъчност, който е приемал с циклоспорин и множество други лекарствени продукти, е демонстрирана 12-пъти по-голяма експозиция на общия езетимиб в сравнение с контроли, получавали само езетимиб. В едно двупериодично крътосано проучване при 12 здрави участници, приложението на 20 mg дневно езетимиб в продължение на 8 дни с



еднократна доза от 100 mg циклоспорин на седмия ден, е довело до незначително 15% увеличение на AUC за циклоспорин (в границите от 10% намаляване до 51% увеличаване), в сравнение с еднократна доза от 100 mg циклоспорин приложен самостоятелно. Контролирано проучване върху ефекта от едновременното приложение на езетимиб и циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация на лечение с циклоспорин не е провеждано. Необходимо е повишено внимание при започване на лечение с Аванор Плюс, когато вече е налице терапия с циклоспорин. Концентрациите на циклоспорин трябва да бъдат проследявани при пациенти, приемащи Аванор Плюс и циклоспорин (вж. точка 4.4).

Фибрати: едновременното приложение на фенофибрат или гемфиброзил с езетимиб увеличава общата концентрация на езетимиб съответно приблизително 1,5-и 1,7 пъти. Въпреки че тези увеличения на концентрацията не са клинично значими, едновременното приложение на Аванор Плюс с фибрати не се препоръчва.

Аторвастатин

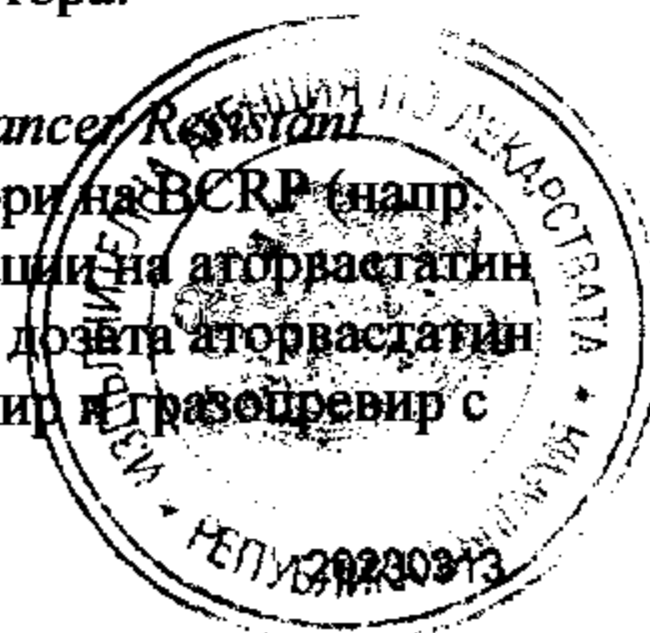
Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на чернодробните транспортери, органичния анион-транспортиращ полипептид 1B1 (Organic Anion-Transporting Polypeptide 1B1, OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) транспортер. Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Аторвастатин е идентифициран също като субстрат на протеина, свързан с мултилекарствената резистентност 1 (Multi-Drug Resistance 1, MDR1) и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), които може да ограничат интестиналната абсорбция и билиарния клирънс на аторвастатин (вж. точка 5.2).

Едновременното приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или транспортни протеини, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът също така може да бъде повишен при едновременна употреба на Аванор Плюс с други лекарствени продукти, които имат потенциал да предизвикват миопатия, като производни на фибринова киселина и езетимиб (вж. точки 4.3 и 4.4).

CYP3A4 инхибитори: доказано е, че мощните инхибитори на CYP3A4 могат да доведат до значително повишаване на концентрациите на аторвастатин (вж. Таблица 1 и специфичната информация по-долу). Едновременното приложение на мощни CYP3A4 инхибитори (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, някои антивирусни средства за лечение на HCV (напр. елбасвир/гразопревир) и HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.) трябва да се избягва, ако е възможно. В случаи, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с аторвастатин не може да бъде избегнато, трябва да се обмислят по-ниски начална и максимална дози аторвастатин и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациента (вж. Таблица 1).

Умерените CYP3A4 инхибитори (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 взаимодействия, които да оценят ефектите на амиодарон или верапамил върху аторвастатин. Известно е, че амиодарон и верапамил инхибират активността на CYP3A4 и едновременното приложение на Аванор Плюс може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин. Затова трябва да се обмисли по-ниска максимална доза на Аванор Плюс и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациента, когато се прилага едновременно с умерени CYP3A4 инхибитори. Препоръчва се подходящо клинично проследяване след започване или последващо адаптиране дозата на инхибитора.

Инхибитори на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP): едновременното приложение на продукти, които са инхибитори на BCRP (напр. елбасвир и гразопревир), може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия, ето защо следва да се обмисли коригиране на дозата аторвастатин в зависимост от предписаната доза. Едновременното приложение на елбасвир и гразопревир с



аторвастатин повишава плазмените концентрации на аторвастатин 1,9 пъти (вж. Таблица 1); следователно дозата на Аванор Плюс не трябва да надвишава 20 mg/10 mg дневно при пациенти, получаващи съпътстващо лечение с продукти, съдържащи елбасвир или grazoprevir (вж. точки 4.2 и 4.4).

Индуктори на цитохром P450 3A4: съпътстващото приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A4 (напр. ефавиренц, рифампицин, жълт кантарион) може да доведе до променливо намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради механизма за двойно взаимодействие на рифампицин (индукция на цитохром P450 3A4 и инхибиране на транспортера на хепатоцитното захващане OATP1B1) се препоръчва прилагането на аторвастатин и рифампицин да бъде едновременно, тъй като по-късното приложение на аторвастатин след приложение на рифампицин е свързано със значително намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Влиянието на рифампицин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите обаче е неизвестно и ако съпътстващото приложение не може да се избегне, пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно за ефикасност.

Инхибитори на транспортерите: инхибиторите на транспортните протеини могат да повишат системната експозиция на аторвастатин. Циклоспорин и летермовир са инхибитори на транспортери, които участват в изхвърлянето на аторвастатин, т.е. OATP1B1/1B3, P-gp, и BCRP което води до повишена системна експозиция на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът от инхибиране на транспортерите на чернодробното захващане върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестен. Ако едновременното приложение не може да се избегне, се препоръчва намаляване на дозата и клинично наблюдение за ефикасност (вж. Таблица 1).

Не се препоръчва употребата на аторвастатин при пациенти, приемащи едновременно летермовир с циклоспорин (вж. точка 4.4).

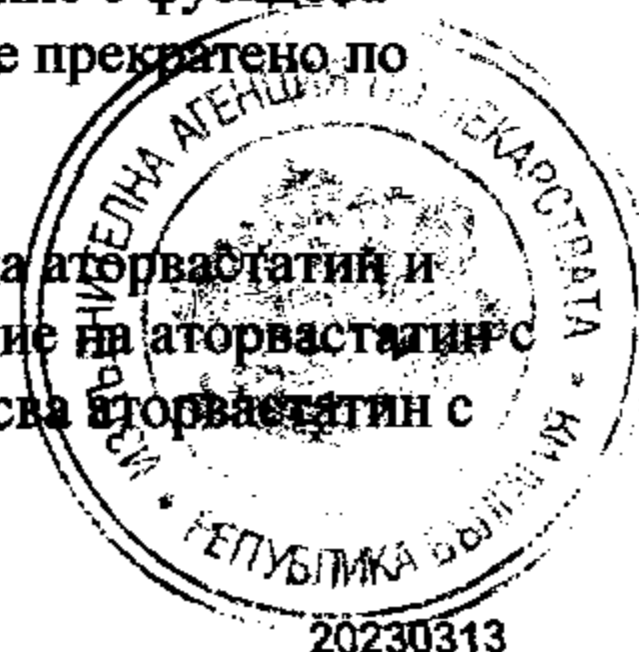
Гемфиброзил/производни на фибриновата киселина: самостоятелната употреба на фибрати понякога се свързва с мускулно-свързани събития, включително рабдомиолиза. Рискът от тези събития може да бъде повишен при едновременна употреба на производни на фибриновата киселина и аторвастатин. Едновременната употреба на Аванор Плюс с фибрати не се препоръчва.

Езетимиб: употребата на езетимиб самостоятелно се свързва с мускулно-свързани събития, включително рабдомиолиза. Следователно рискът от тези събития може да бъде повишен от едновременната употреба на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се подходящо клинично проследяване при тези пациенти.

Колестипол: плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са пониски (съотношение на концентрацията на аторвастатин: 0,74), когато колестипол се прилага едновременно с аторвастатин. Липидните ефекти обаче са по-големи, когато аторвастатин и колестипол се прилагат едновременно, отколкото при самостоятелно приложение на всеки от лекарствените продукти.

Фузидова киселина: рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при едновременното приложение на фузидова киселина за системно приложение и статини. Механизмът на това взаимодействие (дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен, или и двете) все още не е известен. При пациенти, приемащи тази комбинация, са съобщавани случаи на рабдомиолиза (включително някои с фатален изход). Ако се налага лечение с фузидова киселина за системно приложение, лечението с аторвастатин трябва да бъде прекратено по време на лечението с фузидова киселина (вж. точка 4.4).

Колхицин: въпреки че не са провеждани проучвания на взаимодействията на аторвастатин и колхицин, са съобщавани случаи на миопатия при едновременно приложение на аторвастатин с колхицин и трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се предписва аторвастатин с колхицин.



Боцепревир: експозицията на аторвастатин се увеличава, когато се прилага с боцепревир. Когато се изисква едновременно приложение с Аванор Плюс, трябва да се обмисли започване на терапия с най-ниската възможна доза Аванор Плюс и титриране до желания клиничен ефект, с едновременно проследяване на безопасността, без да се надвишава дневна доза от 20 mg/10 mg. При пациенти, които в момента приемат Аванор Плюс, дозата на Аванор Плюс не трябва да надвишава дневна доза от 20 mg/10 mg по време на едновременното приложение с боцепревир.

Ефекти на Аванор Плюс върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Езетимиб

В предклинични проучвания е установено, че езетимиб не индуцира цитохром P450 лекарство-метаболизиращите ензими. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между езетимиб и лекарства, за които е известно, че се метаболизират от цитохромите P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансферазата.

В клинични проучвания за взаимодействие, езетимиб няма ефект върху фармакокинетиката на дапсон, декстрометорфан, дигоксин, перорални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел), глипизид, толбутамид или мидазолам по време на едновременно приложение. Циметидин, приложен едновременно с езетимиб, няма ефект върху бионаличността на езетимиб.

Антикоагуланти: в едно проучване при дванадесет здрави възрастни мъже, едновременното приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) не е имало значителен ефект върху бионаличността на варфарин и протромбиновото време.

Въпреки това има постмаркетингови доклади на случаи на повишено международно нормализирано съотношение (INR) при пациенти, при които езетимиб е добавен към варфарин или флуиндион. Ако Аванор Плюс се приема с варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, INR трябва да бъде контролирано по подходящ начин (вж. точка 4.4).

Аторвастатин

Дигоксин: при многократно прилагане на дигоксин едновременно с аторвастатин 10 mg, концентрациите в стационарно състояние на дигоксин се увеличават леко. Пациенти, приемащи дигоксин трябва да бъдат проследявани по подходящ начин.

Перорални контрацептиви: едновременното приложение на аторвастатин с перорален контрацептив води до повишаване на плазмените концентрации на норетистерон и етинилестрадиол.

Варфарин: в клинично проучване при пациенти, получаващи продължителна терапия с варфарин, едновременното приложение на аторвастатин 80 mg дневно с варфарин причинява леко намаление от 1,7 секунди на протромбиновото време през първите 4 дни на дозиране, което се нормализира в рамките на 15 дни от лечението с аторвастатин.

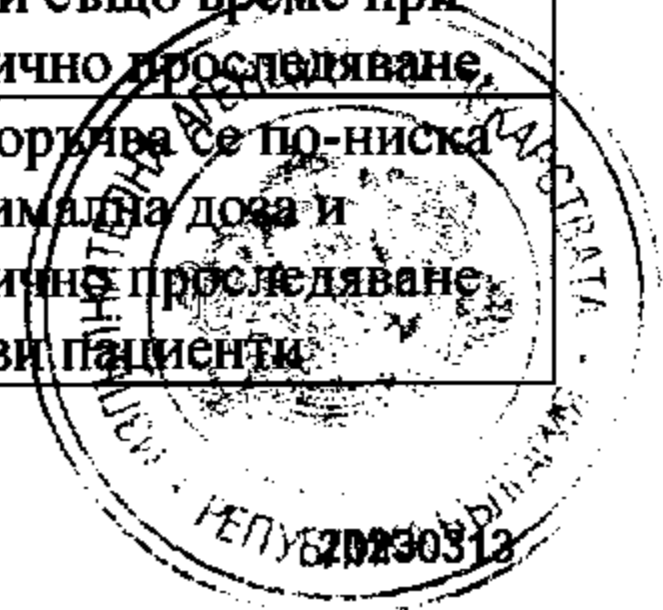
Въпреки че много рядко са съобщавани клинично значими взаимодействия с антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се определи преди започване на аторвастатин при пациенти, получаващи кумаринови антикоагуланти и достатъчно често в началото на терапията, за да се гарантира, че не възниква значителна промяна в протромбиновото време. Когато се документира стабилно протромбиново време, то може да бъде мониторирано на интервали, което обикновено се препоръчва при пациенти на кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на аторвастатин е променена или преустановена, същата процедура трябва да бъде повторена. Терапията с аторвастатин не се свързва с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.



Таблица 1: Ефект на едновременно приложение на лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин

Едновременно приложен лекарствен продукт и дозов режим	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Съотношение на AUC*	Клинична препоръка [#]
Типранавир 500 mg два пъти дневно/ритонавир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (от ден 14 до 21)	40 mg на ден 1, 10 mg на ден 20	9,4	В случаите, в които е необходимо едновременно приложение с аторвастатин не трябва да се надвишава 10 mg аторвастатин дневно. Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Телапревир 750 mg през 8 часа, 10 дни	20 mg, еднократна доза	7,9	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, стабилна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	8,7	
Лопинавир 400 mg два пъти дневно/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	5,9	В случаите, в които е необходимо едновременно приложение с аторвастатин се препоръчват по-ниски поддържащи дози аторвастатин. При дози надвишаващи 20 mg аторвастатин се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти.
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg веднъж дневно за 8 дни	4,5	
Саквинавир 400 mg два пъти дневно/ритонавир (300 mg два пъти дневно от дни 5-7, увеличен до 400 mg два пъти дневно на ден 8), дни 4-18, 30 min след прием на аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	3,9	В случаите, в които е необходимо едновременно приложение с аторвастатин се препоръчват по-ниски поддържащи дози. При дози надвишаващи 40 mg се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти
Дарунавир 300 mg два пъти дневно/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	3,4	
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 4 дни	40 mg еднократна доза	3,3	
Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,5	
Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,3	
Летермовир 480 mg веднъж дневно, 10 дни	20 mg еднократна доза	3,29	Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневна доза от 20 mg по време на едновременното приложение с продукти, съдържащи летермовир.
Нелфинавир 1250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	1,74	Няма специфична препоръка

Елбасвир 50 mg веднъж дневно /гразопревир 200 mg веднъж дневно, 13 дни	10 mg еднократна доза	1,95	Дозата на аторвастатин не трябва да надвишава дневна доза от 20 mg по време на едновременното приложение с продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир.
Глекапревир 400 mg веднъж дневно/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно за 7 дни	8,3	Едновременното приложение с продукти, съдържащи глекапревир или пибрентасвир, е противопоказано (вж. точка 4.3).
Сок от грейпфрут, 240 ml веднъж дневно*	40 mg, еднократна доза	1,37	Не се препоръчва едновременен прием на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg, еднократна доза	1,51	След започване на терапията или след адаптиране на дозата на дилтиазем се препоръчва подходящо клинично проследяване на тези пациенти.
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	10 mg, еднократна доза	1,33	Препоръчва се по-ниска максимална доза и клинично проследяване на тези пациенти
Амлодипин 10 mg, еднократна доза	80 mg, еднократна доза	1,18	Няма специфична препоръка.
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 2 седмици	1,00	Няма специфична препоръка.
Колестипол 10 g два пъти дневно, 24 седмици	40 mg веднъж дневно за 8 седмици	0,74**	Няма специфична препоръка.
Антиацидна суспензия от магнезиев и алуминиев хидроксид, 30 ml четири пъти дневно, 17 дни	10 mg веднъж дневно за 15 дни	0,66	Няма специфична препоръка.
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	0,59	Няма специфична препоръка.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно, 7 дни (едновременно приложение)	40 mg еднократна доза	1,12	Ако едновременното приложение не може да бъде избегнато, се препоръчва приемите на аторвастатин и рифампицин да са по едно и също време при клинично проследяване.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно, 5 дни (разделени дози)	40 mg еднократна доза	0,20	
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	1,35	Препоръчва се по-ниска максимална доза и клинично проследяване на тези пациенти.



Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	1,03	Препоръчва се по-ниска максимална доза и клинично проследяване на тези пациенти
Боцепревир 800 mg три пъти дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	2,3	Препоръчва се по-ниска максимална доза и клинично проследяване на тези пациенти. Дозата на аторвастатин не трябва да надвишава дневна доза от 20 mg по време на едновременното приложение с боцепревир.

& Представява съотношение на терапите (едновременно прилаганото лекарство плюс аторвастатин спрямо самостоятелно приложение на аторвастатин).

Вижте точки 4.4 и 4.5 за клинична значимост.

* Съдържа една или повече съставки, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствени продукти метаболизирани от CYP3A4. Приемът на една чаша 240 ml сок от грейпфрут също води до понижаване на AUC с 20,4% за активния ортохидроксиметаболит. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 l дневно в продължение на 5 дни) повишават AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активните (аторвастатин и метаболити) HMG-CoA редуктазни инхибитори 1,3 пъти.

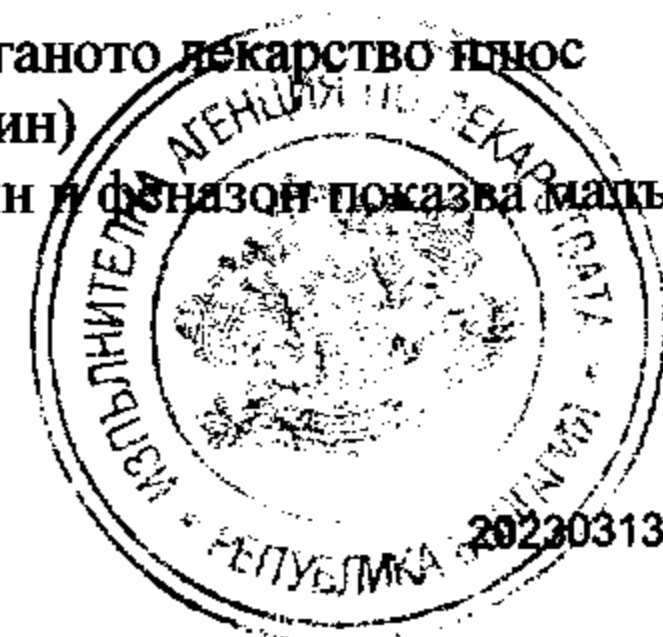
** Съотношение, на базата на еднократна проба, взета 8-16 часа след прием.

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)	Съотношение на AUC ^{&}	Клинична препоръка
80 mg веднъж дневно за 10 дни	Дигоксин 0.25 mg веднъж дневно, 20 дни	1,15	Пациенти, приемащи дигоксин, трябва да бъдат внимателно проследявани
40 mg веднъж дневно за 22 дни	Перорален контрацептив веднъж дневно, 2 месеца -норетиндрон 1 mg -етинилестрадиол 35 µg	1,28 1,19	Няма специфична препоръка.
80 mg веднъж дневно за 15 дни	*Феназон, 600 mg еднократна доза	1,03	Няма специфична препоръка.
10 mg, еднократна доза	Типранавир 500 mg два пъти дневно/ритонавир 200 mg два пъти дневно, 7 дни	1,08	Няма специфична препоръка.
10 mg, веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	0,73	Няма специфична препоръка.
10 mg веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	0,99	Няма специфична препоръка.

& Представява съотношение на терапите (едновременно прилаганото лекарство плюс аторвастатин спрямо самостоятелно приложение на аторвастатин)

* Едновременното приложение на многократни дози аторвастатин и феназон показва мащък или недоловим ефект върху клирънса на феназон.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват подходящи средства за контрацепция по време на лечението (вж. точка 4.3).

Бременност

Аванор Плюс е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Няма налични клинични данни относно употребата на Аванор Плюс по време на бременност.

Аторвастатин

Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични проучвания с аторвастатин при бременни жени. Получени са редки съобщения за вродени аномалии вследствие на вътрематочна експозиция към HMG-CoA редуктазни инхибитори. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Лечението на майката с аторвастатин може да намали феталните нива на мевалонат, който е прекурсор в биосинтеза на холестерола. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекратяването на липидопонижаващите лекарствени продукти по време на бременност би трябвало да има слабо влияние върху дългосрочния риск, свързан с първична хиперхолестеролемия.

Езетимиб

Няма налични клинични данни относно употребата на езетимиб по време на бременност. Проучванията при животни за употребата на езетимиб като монотерапия, не показват доказателства за директни или индиректни вредни ефекти върху бременността, ембриофеталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Кърмене

Аванор Плюс е противопоказан по време на кърмене.

Аторвастатин

Не е известно дали аторвастатин или неговите метаболити преминават в човешката кърма. При плъхове, плазмената концентрация на аторвастатин и активните му метаболити са подобни на тези в млякото (вж. точка 5.3).

Езетимиб

Проучвания при плъхове показват, че езетимиб се секретира в кърмата. Не е известно дали езетимиб се секретира в човешката кърма.

Фертилитет

Няма налични клинични данни за ефектите на Аванор Плюс върху фертилитета при хора.

Аторвастатин и езетимиб нямат ефект върху мъжкия или женския фертилитет при проучвания при животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Аванор Плюс повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при шофиране или работа с машини е необходимо да се има предвид, че е съобщавана замаяност.

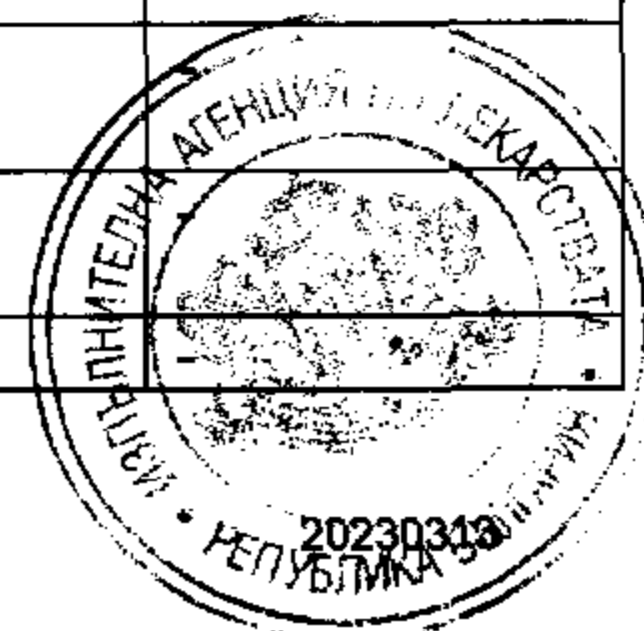


4.8 Нежелани лекарствени реакции

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

Системо- органен клас	Нежелана реакция	Честота		
		аторвастатин	езетимиб	езетимиб + статин
Инфекции и инфестации	Назофарингит	чести	-	-
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения	редки	с неизвестна честота*	-
Нарушения на имунната система	Алергични реакции	чести	-	-
	Анафилактични реакции	много редки	-	-
	Свръхчувствителност, включително обрив, уртикария, анафилаксия и ангиоедем	-	с неизвестна честота*	-
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия	чести	-	-
	Хипогликемия, наддаване на тегло, анорексия	нечести	-	-
	Намален апетит	-	нечести	-
Психични нарушения	Кошмари, безсъние	нечести	-	-
	Депресия	-	с неизвестна честота*	-
Нарушения на нервната система	Главоболие	чести	-	чести
	Световъртеж	нечести	с неизвестна честота*	-
	Хипоестезия, дисгеузия, амнезия	нечести	-	-
	Парестезия	нечести	с неизвестна честота*	нечести
	Периферна невропатия	редки	-	-
	Миастения гравис	с неизвестна честота		
Нарушения на очите	Замъглено виждане	нечести	-	-
	Нарушено зрение	редки	-	-
	Очна миастения	с неизвестна честота		
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	нечести	-	-
	Загуба на слуха	много редки	-	-
Съдови нарушения	Горещи вълни, хипертония	-	нечести	
Респираторни, гърдни и медиастинални	Фаринголарингеална болка, епистаксис	чести	-	
	Кашлица	-	нечести	



нарушения	Диспнея	-	с неизвестна честота*	-
Стомашно-чревни нарушения	Метеоризъм, диария	чести	чести	-
	Констипация	чести	с неизвестна честота*	-
	Гадене, диспепсия	чести	нечести	-
	Повръщане, оригване	нечести	-	-
	Панкреатит	нечести	с неизвестна честота*	-
	Абдоминална болка	нечести	чести	-
	Гастроезофагеана рефлуксна болест	-	нечести	-
	Сухота в устата, гастрит	-	-	нечести
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит	нечести	с неизвестна честота*	-
	Холестаза	редки	-	-
	Чернодробна недостатъчност	много редки	-	-
	Холелитиаза, холецистит	-	с неизвестна честота*	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария, кожен обрив, пруритус	нечести	-	нечести
	Алоpecia	нечести	-	-
	Ангионевротичен оток, булозен дерматит, включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза	редки	-	-
	Еритема мултиформе	редки	с неизвестна честота*	-
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, мускулни спазми	чести	нечести	-
	Оток на ставите	чести	-	-
	Болка в крайниците, болки в гърба	чести	-	нечести
	Мускулна умора	нечести	-	-
	Мускулна слабост	нечести	-	нечести
	Болка във врата	нечести	нечести	-
	Миалгия	чести	с неизвестна честота*	чести
	Миозит, тендонопатия (понякога усложнена от разкъсване)	редки	-	-
	Имуномедирана некротизираща миопатия	с неизвестна честота	-	-
	Миопатия/рабдомиолиза/ мускулна руптура	редки	с неизвестна честота*	-
	Синдром, подобен на лупус	много редки	-	-
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Гинекомастия	много редки	-	-
Общи нарушения и	Периферен оток	нечести	-	нечести



ефекти на мястото на приложение	Астения	нечести	с неизвестна честота*	нечести
	Болка в гърдите	нечести	нечести	-
	умора	нечести	чести	-
	Неразположение, пирексия	нечести	-	-
	Болка	-	нечести	-
Изследвания	Отклонения в изследванията за чернодробна функция, повишена креатинкиназа в кръвта	чести	-	-
	Бели кръвни клетки в урината	нечести	-	-
	Повишени ALAT и/или ASAT	-	нечести	чести
	Повишена КФК в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза, отклонения в чернодробните функционални тестове	-	нечести	-

* Постмаркетингов опит (със или без статин)

Следните нежелани реакции са съобщени при някои статини:

- сексуална дисфункция
- депресия
- изключителни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4)
- захарен диабет: честотата ще зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (кръвна захар на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, анамнеза за хипертония)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

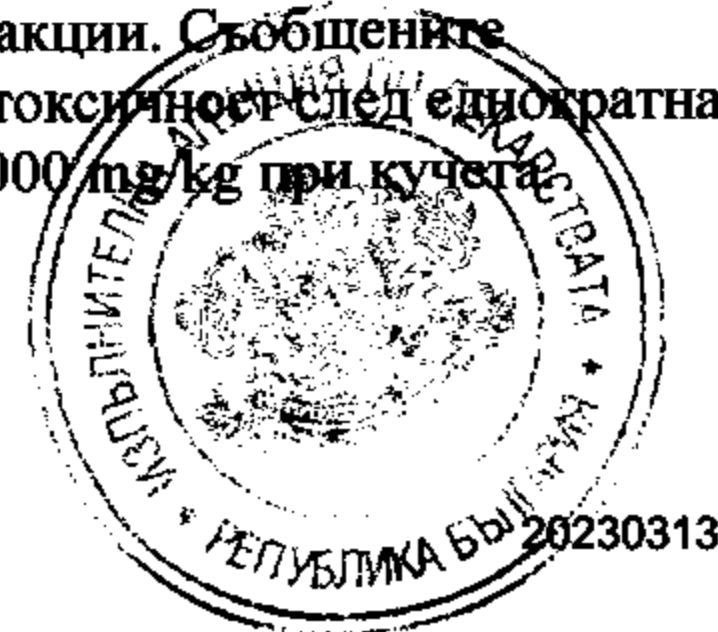
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране трябва да се предприемат поддържащи и симптоматични мерки. Трябва да се направят чернодробни функционални тестове и нивата на КФК трябва да бъдат проследявани.

Езетимиб

В клинични проучвания, приложението на езетимиб в доза 50 mg дневно на 15 здрави доброволци за време до 14 дни, или в доза 40 mg дневно на 18 пациенти с първична хиперлипидемия за време до 56 дни, като цяло е добре понасяно. Докладвани са няколко случая на предозиране, повечето от които не са асоциирани с нежелани реакции. Съобщените нежелани реакции не са сериозни. При животни не е наблюдавана токсичност след еднократна перорална доза от 5 000 mg/kg езетимиб при плъхове и мишки и 3 000 mg/kg при кучета.



Аторвастатин

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: Средства, понижаващи серумните липиди, комбинации, АТС код: C10BA05

Механизъм на действие

Високите нива на холестерол в кръвта се получават от интестинална абсорбция и ендогенен синтез. Аванор Плюс съдържа езетимиб и аторвастатин, две съставки, които понижават нивото на липидите посредством комплементарни механизми на действие.

Езетимиб

Езетимиб е от нов клас липидопонижаващи средства, който селективно инхибира интестиналната абсорбция на холестерол и подобните растителни стероли. Езетимиб е активен при перорално приложение и притежава механизъм на действие, който се различава от този на останалите вещества от групата на съединенията, понижаващи холестерола (напр. статини, секвестранти на жлъчните киселини [смоли], производни на фибриновата киселина и растителни станоли). Прицелната точка на молекулно ниво на езетимиб е транспортерът на стероли Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който е отговорен за абсорбцията на холестерол и фитостероли в тънките черва.

Езетимиб се позиционира на границата на власинките в тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерол, което води до намаление на количеството холестерол, което се доставя от червата към черния дроб; статините намаляват синтеза на холестерол в черния дроб и заедно посредством тези два отделни механизма на действие се постига допълнително намаление на холестерола. При 2-седмично клинично проучване с 18 пациенти с хиперхолестеролемиа, езетимиб инхибира интестиналната абсорбция на холестерол с 54% в сравнение с плацебо.

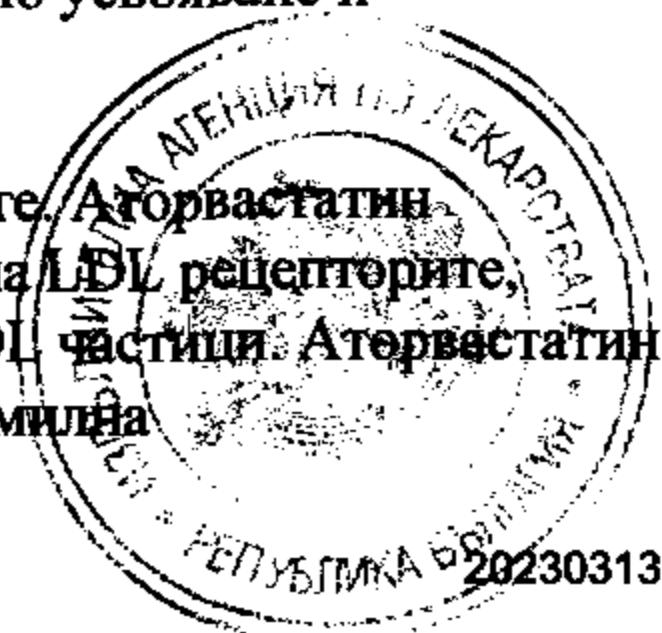
Проведена е серия от предклинични проучвания за установяване на селективността на езетимиб при инхибиране на абсорбцията на холестерол. Езетимиб инхибира абсорбцията на [¹⁴C]-холестерол без да влияе върху абсорбцията на триглицеридите, мастните киселини, жлъчните киселини, прогестерона, етинилестрадиола или мастно разтворимите витамини А и D.

Аторвастатин

Аторвастатин е различен, той е селективен, конкурентен инхибитор на биосинтеза на холестерол в черния дроб. Инхибира HMG-CoA редуктазата, ограничаващ скоростта ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А в мевалонат, прекурсор на стероли, включително холестерол. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб са включени в липопротеини с много ниска плътност (VLDL), така наречените транспортни протеини. Тези транспортни протеини се освобождават в плазмата, за да се доставят холестерол на периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се катаболизират главно чрез рецептора с висок афинитет към LDL.

Аторвастатин понижава холестерола в плазмата и концентрациите на липопротеини в серума чрез инхибиране на биосинтеза на холестерол в черния дроб и увеличава броя на чернодробните LDL рецептори на клетъчната повърхност за увеличено усвояване и катаболизъм на LDL.

Аторвастатин намалява образуването на LDL и броя на LDL частиците. Аторвастатин причинява значително и продължително повишение на активността на LDL рецепторите, свързано с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL частици. Аторвастатин е ефективен за намаляване на LDL-C при пациенти с хомозиготна фамилия



хиперхолестеролемия, популация, която обикновено не отговаря на лечението с понижаващи липидите лекарствени продукти.

Установено е, че аторвастатин понижава концентрациите на общия-С (30% - 46%), LDL-С (41%-61%), аполипопротеин В (34%-50%) и триглицериди (14%-33%), като същевременно води до променливо повишаване на HDL-С и аполипопротеин А1 в доза-отговор проучване. Тези резултати са приложими при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилна хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

Следователно комбинираният продукт намалява повишения общ холестерол (общ-С), LDL-С, аполипопротеин В (Аро В), триглицеридите (TG) и холестерола в липопротеините с не-висока плътност (не-HDL-С) и повишава холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL-С) чрез двойно инхибиране на абсорбцията и синтеза на холестерола.

Клинична ефикасност

Първична хиперхолестеролемия

В многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, общо 148 мъже и жени с първична хиперхолестеролемия и исхемична болест на сърцето (ИБС) са били рандомизирани да получават терапия в продължение на 6 седмици или с 10 mg езетимиб (EZE) + 10 mg аторвастатин (ATV) (EZE + ATV; n=72) или плацебо/10 mg аторвастатин (ATV; n = 76). Основната променлива за ефикасност е била средната промяна в проценти на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-С) от изходното ниво до крайната точка на проучването. На 6-тата седмица EZE + ATV осигурява значително по-голяма коригирана средна промяна от изходното ниво на LDL-С в сравнение с монотерапия с ATV (-50,5% спрямо -36,5%; p < 0,0001), което се равнява на допълнително намаление от 14,1% (95% CI -17,90, -10,19) в LDL-С. Значително по-висок дял от пациентите на EZE + ATV са достигнали новата Joint British Societies (JBS 2) препоръчана цел за LDL-С от < 2 mmol/l (62% спрямо 12% с ATV като монотерапия; p < 0,0001) и JBS 2 минимален стандарт на лечение < 3 mmol/l (93% спрямо 79% с ATV като монотерапия). Пациентите, получавали EZE+ATV, са били 12 пъти по-склонни да достигнат целите за LDL-С (съотношение на шансовете 12,1; 95% CI 5,8, 25,1; p < 0,0001) в сравнение с пациентите, получавали монотерапия с ATV.

В мета-анализ на комбинирана терапия с езетимиб и аторвастатин и монотерапия с аторвастатин са анализирани 17 рандомизирани проучвания с паралелни групи (11 публикации) с 5 206 участници. Всички рандомизирани контролирани проучвания (RCT) са проведени за повече от 4 седмици. Всички проучвания са рандомизирани, проучвания с паралелни групи и 9 проучвания са двойно-слепи. Пациентите с ниво на LDL-С > 70 mg/dl (с висок риск от ИБС) или с хиперхолестеролемия са включени в проучванията. Седемнадесет проучвания изследват промяната на LDL-С, HDL-С и ТС, докато 15 проучвания съобщават за промените в TG. Включени са и четири дози от компараторите: комбинираната терапия с езетимиб (10 mg) и аторвастатин (10 mg) (E10 + A10) спрямо аторвастатин (20 mg) като монотерапия (A20); E10 + A10 спрямо A10; E10 + A20 спрямо A40; E10 + A40 спрямо A80. В сравнение с монотерапията с аторвастатин, общата ефикасност на комбинираната терапия на езетимиб и аторвастатин за понижаване на LDL-С е значимо (MD = -15,38, 95% CI: -16,17 до -14,60; I² = 26,2%, n = 17 проучвания), ТС (MD = -9,51, 95% CI: -10,28 до -8,74; I² = 33,7%, n = 17 проучвания) и TG (MD = -6,42, 95% CI: -7,78 до -5,06; I² = 0%, n = 15 проучвания) и повишаването на HDL-С (MD = 0,95, 95% CI: 0,34 до 1,57; I² = 0%, n = 17 проучвания). Ефикасността на компаратора върху HDL-С е до голяма степен значима за различните дози. Общата ефикасност на комбинираната терапия с езетимиб и аторвастатин за понижаване на LDL-С, ТС и TG е значително по-добра от монотерапията с аторвастатин. Общата ефективност и ефективността на комбинираната терапия на групата E10 + A10/A20 за повишаване на HDL-С са значителни.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Аванор Плюс във всички подгрупи на педиатричната популация



5.2 Фармакокинетични свойства

Комбинираният продукт е доказано биоеквивалентен на едновременно приложение на съответните дози езетимиб и аторвастатин таблетки.

Абсорбция

Езетимиб

След перорално приложение, езетимиб се абсорбира бързо и се конюгира в голяма степен, като се образува фармакологично активният фенолов глюкуронид (езетимиб-глюкуронид). Средните максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат за 1 до 2 часа за езетимиб-глюкуронида и за 4 до 12 часа за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да бъде определена, тъй като съединението е неразтворимо във водна среда, годна за изготвяне на инжекционни разтвори.

Едновременното приложение с храна (с високо съдържание на мазнини или без мазнини) няма ефект върху бионаличността на перорално приложения езетимиб като таблетки от 10 mg.

Аторвастатин

Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение, максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат за 1 до 2 часа. Степента на абсорбция се увеличава пропорционално на дозата на аторвастатин. След перорален прием, бионаличността на аторвастатин филмирани таблетки е 95% до 99% в сравнение с тази на пероралния разтвор. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12%, а системната наличност на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 30%. Ниската системна наличност се дължи на пресистемен клирънс в стомашно-чревна лигавица и/или чернодробен „first-pass“ метаболизъм.

Разпределение

Езетимиб

Езетимиб и езетимиб-глюкуронид се свързват съответно в 99,7% и в 88 до 92% с плазмените протеини при хора.

Аторвастатин

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

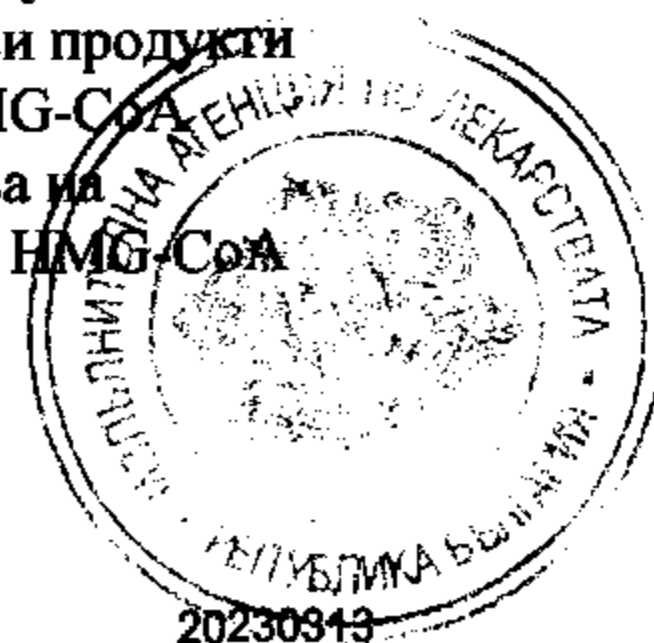
Биотрансформация

Езетимиб

Езетимиб се метаболизира основно в тънките черва и черния дроб чрез глюкуронова конюгация (реакция фаза II) с последваща билиарна екскреция. Минимален оксидативен метаболизъм (реакция фаза I) е описан при всички наблюдавани видове. Езетимиб и езетимиб-глюкуронид са основните производни на лекарството, които се установяват в плазмата, представляват съответно от 10 до 20% и от 80 до 90% от общото количество на лекарствения продукт в плазмата. И езетимиб и езетимиб-глюкуронид бавно се елиминират от плазмата, като е доказано, че участват в голяма степен в enteroхепатален кръговрат. Полуживотът на езетимиб и езетимиб-глюкуронид е приблизително 22 часа.

Аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани производни и различни бета-окислителни продукти. Освен по други пътища, тези продукти допълнително се метаболизират чрез глюкурониране. *In vitro* инхибиране на HMG-CoA редуктазата от орто- и парахидроксилираните метаболити е еквивалентно на това на аторвастатин. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата се дължи на активните метаболити.



Елиминиране

Езетимиб

След перорален прием на ¹⁴C-езетимиб (20 mg) при хора, общият езетимиб е свързан с около 93% от общата радиоактивност в плазмата. Приблизително 78% и 11% от радиоактивността на приложената доза се установяват съответно в изпражненията и урината за 10 дневен период на събиране. След 48 часа не се установяват доловими нива на радиоактивност в плазмата.

Аторвастатин

Аторвастатин е субстрат на чернодробните транспортери, органичния анион-транспортиращ полипептид 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) транспортер. Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Аторвастатин е идентифициран също като субстрат на ефлуксните транспортери Р-гликопротеин (P-gp) и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), което може да ограничи чревната абсорбция и билиарния клирънс на аторвастатин. Аторвастатин се елиминира предимно с жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Въпреки това, лекарственият продукт не претърпява значителен ентерохепатален кръговрат. Средният плазмен елиминационен полуживот на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Полуживотът на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 20-30 часа, поради участието на активните метаболити.

Педиатрична популация

Езетимиб

Фармакокинетиката на езетимиб е сходна при деца ≥ 6 години и възрастни. Няма налични фармакокинетични данни при педиатрична популация на възраст < 6 години. Клиничният опит при педиатрични пациенти и юноши включва пациенти с хомозиготната фамилна хиперхолестеролемия, хетерозиготната фамилна хиперхолестеролемия или ситостеролемия.

Аторвастатин

В отворено, 8-седмично проучване, педиатрични пациенти (на възраст 6-17 години) стадий I по Танер (N = 15) и стадий II по Танер (N = 24) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходно ниво на LDL-C ≥ 4 mmol/l са лекувани с 5 или 10 mg таблетки за дъвчене или съответно с 10 или 20 mg филмирани таблетки аторвастатин веднъж дневно. Единствената значима промяна във фармакокинетичния модел на популацията, лекувана с аторвастатин е телесното тегло.

Привидният перорален клирънс на аторвастатин при педиатрични пациенти изглежда подобен на този при възрастни след алометрично измерване на телесното тегло. Съответно понижения на LDL-C и TC са наблюдавани в диапазона на експозиция на аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

Старческа възраст

Езетимиб

Плазмените концентрации на общия езетимиб са около 2 пъти по-високи при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) в сравнение с по-младите (от 18 до 45 години). Намалението на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти, които се лекуват с езетимиб.

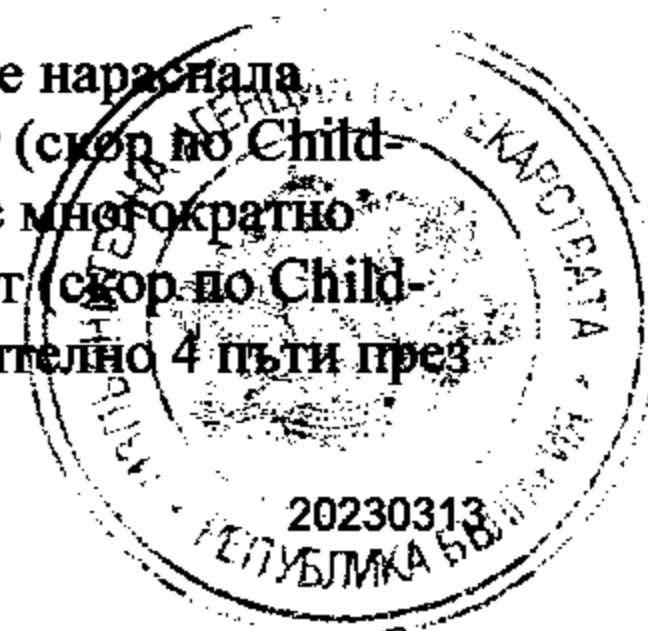
Аторвастатин

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-високи при здрави индивиди в старческа възраст, отколкото при млади, докато липидните ефекти са сравними с тези наблюдавани при по-млада група пациенти.

Чернодробно увреждане

Езетимиб

След еднократна доза от 10 mg езетимиб, средната AUC за общия езетимиб е нарастала приблизително 1,7 пъти при пациентите с лека чернодробна недостатъчност (спор по Child-Pugh 5 или 6) в сравнение със здрави участници. При 14-дневно проучване с многократно дозиране (10 mg дневно), пациентите с умерена чернодробна недостатъчност (спор по Child-Pugh 7 до 9) имат увеличение на средната AUC за общия езетимиб приблизително 4 пъти през



първия ден и четиринадесетия ден в сравнение със здравите доброволци. Не се налага коригиране на дозата за пациентите с лека чернодробна недостатъчност. Тъй като не са известни ефектите на увеличената експозиция на езетимиб при пациентите с умерена или тежка чернодробна недостатъчност (скор по Child-Pugh > 9), езетимиб не се препоръчва за приложение при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4).

Аторвастатин

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са значително повишени (около 16 пъти за C_{max} и около 11 пъти за AUC) при пациенти с хронично алкохолно чернодробно заболяване (Childs-Pugh B).

Бъбречно увреждане

Езетимиб

След еднократна доза езетимиб от 10 mg при пациенти с тежко бъбречно заболяване (n=8; среден $CrCl \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), средната AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 1,5 пъти в сравнение със здравите участници (n=9).

Един пациент в това проучване (след бъбречна трансплантация и на лечение с множество лекарствени продукти включително циклоспорин) е имал 12 пъти по-висока експозиция на общия езетимиб.

Аторвастатин

Бъбречно заболяване не оказва влияние върху плазмените концентрации или върху липидните ефекти на аторвастатин и неговите активни метаболити.

Пол

Езетимиб

Плазмените концентрации на общия езетимиб са малко по-високи (приблизително 20%) при жените в сравнение с мъжете. Намалението на LDL-C и профилът на безопасност при мъже и жени са сравними при лечението с езетимиб.

Аторвастатин

Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити при жените се различават от тези при мъжете (жени: приблизително 20% по-високи за C_{max} и приблизително 10% по-ниски за AUC). Тези разлики нямат клинично значение, в резултат на което не са наблюдавани клинично значими разлики в липидните ефекти сред мъже и жени.

SLCO1B1 полиморфизъм

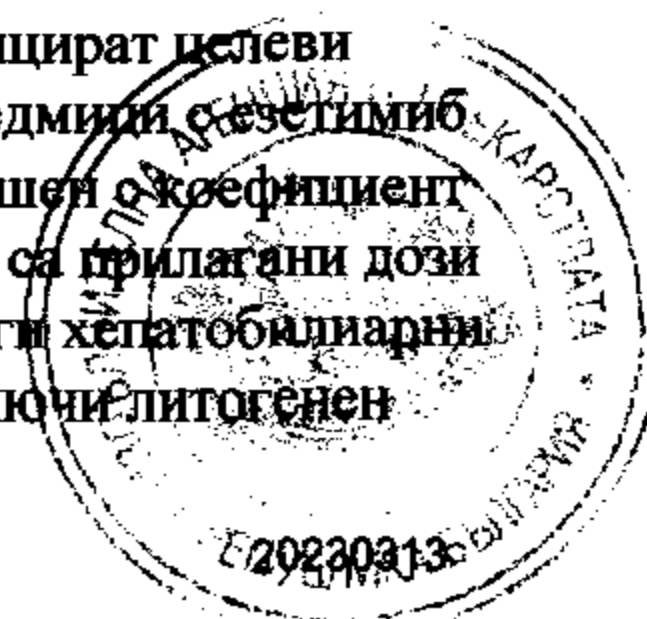
Аторвастатин

Чернодробното захващане на всички инхибитори на HMG-CoA редуктазата, включително аторвастатин, се извършва посредством OATP1B1 транспортер. 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 в гена, кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) се свързва с 2,4 пъти по-висока системна експозиция на аторвастатин (AUC), в сравнение с индивиди без този генотипен вариант (c.521TT). При тези пациенти е възможно генетично да е нарушено чернодробното захващане на аторвастатин. Възможни последици върху ефикасността са неизвестни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Езетимиб

Проучвания при животни за хроничната токсичност на езетимиб не идентифицират целеви органи за токсичен ефект. При кучета, третирани в продължение на четири седмици с езетимиб ($\geq 0,03 \text{ mg/kg/ден}$), концентрацията на холестерол в кистозната жлъчка е повишен с коефициент от 2,5 до 3,5. Въпреки това, в едногодишно проучване върху кучета, на които са прилагани дози до 300 mg/kg/ден , не се наблюдава повишена честота на холелитиаза или други хепатобилиарни ефекти. Значението на тези данни за хората не е известно. Не може да се изключи литогенен



риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб. Дългосрочните тестове за карциногенност на езетимиб са отрицателни. Езетимиб няма ефект върху фертилитета на мъжки или женски плъхове, нито е установена тератогенност при плъхове или зайци, нито повлиява пренаталното или постнаталното развитие. Езетимиб преминава през плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, на които са прилагани многократни дози от 1 000 mg/kg/ден.

Аторвастатин

Аторвастатин е отрицателен за мутагенен и кластогенен потенциал при набор от 4 *in vitro* теста и 1 *in vivo* анализ. Не е установена канцерогенност на аторвастатин при плъхове, но високи дози при мишки (което води до 6-11 пъти $AUC_{0-24\text{ h}}$, достигнато при хора при най-високите препоръчани дози) показват хепатоцелуларни аденоми при мъжки и хепатоцелуларни карциноми при женски. Има доказателства от експериментални проучвания върху животни, че инхибиторите на HMG-CoA редуктазата могат да повлияят на развитието на ембриони или фетуси. При плъхове, зайци и кучета аторвастатин няма ефект върху фертилитета и не е тератогенен, но при токсични за майката дози се наблюдава фетална токсичност при плъхове и зайци. Развитие на потомството на плъхове се забавя и постнаталната преживяемост намалява по време на излагане на майките на високи дози аторвастатин. При плъхове има данни за трансфер през плацентата. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин са подобни на тези в млякото. Не е известно дали аторвастатин или неговите метаболити се екскретират в човешката кърма.

Езетимиб и статин, прилагани едновременно

При проучвания за едновременно приложение с езетимиб и статини наблюдаваните токсични ефекти са основно тези, които обикновено се свързват със статините. Някои от токсичните ефекти са по-изразени, отколкото наблюдаваните по време на лечение със статини самостоятелно. Това се отдава на фармакокинетичните и фармакодинамичните взаимодействия при едновременно приложение. При клиничните проучвания не са наблюдавани подобни взаимодействия. Миопатии се появяват при плъхове само след излагане на дози, които са няколко пъти по-високи от терапевтичната доза при хора (приблизително 20 пъти нивото на AUC за статини и 500 до 2 000 пъти нивото на AUC за активните метаболити). В серия *in vivo* и *in vitro* анализи езетимиб, прилаган едновременно със статини, не показва генотоксичен потенциал. Едновременното приложение на езетимиб и статини не е тератогенно при плъхове. При бременни зайци се наблюдава малък брой скелетни деформации (слети гръдни и опашни прешлени, намален брой на каудалните прешлени). Едновременното приложение на езетимиб с ловастатин води до ембриолетални ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза 101 (E460)

Манитол (E 421)

калциев карбонат (E170)

Кроскармелоза натрий (E468)

Хидроксипропилцелулоза (E463)

Полисорбат 80 (E433)

Жълт железен оксид (E172)

Магнезиев стеарат

Повидон K29/32 (E1201)

Натриев лаурилсулфат (E487)

Филмово покритие

Лактоза монохидрат

Хипромелоза 2910 (E464)



Титанов диоксид (E171)
Макрогол 4000 (E1521)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Al/PVC//Al блистери и перфорирани еднодозови блистери, опаковани в картонени кутии.

Опаковки от 10, 10 x 1, 14, 14 x 1, 15, 15 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 56, 56 x 1, 60, 60 x 1, 84, 84 x 1, 90, 90 x 1, 100 и 100 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5,
2031GA Haarlem,
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Аванор Плюс 10 mg/10 mg - Рег. № 20220114
Аванор Плюс 20 mg/10 mg - Рег. № 20220115

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

Дата на първо разрешаване: 06 април 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

14/03/2023

