

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АТОРВИСТАТ К 20 mg филмирани таблетки

ATORVISTAT K 20 mg film-coated tablets

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение I	
Към Рег. №	20120481
Разрешение №	67111
ВС/МА/МР	11-12-2023
Издание №	

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg аторвастатин (atorvastatin) като аторвастатин калций трихидрат.

Помощно вещество с известен ефект:

20 mg: съдържа 76,7 mg лактоза монохидрат; 5,6 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

*АТОРВИСТАТ К 20 mg:*

Бели до почти бели, филмирани елипсовидни таблетки с ширина около 6,6 mm и дължина около 12,1 mm, с вдлъбнато релефно означение "A31" от едната страна и гладки от другата страна

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### Хиперхолестеролемия

Аторвастатин е показан като допълнение към хранителен режим за намаляване на повишените общ холестерол (total-C), LDL-холестерол (LDH-C), аполипопротеин В и триглицериди при възрастни, юноши и деца на възраст 10 и повече години с първична хиперхолестеролемия, включително фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготен вариант) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (отговаряща на тип IIa и IIb от класификацията на Fredrickson), когато ефектът на хранителния режим и другите нефармакологични методи е недостатъчен.

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

##### Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

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

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение



### Дозировка

Пациентът трябва да се постави на стандартен хранителен режим за понижаване на холестерола преди приема на аторвастатин и да продължи на този хранителен режим по време на лечението с аторвастатин.

Дозата трябва да бъде индивидуално определена, в зависимост от изходните нива на LDL-C, целта на терапията и отговора на пациента.

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

### Първична хиперхолестеролемия и комбинирана (смесена) хиперлипидемия

Болшинството от пациентите достигат контрол при аторвастатин от 10 mg веднъж дневно. Терапевтичен отговор се доказва в рамките на 2 седмици, а максималният терапевтичен отговор се постига обичайно в рамките на 4 седмици. Отговорът се поддържа при продължително лечение.

### Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Лечението на пациентите трябва да започне с аторвастатин 10 mg дневно. Дозите трябва да се определят индивидуално и коригират на всеки 4 седмици до достигане на доза от 40 mg дневно. След това дозата може или да се повиши до максимална доза от 80 mg дневно или да се комбинира секвестрант на жлъчни киселини с доза от 40 mg аторвастатин веднъж дневно.

### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Налични са само ограничени данни (вж. също точка 5.1). Дозата на аторвастатин при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е от 10 mg до 80 mg дневно (вж. точка 5.1). Аторвастатин трябва да се прилага като допълнение към другите методи за понижаване нивото на липидите (напр. афереза на LDL) или в случаите, когато тези методи не са налични.

### Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

При проучвания за първична профилактика дозата е била 10 mg/ден. Може да са необходими по-високи дози за постигане нивата на LDL-холестерол в съответствие с настоящите указания за лечение.

### Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата (вж. точка 4.4).

### Чернодробно увреждане

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

### Едновременно приложение с други лекарствени продукти

При пациенти, приемащи антивирусни средства за лечение на хепатит С като елбасвир/гразопревир съпътстващо с аторвастатин, дозата на аторвастатин не трябва да превишава 20 mg/ден (вж. точки 4.4 и 4.5).

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

### Пациенти в старческа възраст

Ефикасността и безопасността при пациенти над 70-годишна възраст, прилагащи предписаните дози, са подобни на тези, наблюдавани в общата популация.

### Педиатрична популация

### Хиперхолестеролемия



Приложението при педиатрични пациенти трябва да се извършва само от лекари с опит в лечението на педиатрична хиперлипидемия, а пациентите трябва редовно да се оценяват повторно за отчитане на напредък.

При пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст 10 години и повече години, препоръчителната начална доза аторвастатин е 10 mg дневно (вж. точка 5.1). Дозата може да се увеличи до 80 mg дневно, в зависимост от отговора и поносимостта. Дозите трябва да бъдат определени индивидуално в съответствие с препоръчаната цел на терапията. Кориране на дозите трябва да се прави на интервали от 4 седмици или повече. Титрирането на дозата до 80 mg дневно е подкрепено с данни от проучвания при възрастни и от ограничени данни от клинични проучвания при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (вж. точки 4.8 и 5.1).

Налице са ограничени данни от открити проучвания по отношение на безопасността и ефикасността при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст между 6 и 10 години.

Аторвастатин не е показан за лечение на пациенти под 10 годишна възраст. Наличните към момента данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се направи препоръка за дозировка.

Други лекарствени форми/концентрации може да са по-подходящи при тази популация.

#### Начин на приложение

Аторвастатин е за перорално приложение. Всяка дневна доза аторвастатин се приема наведнъж и може да се прилага 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, изброени в точка 6.1;
- с активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на серумните трансаминази, надхвърлящо три пъти горната граница на нормата;
- по време на бременност, кърмене и при жени с детероден потенциал, неприлагащи подходящи мерки за контрацепция (вж. точка 4.6);
- лекувани с антивирусните средства за лечение на хепатит С глекапревир/пибрентасвир.

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

#### Чернодробни реждания

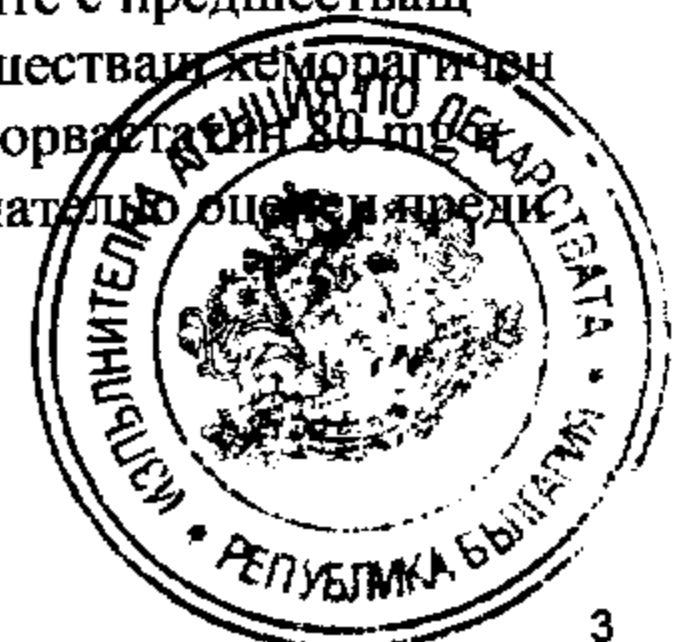
Преди започване на лечението и периодично след това трябва да се провеждат чернодробни функционални изследвания. Пациенти, които развиват някакви признаци или симптоми, предполагащи чернодробно увреждане, трябва да разполагат с направени чернодробни функционални изследвания. Пациенти, които развиват повишени нива на трансаминазите, трябва да се проследяват до разрешаване на абнормената стойност(и). Когато повишението на трансаминазите, надвишаващо 3 пъти горната граница на нормата се задържи, се препоръчва намаляване на дозата или прекратяване на лечението с аторвастатин (вж. точка 4.8).

Аторвастатин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

#### Профилактика на инсулт чрез агресивно намаляване нивата на холестерола

При пост-хок анализ на подтиповете инсулт при пациенти без коронарна болест на сърцето (CHD), които са претърпели неотдавнашен инсулт или преходен исхемичен пристъп (ТИА), е имало по-висока честота на хеморагичен инсулт при тези, които са започнали лечение с аторвастатин от 80 mg, в сравнение с плацебо. Повишеният риск е бил наблюдаван особено при пациентите с предшестваш проучването хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт. При пациенти с предшестваш хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт, съотношението риск/ползи от прилагането на аторвастатин 80 mg неустановено и потенциалният риск от хеморагичен инсулт трябва да бъде внимателно оценен преди започване на лечението (вж. точка 5.1).

#### Ефекти върху скелетната мускулатура



Аторвастатин, подобно на останалите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, може в редки случаи да засегне скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдомиолиза – потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се с подчертано повишение на нивата на креатин киназа (СК) (> 10 пъти горната граница на нормата), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат да доведат до бъбречна недостатъчност.

По време на или след лечение с някои статини много рядко се съобщава за имуно-медирана некротизираща миопатия (ИМНМ). Клинично ИМНМ се характеризира с персистираща слабост на проксималните мускули и повишени серумни нива на креатинкиназата, които персistirат въпреки прекратяването на лечението със статини, положителни HMG-CoA редуктаза - антитела и подобрение при използването на имunosупресивни агенти.

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

#### Преди започване на лечението

Аторвастатин трябва да се предписва с повишено внимание на пациенти с предразполагащи фактори за развитие на рабдомиолиза. Нивото на креатин киназа (СК) трябва да се измерва преди започване на лечението със статини в следните случаи:

- бъбречно увреждане
- хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- предшестваща анамнеза за токсични ефекти на статин или фибрат върху мускулите
- предшестваща анамнеза за чернодробно заболяване и/или когато се консумират значителни количества алкохол
- при пациенти в напреднала възраст (над 70 години) необходимостта от такова измерване трябва да се прецени, според наличието на други предразполагащи фактори за развитие на рабдомиолиза
- в случай, когато може да настъпи повишение на плазмените концентрации, като при взаимодействия (вж. точка 4.5) и специални популации, включително генетични субпопулации (вж. точка 5.2).

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

Ако нивата на креатин киназа (СК) са значително повишени (> 5 пъти горната граница на нормата), лечението не трябва да се започва.

#### Измерване на креатин киназа

Креатин киназа (СК) не трябва да се измерва след усилен физически упражнения или при наличие на каквато и да е правдоподобна алтернативна причина за повишението на СК, тъй като това може да затрудни обяснението на получените стойности. Ако изходните нива на СК са значително повишени (> 5 пъти горната граница на нормата), нивата трябва да се измерят повторно в рамките на 5 до 7 дни по-късно, за да се потвърдят резултатите.

#### По време на лечението

- Пациентите трябва да бъдат помолени да съобщават своевременно за мускулни болки, крампи или мускулна слабост, особено ако те са съпроводени от неразположение или треска.

- Ако тези симптоми се появят, докато пациентът провежда лечение с аторвастатин, трябва да се измерят нивата на СК. Ако се установи, че те са значително повишени (> 5 пъти горната граница на нормата), лечението трябва да се прекрати.

- Ако симптомите от страна на мускулите са тежки и причиняват дневен дискомфорт, а нивата на СК са повишени до  $\leq 5$  пъти горната граница на нормата, трябва да се обмисли прекратяване на лечението.



- Ако симптомите отшумят и нивата на СК спаднат до нормалните, може да се обмисли възобновяване на приема на аторвастатин или въвеждане на алтернативен статин при най-ниска доза и стриктно проследяване.

- Приемът на аторвастатин трябва да се преустанови, ако възникне клинично значимо повишение на нивата на СК (> 10 пъти горната граница на нормата) или в случаите на диагностициране или съмнение за рабдомиолиза.

#### Съпътстващо лечение с други лекарствени продукти

Рискът от рабдомиолиза се повишава, когато аторвастатин се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като мощни инхибитори на СУР3А4 или транспортни протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, летермовир или инхибитори на HIV-протеаза, в това число ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и др.). Рискът от миопатия може също да се повиши при съпътстващо прилагане на гемфиброзил и други производни на фибриновата киселина, антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (напр. босепрепир, телапрепир, елбасвир/гразопревил, ледипасвир/софобувир, еритромицин, ниацин или езетимиб. При възможност, вместо тези лекарствени продукти трябва да се обмислят алтернативни (не-взаимодействащи) терапии.

В случаите, когато се налага едновременно прилагане на тези лекарствени продукти с аторвастатин, трябва внимателно да се оцени съотношението полза/риск от съпътстващото лечение. Когато пациентите получават лекарствени продукти, които повишават плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва по-ниска максимална доза на аторвастатин. В допълнение, в случай на лечение с мощни инхибитори на СУР3А4, трябва да се обмисли по-ниска начална доза на аторвастатин и се препоръчва адекватно клинично проследяване на тези пациенти (вж. точка 4.5).

Аторвастатин не трябва да се приема едновременно с комплексно действащи съединения на фузидовата киселина или в срок до 7 дни след края на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които употребата на комплексно действаща фузидова киселина се счита за наложително, лечението със статин би трябвало да се преустанови, докато продължава лечението с фузидова киселина. Съобщават се случаи на рабдомиолиза (включително смъртни случаи) при пациенти, приемащи едновременно фузидова киселина и статини (вж. раздел 4.5). Пациентите трябва да бъдат предупредени да потърсят незабавно медицинска помощ, ако почувстват симптоми на мускулна слабост, болезненост или чувствителност.

Стаиновата терапия може да бъде подновена седем дни след последната доза фузидова киселина.

В изключителни случаи, при които се налага продължителен прием на комплексно действаща фузидова киселина, например при лечението на остри инфекции, едновременният прием на Аторвастатин и фузидова киселина следва да се изписва като се разглежда всеки отделния случай и се осъществява постоянен и стриктен медицински контрол.

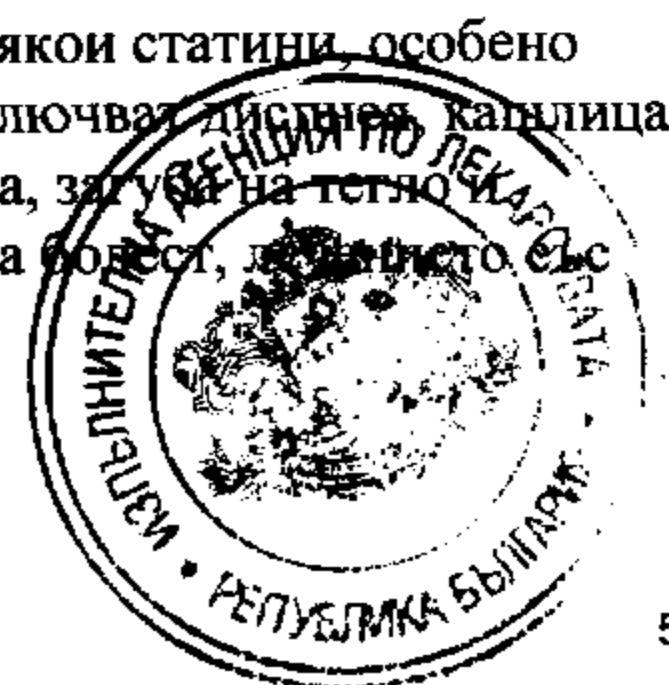
#### Педиатрична популация

В 3-годишно проучване, основано на оценка на цялостното съзряване и развитие, оценка по стадий на Tanner и измерване на височината и теглото, не се наблюдава клинично значим ефект върху развитието и половата зрялост (вж. точка 4.8).

#### Интерстициална белодробна болест

Единични случаи на интерстициална белодробна болест са съобщавани при някои статини, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Характерните прояви може да включват диспнея, кашлица без отделяне на секрет и влошаване на общото здравословно състояние (умора, загуба на тегло, треска). Ако има съмнение, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, приемът със статини трябва да се преустанови.

#### Захарен диабет



Някои данни предполагат, че статините като клас повишават нивата на кръвната захар и при някои пациенти с повишен риск от бъдещ диабет може да доведат до ниво на хипергликемия, при което официално установените грижи за диабетици са подходящи.

Този риск, обаче, се компенсира от понижението на васкуларния риск при прилагане на статини и, следователно, не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Рисковите пациенти (глюкоза на гладно от 5,6 до 6,9 mmol/l, индекс на телесна маса (BMI) > 30kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, хипертония) трябва да се проследяват както клинично, така и биохимично, в съответствие с националните указания.

#### Помощни вещества

АТОРВИСТАТ К съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

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

##### Ефекти на едновременно прилаганите лекарствени продукти върху аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на чернодробните транспортери и на полипептидите, транспортиращи органични аниони 1B1 (Organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Установено е също така, че аторвастатин е субстрат на ефлуксияния транспортер P-гликопротеин (P-gp), и на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast cancer resistance protein, BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин (вж. точка 5.2). Едновременното прилагане на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или на транспортни протеини може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът би могъл също да се повиши при едновременно прилагане на аторвастатин с други лекарствени продукти, които притежават потенциал да индуцират миопатия, като производни на фибриновата киселина и езетимиб (вж. точки 4.3 и 4.4).

##### Инхибитори на CYP3A4

Доказано е, че мощните инхибитори на CYP3A4 водят до подчертано повишени концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1 и посочената по-долу специфична информация). Едновременното прилагане на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делабирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, някои антивирусни средства за лечение на хепатит С (напр. елбасвир/гразопревер) и инхибитори на HIV-протеаза, в това число ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, др.) трябва по възможност да се избягва. В случаите, когато едновременното прилагане на тези лекарствени продукти с аторвастатин не може да се избегне, е необходимо да се обмисли по-ниска начална и максимална дози на аторвастатин и се препоръчва адекватно 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). Повишен риск от миопатия е наблюдаван при прилагане на еритромицин в комбинация със статини. Не са провеждани проучвания за взаимодействията, оценяващи ефектите на амиодарон или верапамил върху аторвастатин. Известно е, че както амиодарон, така и верапамил инхибират активността на CYP3A4 и едновременното им прилагане с аторвастатин може да доведе до повишена експозиция към аторвастатин. Ето защо е необходимо да се обмисли по-ниска максимална доза на аторвастатин и се препоръчва адекватно клинично проследяване на пациента при едновременно прилагане с умерени инхибитори на CYP3A4. Адекватно клинично проследяване се препоръчва и след започване или коригиране на дозата на инхибитора.

##### Индуктори на CYP3A4

Едновременното прилагане на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A (напр. ефавиренци, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до променливи понижения в плазмените концентрации на



аторвастатин. Поради двойния механизъм на действие на рифампин (индуциране на цитохром P450 3A и инхибиране на транспортер QATP1B1 на хепатоцитното поемане), едновременното прилагане на аторвастатин с рифампин се препоръчва, като отлагането на приема на аторвастатин след приема на рифампин е било свързано със значително намаление на плазмените концентрации на аторвастатин. Ефектът на рифампин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите, обаче, е неизвестен и ако едновременното прилагане не може да се избегне, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани относно ефикасността.

#### Инхибитори на транспортерите

Инхибиторите на транспортните протеини могат да повишат системната експозиция на аторвастатин. Циклоспорин и летермовир са инхибитори на транспортерите, включени в диспозицията на аторвастатин като OATP1B1/1B3, P-gp и BCRP, водещи до повишена системна експозиция на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът от инхибирането на транспортерите на чернодробното поемане върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестен. Ако едновременното прилагане не може да се избегне, се препоръчва намаляване на дозата и клинично проследяване относно ефикасността (вж. Таблица 1).

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

#### Гемфиброзил / производни на фибриновата киселина

Самостоятелното прилагане на фибрати е свързано понякога с нежелани събития, свързани с мускулите, включително рабдомиолиза. Рискът от тези събития може да се повиши при едновременно прилагане на деривати на фибриновата киселина и аторвастатин. Ако едновременното прилагане не може да се избегне, трябва да се използва най-ниската доза на аторвастатин за постигане на терапевтичната цел и пациентите трябва да се проследяват адекватно (вж. точка 4.4).

#### Езетимиб

Самостоятелното прилагане на езетимиб е свързано с нежелани събития, свързани с мускулите, включително рабдомиолиза. Рискът от тези събития може, следователно, да се повиши при едновременно прилагане на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се адекватно клинично проследяване на тези пациенти.

#### Колестипол

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са били по-ниски, (съотношение на концентрацията на аторвастатин: 0.74), когато колестипол е прилаган едновременно с аторвастатин. Ефектите върху липидите, обаче, са били по-големи, когато аторвастатин и колестипол са прилагани едновременно, отколкото когато всеки един от лекарствените продукти е прилаган самостоятелно.

#### Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза може да бъде увеличен при едновременното приемане на комплексно действаща фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (дали то е фармакодинамично или фармакокинетично, или и двете) все още не е известен. Съобщават се случаи на рабдомиолиза (включително смъртни случаи) при пациенти, приемащи съвместно тези медикаменти.

Ако е необходимо лечение с комплексно действаща фузидова киселина, лечението с Аторвастатин би трябвало да се прекрати по време на лечението с фузидова киселина. Вижте също раздел 4.4.

#### Колхицин

Въпреки, че не са провеждани проучвания за взаимодействие между аторвастатин и колхицин, са съобщени случаи на миопатия при едновременното приложение на тези два продукта, поради което трябва да се подхожда с внимание, когато се предписва аторвастатин с колхицин.

#### Ефекти на аторвастатин върху едновременно прилаганите лекарствени продукти

#### Дигоксин



При едновременно прилагане на многократни дози на дигоксин и 10 mg аторвастатин, плазмените концентрации на дигоксин в равновесното състояние са се повишили леко. Пациентите, приемащи дигоксин, трябва да бъдат подходящо проследявани.

#### Перорални контрацептиви

Едновременното прилагане на аторвастатин с перорални контрацептиви води до повишаване на плазмените концентрации на норетиндрон и етинилестрадиол.

#### Варфарин

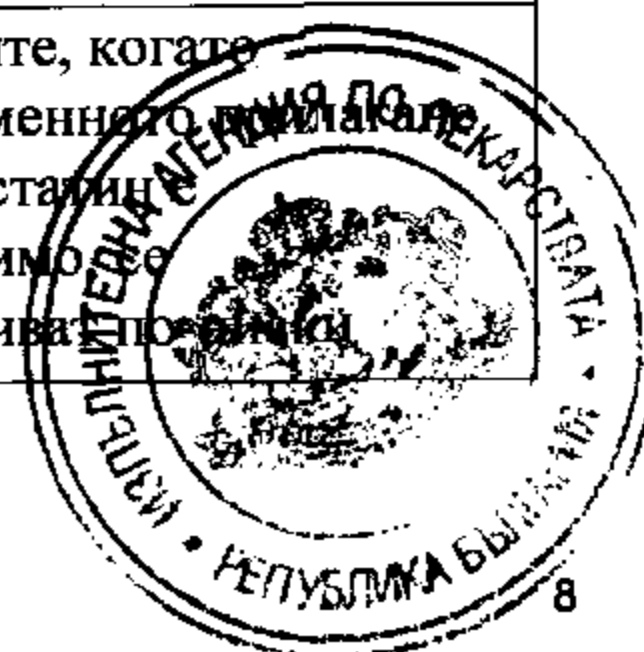
В клинично проучване при пациенти, получаващи продължителна терапия с варфарин, едновременното прилагане на аторвастатин 80 mg дневно с варфарин е причинило малко намаление от около 1,7 секунди в протромбиновото време през първите 4 дни на лечението, което се е нормализирало в рамките на 15 дни от лечението с аторвастатин. Въпреки, че са съобщавани само много редки случаи на клинично значими антикоагулантни взаимодействия, протромбиновото време трябва да се определя преди започване на лечението с аторвастатин при пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти и достатъчно често през ранния период на лечението, за да се гарантира, че няма да настъпи значима промяна на протромбиновото време. След документиране на постоянно протромбиново време, то може да бъде проследявано през интервали, обичайно препоръчвани за пациентите на кумаринови антикоагуланти. Същата процедура трябва да се повтори при промяна на дозата или преустановяване на аторвастатин. Лечението с аторвастатин не е било свързано с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не са приемали антикоагуланти.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни. Обхватът на взаимодействията при педиатричната популация не е известен. Посочените по-горе взаимодействия при възрастни и предупрежденията в точка 4.4 трябва да бъдат взети предвид при педиатричната популация.

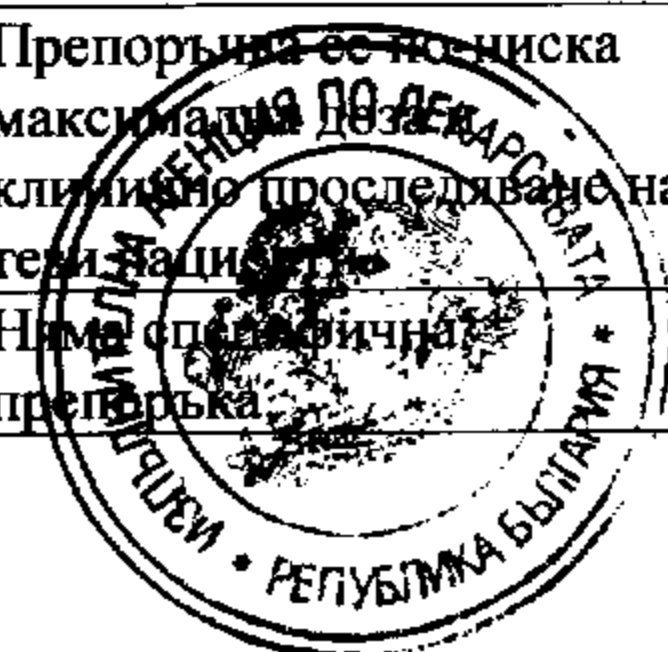
Таблица 1: Ефекти на едновременно прилагани лекарствени продукти върху фармакокинетиката върху аторвастатин

Едновременно прилаган лекарствен продукт и схема на дозиране	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Съотношение на AUC <sup>&amp;</sup>	Клинична препоръка <sup>#</sup>
Глекапревир 400 mg веднъж дневно/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно за 7 дни	8,3	Едновременното прилагане с продукти, съдържащи глекапревир или пибрентасвир, е противопоказано (вж. точка 4.3).
Типранавир 500 mg два пъти дневно/ Ритонавир 200 mg два пъти дневно, за 8 дни (от ден 14 до ден 21)	40 mg от ден 1, 10 mg от ден 20	9,4	В случаите, когато едновременното прилагане с аторвастатин е необходимо, не превишавайте дозата от 10 mg аторвастатин дневно. Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Телапревир 750 mg, 10 дни	20 mg единична доза	7,9	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, постоянна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	8,7	
Лопинавир 400 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, за 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	5,9	В случаите, когато едновременното прилагане с аторвастатин е необходимо, препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.





Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, за 9 дни	80 mg веднъж дневно за 8 дни	4,4	поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин, надвишаващи 20 mg, се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти.
Саквинавир 400 mg два пъти дневно/ Ритонавир (300 mg два пъти дневно от ден 5 до ден 7, повишена до 400 mg два пъти дневно в ден 8), за дни 4-18, 30 min след приема на аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	3,9	В случаите, когато едновременното прилагане с аторвастатин е необходимо, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин, надвишаващи 40 mg, се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти.
Дарунавир 300 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, за 9 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	3,3	
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, за 4 дни	40 mg единична доза	3,3	
Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, за 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,5	
Фозампренавир 1 400 mg два пъти дневно, за 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,3	
Елбасвир 50 mg веднъж дневно/гразопревир 200 mg веднъж дневно, 13 дни	10 mg единична доза	1,95	Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневна доза от 20 mg при едновременно прилагане на продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир.
Летермовир 480 mg нъж дневно, 10 дни	20 mg единична доза	3.29	Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневна доза от 20 mg при едновременно прилагане на продукти, съдържащи летермовир.
Нелфинавир 1 250 mg два пъти дневно, за 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	1,74	Няма специфична препоръка.
Сок от грейпфрут, 240 ml веднъж дневно *	40 mg, единична доза	1,37	Не се препоръчва едновременния прием на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин.
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, за 28 дни	40 mg, единична доза	1,51	След започване или коригиране на дозата на дилтиазем, се препоръчва адекватно клинично проследяване на тези пациенти.
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, за 7 дни	10 mg, единична доза	1,33	Препоръчва се по-ниска клинично проследяване на тези пациенти.
Амлодипин 10 mg, еднократна доза	80 mg, еднократна	1,18	Няма специфична препоръка.



	доза		
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, за 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 на магнезиеви и алуминиеви хидроксида, 30 ml четири пъти дневно, за 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	0,66	Няма специфична препоръка.
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно, за 14 дни	10 mg за 3 дни	0,59	Няма специфична препоръка.
Рифампин 600 mg веднъж дневно, за 7 дни (едновременно прилаган)	40 mg единична доза	1,12	Ако едновременното прилагане не може да се избегне, се препоръчва едновременно прилагане на аторвастатин с рифампин при клинично проследяване.
Рифампин 600 mg веднъж дневно, за 5 дни (разделени дози)	40 mg единична доза	0,20	
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, за 7 дни	40 mg единична доза	1,35	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти.
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, за 7 дни	40 mg единична доза	1,03	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти.
Босепревивир 800 mg , три пъти дневно, 7 дни	40 mg единична доза	2, 3	Препоръчва се по-ниска начална доза и наблюдение на тези пациенти. Дозата на аторвастатин не трябва да превишава 20 mg дневно ако се приема едновременно с босепревивир

& Представява съотношение между лечението (лекарствен продукт, прилаган едновременно с аторвастатин спрямо самостоятелно приложение на аторвастатин).

# Вижте точки 4.4 и 4.5 за клинична значимост.

\* Съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствени продукти, метаболизиращи от CYP3A4. Приемът на една 240 ml чаша сок от грейпфрут също води до намалена AUC с 20,4% на активния ортохидрокси метаболит. 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 въз основа на единична проба, взета 8-16 часа след дозата.



Таблица 2: Ефекти на аторвастатин върху фармакокинетиката на едновременно прилаганите лекарствени продукти

Аторвастатин и схема на дозиране	Едновременно прилаган лекарствен продукт		
	Лекарствен продукт/Доза (mg)	Съотношение на AUC <sup>&amp;</sup>	Клинична препоръка
80 mg веднъж дневно, за 10 дни	Дигоксин 0,25 mg веднъж дневно, за 20 дни	1,15	Пациентите, приемащи дигоксин трябва да бъдат адекватно проследявани.
40 mg веднъж дневно, за 22 дни	Перорален контрацептив веднъж дневно, за 2 месеца - норетиндрон 1 mg - етинилестрадиол 35 микрограма	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, единична 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	Фосампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	0,73	Няма специфична препоръка
10 mg, веднъж дневно за 4 дни	Фосампренавир 700 mg два пъти дневно/ ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	0,99	Няма специфична препоръка.

& Представява съотношение между лечението (лекарствен продукт, прилаган едновременно с аторвастатин спрямо самостоятелно приложение на аторвастатин).

\* Едновременното прилагане на многократни дози на аторвастатин и феназон е показало малко или неустановимо повлияване върху клирънса на феназон.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

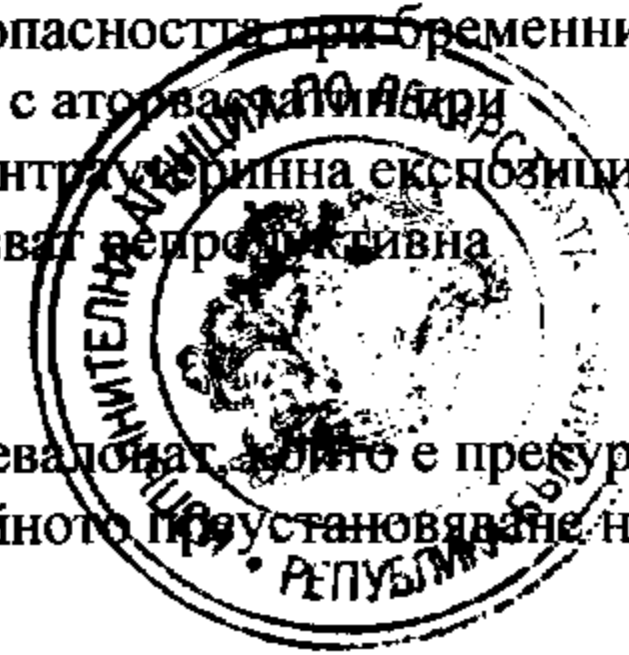
##### Жени с детероден потенциал

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

##### Бременност

Аторвастатин е противопоказан по време на бременост (вж. точка 4.3). Безопасността при бременни жени не е доказана. Не са провеждани контролирани клинични проучвания с аторвастатин при бременни жени. Получени са редки съобщения за вродени аномалии след интравенна експозиция към инхибитори на HMG-CoA редуктаза. 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 на холестероловия биосинтез. Атеросклерозата е хроничен процес и обичайното про...



липидопонижаващите лекарствени продукти по време на бременност повлиява в малка степен дългосрочния риск, свързан с първична хиперхолестеролемия.

Поради тези причини, аторвастатин не трябва да се прилага при жени, които са бременни, правят опити да забременеят или смятат, че може да са бременни. Лечението с аторвастатин трябва да се прекрати за периода на бременността или докато се установи, че жената не е бременна (вж. точка 4.3).

#### Кърмене

Не е известно дали аторвастатин или неговите метаболити се екскретират в кърмата. При плъхове, плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са подобни на тези в млякото (вж. точка 5.3). Поради потенциала за сериозни нежелани реакции, жените, приемащи аторвастатин, не трябва да кърмят бебетата си (вж. точка 4.3). Аторвастатин е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

#### Фертилитет

При проучвания с животни аторвастатин не повлиява мъжкия или женски фертилитет (вж. точка 5.3).

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

Аторвастатин повлиява пренебрежимо малко способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

В базата данни от плацебо-контролирани клинични проучвания на аторвастатин при 16 066 (8 755 на аторвастатин спрямо 7 311 на плацебо) пациенти, лекувани за период с медиана 53 седмици, 5,2% от пациентите на аторвастатин са преустановили лечението поради нежелани лекарствени реакции, в сравнение с 4,0% от пациентите на плацебо.

Въз основа на данните от клинични проучвания и продължителен постмаркетингов опит, следната таблица представя профила на нежеланите реакции за аторвастатин.

Оценените честоти на реакциите са подредени според 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 ( $\leq 1/10,000$ ), с неизвестна честота (не могат да бъдат определени с наличните данни)

#### 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: хипергликемия

Нечести: хипогликемия, увеличено тегло, анорексия

#### Психични нарушения

Нечести: кошмари, инсомния

#### Нарушения на нервната система

Чести: главоболие

Нечести: замаяност, парестезия, хипоестезия, дисгеузия, амнезия

Редки: периферна невропатия

С неизвестна честота: миастения гравис



#### Нарушения на очите

Нечести: замъглено виждане

Редки: зрителни нарушения

С неизвестна честота: очна миастения

#### Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: тинитус

Много редки: загуба на слух

#### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: фаринголарингеална болка, епистаксис

#### Стомашно-чревни нарушения

Чести: констипация, флатуленция, диспепсия, гадене, диария

Нечести: повръщане, болки в горните и долни отдели на корема, оригване, панкреатит

#### Хепато-билиарни нарушения

Нечести: хепатит

Редки: холестаза

Много редки: чернодробна недостатъчност

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: уртикария, кожен обрив, пруритус, алоpecia

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

#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: миалгия, артралгия, болки в крайниците, мускулна руптура, мускулни спазми, подуване на ставите, болки в гърба

Нечести: болки в шията, мускулна слабост

Редки: миопатия, миозит, рабдомиолиза, мускулна руптура, тендинопатия, понякога усложнена с руптура на сухожилие

Много редки: лупус-подобен синдром

С неизвестна честота: имунно-медирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4)

#### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки: гинекомастия

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: неразположение, астения, гръдна болка, периферен едем, умора, пирексия

#### Изследвания

Чести: абнормни стойности на чернодробните функционални тестове, повишено ниво на креатин киназата в кръвта

Нечести: положителен резултат за бели кръвни клетки в урината

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктаза, при пациенти, получаващи аторвастатин са били съобщени повишени нива на серумните трансминази. Тези промени са били обикновено леки, преходни и не са налагали прекъсване на лечението. Клинично важни (> 3 пъти горната граница на нормата) повишения на серумните трансминази са възникнали при 0,8% от пациентите на аторвастатин. Тези повишения са били дозозависими и обратими при всички пациенти.

Подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктаза в клинични проучвания, повишени нива на серумната креатин киназа (СК), надхвърлящи 3 пъти горната граница на нормата са възникнали при 2,5% от пациентите на аторвастатин. При 0,4 % от пациентите, лекувани с аторвастатин са възникнали нива над 10 пъти горната граница на нормата (вж. точка 4.4).



### Педиатрична популация

Пациенти на възраст от 10 до 17-години, лекувани с аторвастатин, са имали профил на безопасност, подобен на този при пациенти, лекувани с плацебо. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани и в двете групи, независимо от причинно-следствената връзка, са били инфекциите. В 3-годишно проучване, основаващо се на оценка на общото съзряване и развитие, оценка по стадий на Tanner и измерване на височина и тегло, не се наблюдава клинично значим ефект върху растежа и половото съзряване. Профилът на безопасност и поносимост при педиатрични пациенти е бил подобен на известния профил на безопасност на аторвастатин при възрастни.

Базата данни за клинична безопасност включва данни за безопасността при 520 пациенти в детска възраст, които са получавали аторвастатин, от които 7 пациенти са били на възраст под 6 години, 121 пациенти на възраст между 6 и 9 години, и 392 пациенти са били между 10 до 17 години. Въз основа на наличните данни може да се заключи, че честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при деца са сходни с тези при възрастните.

### Следните нежелани събития са съобщени при някои статини:

- сексуална дисфункция
- депресия
- единични случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължително лечение (вж. точка 4.4)
- захарен диабет: честотата на възникване зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (глюкоза на гладно  $\geq 5,6$  mmol/l, индекс на телесна маса (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. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

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

## 4.9 Предозиране

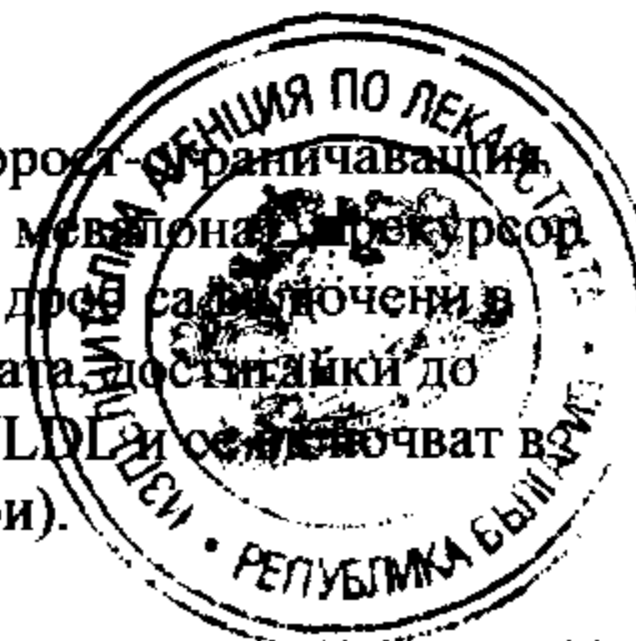
Няма налично специфично лечение при предозиране с аторвастатин. В случай на предозиране, пациентът трябва да се лекува симптоматично и при необходимост, да се предприемат подходящи поддържащи мерки. Трябва да се направят чернодробни функционални изследвания и да се проследяват нивата на серумната СК. Поради екстензивното свързване на аторвастатин с плазмените протеини, не се очаква хемодиализата да подобри значимо клирънса на аторвастатин.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Липидомодифициращи средства, HMG-CoA-редуктазни инхибитори, АТС код: C10AA05

Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктаза, скорост-ограничаващия ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А в мевалонат, прекурсор на стеролите, включително холестерол. Триглицеридите и холестерола в черния дроб са включени в състава на липопротеините с много ниска плътност (VLDL) и постъпват в плазмата, достигайки до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се отстраняват в катаболизма главно чрез рецепторите с висок афинитет към LDL (LDL-рецептори).



Аторвастатин намалява плазмената концентрация на холестерола и серумните концентрации на липопротеините чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и впоследствие на холестероловия биосинтез в черния дроб, и повишава броя на хепатоцитните LDL-рецептори върху клетъчната повърхност, като подобрява поемането и катаболизма на LDL.

Аторвастатин намалява производството на LDL и броя на LDL-частиците. Аторвастатин води до цялостно и устойчиво повишаване на LDL-рецепторната активност, заедно с благоприятно изменение в качеството на циркулиращите LDL-частици. Аторвастатин е ефективен при намаляване на LDL-C при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, група пациенти, която обичайно не се повлиява от липидопонижаващи лекарствени продукти.

В проучване на зависимостта доза-отговор е доказано, че аторвастатин намалява концентрациите на общия холестерол (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), аполипопротеин В (34% - 50%) и триглицеридите (14% - 33%) като води до променливи повишения на HDL-C и аполипопротеин А1. Тези резултати се отнасят за пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилни форми на хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

Доказано е, че понижаването на нивата на общия холестерол, LDL-C и аполипопротеин В намалява риска от сърдечно-съдови инциденти и сърдечно-съдовата смъртност.

#### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В мултицентрово, 8-седмично, отворено, програмирано с милосърдна цел проучване с различна по продължителност избираема фаза на разширение, са били включени 335 пациенти, 89 от които са били идентифицирани като пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. От тези 89 пациенти, средното процентно намаление на LDL-C е било приблизително 20%.

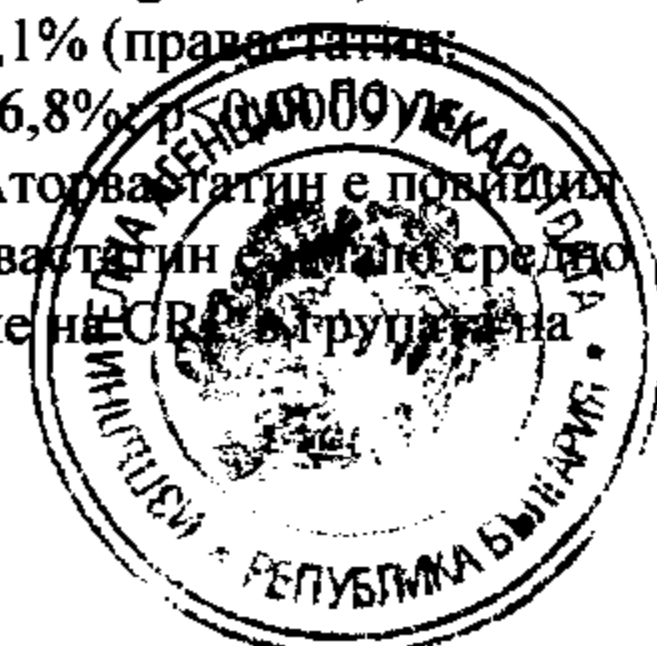
Аторвастатин е прилаган в дози до 80 mg/ден.

#### Атеросклероза

В проучването Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid- Lowering Study (REVERSAL), ефектът от интензивното намаляване на липидите с аторвастатин 80 mg и от стандартното по степен намаляване на липидите с правастатин 40 mg върху коронарната атеросклероза се е оценявал чрез вътресъдово ултразвуково изследване (IVUS), по време на ангиография, при пациенти с коронарна болест на сърцето. В това рандомизирано, двойносляпо, мултицентрово, контролирано клинично проучване, IVUS е извършено в началото и в 18 месец при 502 пациенти. В групата пациенти, приемащи аторвастатин (n=253), е нямало прогресия на атеросклерозата.

Медианната процентна промяна в общия обем на атеромите (първичният критерий в проучването) спрямо изходното ниво, е била 0,4% (p=0,98) в групата на пациентите, приемащи аторвастатин и +2,7% (p=0,001) в групата на пациентите, приемащи правастатин (n=249). При сравнение с правастатин, ефектите на аторвастатин са били статистически значими (p=0,02). Ефектът от интензивното понижаване на липидите върху сърдечно-съдовите крайни точки (напр. необходимост от реваскуларизация, нефатален миокарден инфаркт, коронарна смърт) не е бил изследван в това проучване.

В групата на пациентите, приемащи аторвастатин, LDL-C се е понижил до средна стойност от 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) спрямо изходното ниво от 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28), а в групата на пациентите, приемащи правастатин, LDL-C се е понижил до средна стойност от 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) спрямо изходното ниво от 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/d ± 26) (p<0,0001). Аторвастатин също е намалил значимо общия холестерол (TC) с 34,1% (правастатин: -18,4%; p<0,0001), средните нива на триглицеридите (TG) с 20% (правастатин: -6,8%; p<0,0001), средните нива на аполипопротеин В с 39,1% (правастатин: -22,0%; p<0,0001). Аторвастатин е повишил средните нива на HDL-C с 2,9% (правастатин: +5,6%; p=NS). В групата на аторвастатин е имало средно понижение с 36,4% на C-реактивния протеин (CRP), сравнено с 5,2% понижение на CRP в групата на правастатин (p<0,0001).



Резултатите от проучването са получени при прилагане на доза от 80 mg. Ето защо те не могат да бъдат екстраполирани към по-ниски дози.

Профилите за безопасност и поносимост на двете групи са били сравними.

Ефектът от интензивното понижаване на липидите с аторвастатин върху главните сърдечно-съдови крайни точки не е бил изследван в това проучване. Ето защо, клиничното значение на тези резултати от образното изследване е неизвестно с оглед на първичната и вторична профилактика на сърдечно-съдовите инциденти.

#### Остър коронарен синдром

В проучването MIRACL, аторвастатин 80 mg е бил оценяван при 3 086 пациенти (аторвастатин n=1 538; плацебо n=1 548) с остър коронарен синдром (миокарден инфаркт (MI) без Q-зъбец или нестабилна ангина пекторис). Лечението е било започнато по време на острата фаза след хоспитализацията и е продължило за период от 16 седмици. Лечението с аторвастатин 80 mg/ден е удължило времето до настъпване на комбинираната първична крайна точка, дефинирана като смърт поради каквато и да е причина, нефатален MI, реанимиран сърдечен арест или ангина пекторис с данни за миокардна исхемия, налагаща хоспитализация, като е показало намаление на риска с 16% (p=0,048). Това се е дължало главно на 26%-то намаление на повторните хоспитализации за ангина пекторис с данни за миокардна исхемия (p=0,018). Останалите вторични крайни точки не са достигнали сами по себе си статистическа значимост (обобщено: плацебо: 22,2%, аторвастатин: 22,4%). Профилът на безопасност на аторвастатин в проучването MIRACL е съответствал на този, описан в точка 4.8.

#### Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

Ефектът на аторвастатин върху фаталната и нефатална коронарна болест на сърцето е бил оценен в рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Пациентите са били хипертоници, на възраст от 40 до 79 години, без предшестващ миокарден инфаркт или проведено лечение за ангина пекторис и с нива на общия холестерол (TC)  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Всички пациенти са имали поне 3 от предварително дефинираните рискови фактори за развитие на сърдечно-съдово заболяване: пол мъжки, възраст  $\geq 55$  години, тютюнопушене, диабет, анамнеза за коронарна болест на сърцето (CHD), съответстваща на първа степен, съотношение на TC/HDL-C  $> 6$ , периферно съдово заболяване, левокамерна хипертрофия, предшестващ мозъчно-съдов инцидент, специфична аномалия върху ЕКГ, протеинурия/албуминурия. Не всички включени пациенти са били оценени като такива с висок риск от развитие на първи сърдечно-съдов инцидент.

Пациентите са били подложени на антихипертензивна терапия (или с амлодипин или с базирана на атенолол схема) и или на аторвастатин 10 mg дневно (n=5 168) или на плацебо (n=5 137).

Ефектът от аторвастатин върху понижението на абсолютния и относителен риск е както следва:

Инцидент	Понижение на относителния риск (%)	Брой на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Понижение на абсолютния риск <sup>1</sup> (%)	p-стойност
Фатална CHD плюс нефатален MI	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 необработените честоти на инцидентите, наблюдавани през период на проследяване с медиана 3,3 години.

CHD = коронарна болест на сърцето; MI = миокарден инфаркт





Общата смъртност и сърдечно-съдовата смъртност не са били значимо понижени (185 спрямо 212 инцидента,  $p=0,17$  и 74 спрямо 82 инцидента,  $p=0,51$ ). При подгруповите анализи според пола (81% мъже, 19% жени), благоприятният ефект на аторвастатин е бил наблюдаван при мъжете, но не е могло да бъде установен при жените, вероятно поради ниското ниво на инциденти в подгрупата на жените. Общата и сърдечно-съдова смъртност са били числено по-високи при жените (38 спрямо 30 и 17 спрямо 12), но не са били статистически значими. Имало е значимо лекарствено взаимодействие от страна на изходната антихипертензивна терапия. Първичната крайна точка (фатална коронарна болест на сърцето (CHD) плюс нефатален миокарден инфаркт (MI)) е била значимо понижена от аторвастатин при пациентите, лекувани с амлодипин (коефициент на риска (hazard ratio, HR) 0,47 (0,32-0,69);  $p=0,00008$ ), но не и при тези, лекувани с атенолол (коефициент на риска (hazard ratio, HR) 0,83 (0,59-1,17);  $p=0,287$ ).

Ефектът на аторвастатин върху фаталните и нефатални сърдечно-съдови заболявания е бил също оценен в рандомизирано, двойносляпо, мултицентрово, плацебо-контролирано проучване – Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) при пациенти с тип 2 захарен диабет, на възраст от 40 до 75 години, без анамнеза за предшестващо сърдечно-съдово заболяване и със стойности на LDL-C  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) и на триглицеридите (TG)  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Всички пациенти са имали поне един от следните рискови фактори: хипертония, тютюнопушене, ретинопатия, микроалбуминурия или макроалбуминурия.

Пациентите били лекувани с аторвастатин 10 mg дневно ( $n=1\ 428$ ) или плацебо ( $n=1\ 410$ ) през период на проследяване с медиана 3,9 години.

Ефектът от аторвастатин върху понижението на абсолютния и относителен риск е както следва:

Инцидент	Понижение на относителния риск (%)	Брой на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Понижение на абсолютния риск <sup>1</sup> (%)	p-стойност
Големи сърдечно-съдови инциденти (фатален и нефатален AMI, тих MI, смърт поради остра CHD, нестабилна ангина пекторис, CABG, PTCA, реваскуализация, инсулт)	37%	83 спрямо 127	3,2%	0,0010
MI (фатален и нефатален AMI, тих MI)	42%	38 спрямо 64	1,9%	0,0070
Инсулт (фатален и нефатален)	48%	21 спрямо 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup> Въз основа на разликата в необработените честоти на инцидентите, наблюдавани през период на проследяване с медиана 3,9 години.

AMI = остър миокарден инфаркт; CABG = присаждане на коронарен артериален байпас; CHD = коронарна болест на сърцето; MI = миокарден инфаркт; PTCA = перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика.

Няма данни за разлика в лечебния ефект в зависимост от пола, възрастта или изходните нива на LDL-C. Наблюдавана е благоприятна тенденция по отношение на честотата на смъртните случаи (82 смъртни случая при плацебо групата спрямо 61 в групата на аторвастатин,  $p=0,0592$ ).

#### Рекурентен инсулт

В проучването Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), ефектът на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо върху инсулта е оценяван при 4 731 пациенти, които са преживели инсулт или преходен исхемичен пристъп (TIA) в рамките на предходните 6 месеца и които са нямали анамнеза за коронарна болест на сърцето (CHD). Пациентите са били 60% мъже, на възраст



от 21 до 92 години (средна възраст 63 години) и са имали средна стойност на изходното ниво на LDL от 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 периода на проследяване е била 4,9 години.

Аторвастатин 80 mg е понижил риска от първичната крайна точка на фатален или нефатален инсулт с 15% (коефициент на риска (HR) 0,85; доверителен интервал (CI) 95%, 0,72-1,00;  $p=0,05$  или 0,84; доверителен интервал (CI) 95%, 0,71-0,99;  $p=0,03$  след коригиране за изходните фактори), в сравнение с плацебо. Смъртността поради каквато и да е причина е била 9,1% (216/2 365) за аторвастатин спрямо 8,9% (211/2 366) за плацебо.

При пост-хок анализа, аторвастатин 80 mg е понижил честотата на възникване на исхемичен инсулт (218/2 365, 9,2% спрямо 274/2 366, 11,6%,  $p=0,01$ ) и е повишил честотата на възникване на хеморагичен инсулт (55/2 365, 2,3% спрямо 33/2 366, 1,4%,  $p=0,02$ ), в сравнение с плацебо.

• Рискът от хеморагичен инсулт е бил повишен при пациентите, които са включени в проучването с предшестващ хеморагичен инсулт (7/45 за аторвастатин спрямо 2/48 за плацебо; коефициент на риска (HR) 4,06; доверителен интервал (CI) 95%, 0,84-19,57) и рискът за исхемичен инсулт е бил подобен между групите (3/45 за аторвастатин спрямо 2/48 за плацебо; коефициент на риска (HR) 1,64; доверителен интервал (CI) 95%, 0,27-9,82).

• Рискът от хеморагичен инсулт е бил повишен при пациентите, които са включени в проучването с предшестващ лакунарен инфаркт (20/708 за аторвастатин спрямо 4/701 за плацебо; коефициент на риска (HR) 4,99; доверителен интервал (CI) 95%, 1,71-14,61), но рискът от исхемичен инсулт е бил също намален при тези пациенти (79/708 за аторвастатин спрямо 102/701 за плацебо; коефициент на риска (HR) 0,76; доверителен интервал (CI) 95%, 0,57-1,02). Възможно е крайният риск от инсулт да се повишава при пациенти с предшестващ лакунарен инфаркт, които получават аторвастатин в доза 80 mg/ден.

Смъртността поради каквато и да е причина е била 15,6% (7/45) за аторвастатин спрямо 10,4% (5/48) в подгрупата на пациентите с предшестващ хеморагичен инсулт. Смъртността поради каквато и да е причина е била 10,9% (77/708) за аторвастатин спрямо 9,1% (64/701) за плацебо в подгрупата на пациентите с предшестващ лакунарен инфаркт.

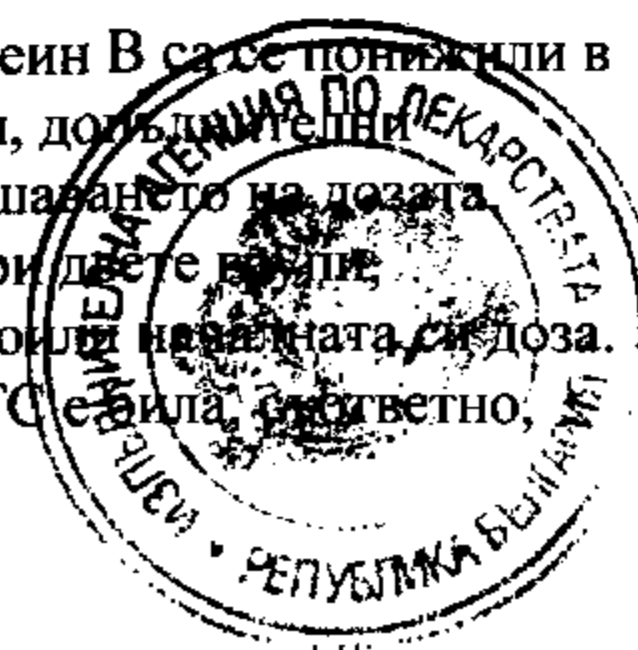
#### Педиатрична популация

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

Проведено е 8-седмично, отворено проучване за оценяване на фармакокинетиката, фармакодинамиката, безопасността и поносимостта на аторвастатин при деца и юноши с генетично потвърдена хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходни нива на LDL-C  $\geq 4$  mmol/l. Включени са общо 39 деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. Група А е включвала 15 деца на възраст от 6 до 12 години, в стадий 1 по Tanner. Група Б е включвала 24 деца на възраст от 10 до 17 години, в стадий по Tanner  $\geq 2$ .

Началната доза на аторвастатин е била 5 mg дневно под формата на таблетка за дъвчене при група А и 10 mg дневно под формата на таблетка при група Б. Разрешено е било удвояване на дозата на аторвастатин, ако участникът не е бил постигнал прицелното ниво за LDL-C от  $< 3,35$  mmol/l в седмица 4 и ако аторвастатин е бил добре понасян.

Средните стойности за LDL-C, общия холестерол (TC), VLDL-C и аполипопротеин В са се понижали в седмица 2 при всички участници. При участниците, чиито дози са били удвоени, допълнителни понижения са наблюдавани още в седмица 2, при първото оценяване след повишаването на дозата. Средните процентни понижения в параметрите на липидите са били подобни при двете групи, независимо от това, дали участниците са останали на началната доза или са удвоили началната си доза. В седмица 8, средната процентна промяна спрямо изходните нива на LDL-C и TC е била, съответно, приблизително 40% и 30%, в рамките на диапазона на експозициите.



Във второ отворено проучване, с едно рамо, 271 момичета и момчета с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа на възраст 6-15 години са били лекувани с аторвастатин за период от три години. За включване в проучването са били необходими потвърдена хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа и изходна стойност на LDL-C  $\geq 4$  mmol / L (приблизително 152 mg / dL). Проучването включва 139 деца в първи стадий по Tanner 1 (обикновено на възраст от 6 до 10 години). Дозата на аторвастатин (веднъж дневно) е била 5 mg (таблетки за дъвчене) при деца на възраст под 10 години. Деца на възраст 10 и повече години са започнали лечение с 10 mg аторвастатин (веднъж дневно). Всички деца са могли да получат титриране до по-високи дози, за да постигнат прицелни стойности на LDL-C от  $<3,35$  mmol / L. Средната доза, адаптирана спрямо теглото за деца на възраст от 6 до 9 години е била 19,6 mg, а за деца на възраст 10 и повече години е била 23,9 mg.

Средната (+/- SD) изходна стойност на LDL-C е била 6,12 (1,26) mmol / L, което е приблизително 233 (48) mg / dL. Вижте Таблица 3 по-долу за окончателни резултати.

Данните съответстват на липса на ефект върху който и да е от параметрите на растежа и развитието (т.е. височина, тегло, BMI, стадий по Танер, оценка на изследователя върху цялостното съзряване и развитие) при педиатрични пациенти и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, получаващи лечение с аторвастатин по време на 3 годишното проучване. Въз основа на оценката на изследователя не е отчетен ефект по отношение на височина, тегло, BMI по възраст или по пол при посещение.

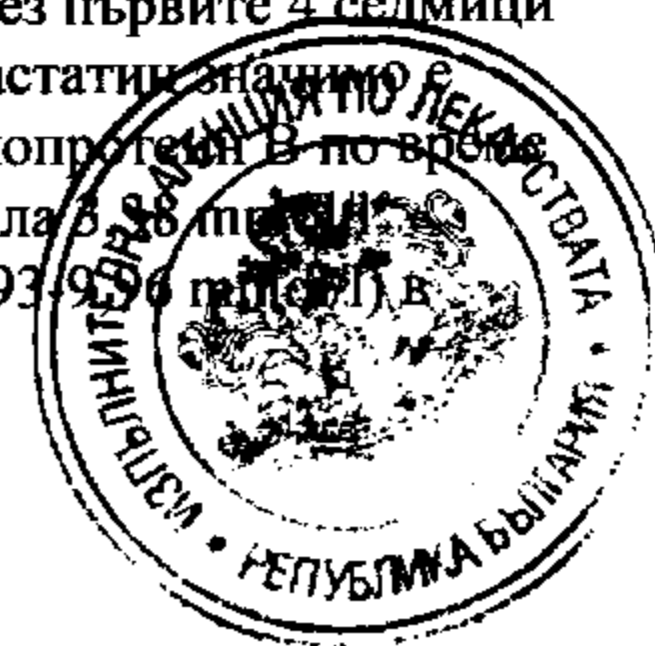
**Таблица 3.** Понижаващи липидите ефекти на аторвастатин при юноши момчета и момичета с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (mmol / L)

Времева точка	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Изходно ниво	271	7.86(1.30)	6.12(1.26)	1.314(0.2663)	0.93(0.47)	1.42(0.28)**
Месец 30	206	4.95(0.77) *	3.25(0.67) )	1.327(0.279 6)	0.79(0.38) *	0.90(0.17) *
Месец 36/ET	240	5.12(0.86)	3.45(0.81)	1.308(0.2739)	0.78(0.41)	0.93(0.20)***

TC = общ холестерол; LDL-C = холестерол-липопротеини с ниска плътност ; HDL-C = холестерол-С липопротеини с висока плътност; TG = триглицериди; Apo B = аполипопротеин В; „Месец 36 / ET“ включва последна взита на лицата, които са излезли от проучването преди планираната крайна точка на 36-я месец, както и пълни 36-месечни данни за лицата, завършили 36-месечното участие; “\*” = Месец 30 N за този параметър е бил 207; “\*\*” = Изходният N за този параметър е бил 270; “\*\*\*” = месец 36 / ET N за този параметър е бил 243; „#“ = G / L за Apo B.

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

В двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, последвано от открита фаза, 187 момчета и момичета с месечен цикъл, на възраст от 10 до 17 години (средна възраст 14,1 години), с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (FH) или тежка хиперхолестеролемиа са рандомизирани да получават аторвастатин (n=140) или плацебо (n=47) за 26 седмици и след това всички са получавали аторвастатин за период от 26 седмици. Дозата на аторвастатин (веднъж дневно) е била 10 mg през първите 4 седмици и е била повишена до 20 mg, когато нивото на LDL-C е било  $> 3,36$  mmol/l. Аторвастатин значително е понижил плазмените нива на общия холестерол, LDL-C, триглицеридите и аполипопротеин В по време на 26-седмичната двойносляпа фаза. Средно постигнатата стойност на LDL-C е била 5,91 mmol/l (диапазон: 1,81-6,26 mmol/l) в групата на аторвастатин и 5,91 mmol/l (диапазон: 3,93-9,06 mmol/l) в групата на плацебо по време на 26-седмичната двойносляпа фаза.



Едно допълнително педиатрично проучване на аторвастатин спрямо колестипол при пациенти с хиперхолестеролемиа, на възраст 10 - 18 години, е показало, че аторвастатин (n=25) е предизвикал значимо понижаване на LDL-C в седмица 26 ( $p < 0,05$ ), в сравнение с колестипол (n=31).

Проучване с милосърдна цел при пациенти с тежка хиперхолестеролемиа (включително хомозиготна хиперхолестеролемиа) е включвало 46 педиатрични пациенти, лекувани с аторвастатин, титриран в съответствие с отговора (някои участници са получавали 80 mg аторвастатин на ден). Проучването е продължило 3 години. LDL-холестеролът е бил понижен с 36%.

Дългосрочната ефикасност на терапията с аторвастатин в периода на детството, с цел намаляване на заболяемостта и смъртността в периода на зрялост не е била доказана.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с аторвастатин при деца от 0 до под 6-годишна възраст при лечение на хетерозиготна хиперхолестеролемиа и при деца от 0 до под 18-годишна възраст при лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, комбинирана (смесена) хиперхолестеролемиа, първична хиперхолестеролемиа и при профилактика на сърдечно-съдови инциденти (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Аторвастатин се абсорбира бързо след перорален прием; максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) се достига след 1 до 2 часа. Степента на абсорбция се увеличава пропорционално на дозата на аторвастатин. След перорален прием, аторвастатин филмирани таблетки имат от 95% до 99% бионаличност, в сравнение с разтвора за перорално приложение. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12%, а системната наличност на инхибиторната активност на HMG-CoA редуктаза е приблизително 30%. Ниската системна наличност се приписва на пред-системния клирънс в стомашно-чревната мукоза и/или на метаболизма при първо преминаване в черния дроб.

### Разпределение

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

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

Аторвастатин се елиминира главно чрез жлъчката, след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Аторвастатин, обаче, изглежда не подлежи на значима ентерохепатална повторна циркулация. Средният полуживот на елиминиране от плазмата на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Полуживотът на инхибиторната активност на HMG-CoA редуктазата е приблизително 20 до 30 часа, дължащ се на приноса на активните метаболити.

Аторвастатин е субстрат на чернодробните транспортери и на полипептидите, транспортиращи органични аниони 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Установено е също така, че аторвастатин е субстрат на ефлуксните транспортери P-гликопротеин (P-gp), и на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин.

### **Специални популации**



**Пациенти в старческа възраст:** Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-високи при здрави индивиди в напреднала възраст, отколкото при млади възрастни, докато ефектът върху липидите е подобен на този, наблюдаван в групи от по-млади пациенти.

**Педиатрична популация:** В отворено, 8-седмично проучване, педиатрични пациенти (възраст 6-17 години) в стадий 1 по Tanner (n=15) и в стадий по Tanner  $\geq 2$  (n=24), с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа и изходни нива на LDL-C  $\geq 4$  mmol/l, са били съответно лекувани с 5 или 10 mg аторвастатин под формата на таблетка за дъвчене, или 10 mg или 20 mg аторвастатин под формата на филмирана таблетка, прилагани веднъж дневно. Телесното тегло е било единственият значим ковариант във фармакокинетичния модел на лекуваната с аторвастатин популация. Видимият орален клирънс на аторвастатин при педиатричните участници изглежда е бил подобен на този при възрастните, когато е бил алометрично изчислен спрямо телесното тегло. Наблюдавани са устойчиви понижения LDL-C и общия холестерол (TC), в рамките на диапазона на експозициите към аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

**Пол:** Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити при жените се различават от тези при мъжете (жени: приблизително 20% по-висока стойност за  $C_{max}$  и приблизително 10% по-ниска стойност за AUC). Тези разлики нямат клинично значение и не водят до клинично значими разлики в ефекта върху липидите при мъже и жени.

**Бъбречно уреждане:** Бъбречните заболявания не повлияват плазмените концентрации или ефекта върху липидите на аторвастатин и неговите активни метаболити.

**Чернодробно уреждане:** Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са подчертано увеличени (приблизително 16-кратно в кривата на  $C_{max}$  и приблизително 11-кратно в кривата на AUC) при пациенти с хронично алкохолно чернодробно заболяване (Childs-Pugh B).

**SLOC1B1 полиморфизъм:** Чернодробното поемане на всички инхибитори на HMG-CoA редуктаза, в това число аторвастатин, включва участието на транспортера OATP1B1. При пациенти с SLOC1B1 полиморфизъм, съществува риск от повишена експозиция на аторвастатин, която може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизмът в гена, кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) е свързан с 2,4-кратно по-висока експозиция (AUC) на аторвастатин, отколкото при индивидите без този генотипен вариант (c.521TT). Генетично увреденото чернодробно поемане на аторвастатин е също възможно при тези пациенти. Възможните последствия за ефикасността са неизвестни.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Аторвастатин е бил отрицателен по отношение на мутагенен и кластогенен потенциал в батерия от 4 *in vitro* изследвания и 1 *in vivo* анализ. Установено е, че аторвастатин не е канцерогенен при плъхове, но високи дози при мишки (предизвикващи 6-11-кратно увеличение на площта под кривата за 24 часа (AUC<sub>0-24h</sub>), постигната при хора на най-високата препоръчителна доза) са довели до появата на хепатоцелуларни аденоми при мъжките и хепатоцелуларни карциноми при женските мишки.

Има данни от експериментални проучвания при животни, че инхибиторите на HMG-CoA редуктаза могат да засегнат развитието на ембриона или фетуса. При плъхове, зайци и кучета аторвастатин не е оказал ефект върху фертилитета и не е бил тератогенен, обаче, при токсични дози за майката, е била наблюдавана фетална токсичност при плъхове и зайци. развитието на потомството при плъхове е било забавено, а постнаталното преживяване – намалено, при експозиция на майките към високи дози на аторвастатин. При плъхове има данни за преминаване 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 кърмата.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества



*Ядро на таблетката:*

Целулоза, микрокристална  
Лактоза монохидрат  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Кроскармелоза натрий  
Натриев хидрогенкарбонат  
Натриев карбонат, безводен  
Хидроксипропилцелулоза  
Магнезиев стеарат  
Бутилхидроксианизол  
Бутилхидрокситолуен

*Филмово покритие:*

Опадрай YS-1-7040 бял  
Хипромелоза  
Макрогол 8000  
Титанов диоксид (E171)  
Талк

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

36 месеца

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Студено формован ламиниран блистер (структура: ориентиран полиамид/алуминиево фолио/PVC) с подложка от закалено алуминиево фолио, покрито с термозалепващ лак от вътрешната страна

Опаковки от по 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 филмирани таблетки

Не всеки вид опаковка може да бъде пуснат в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

СОФАРМА АД  
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. № 20120481



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

26. 09. 2012

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Септември 2023

**НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

По лекарско предписание.

