

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА **20 110178/79**

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА  
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1  
Разрешение № **B6/MK/MP-99173-7**  
30-12-2019

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Аторвастатин Генерикон 10 mg филмирани таблетки  
Аторвастатин Генерикон 20 mg филмирани таблетки

Atorvastatin Genericon 10 mg film-coated tablets  
Atorvastatin Genericon 20 mg film-coated tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка Аторвастатин Генерикон 10 mg съдържа 10 mg аторвастатин (*atorvastatin*) под формата на аторвастатин калций 10,36 mg (*atorvastatin calcium*).

Всяка филмирана таблетка Аторвастатин Генерикон 20 mg съдържа 20 mg аторвастатин (*atorvastatin*) под формата на аторвастатин калций 20,72 mg (*atorvastatin calcium*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка

Аторвастатин Генерикон 10 mg - бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки (с диаметър 7 mm).

Аторвастатин Генерикон 20 mg - бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки (с диаметър 9 mm).

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Хиперхолестеролемия

Аторвастатин се използва като допълнение към диетата, целяща понижаване нивото на общия холестерол, LDL-холестерол, аполипопротеин В или триглицериди при възрастни, подрастващи и деца над 10-годишна възраст с първична хиперхолестеролемия, включваща фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготен вариант) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (съответстваща на тип IIa и IIb по класификацията на *Frederickson*), когато резултатът от диетата или други нефармакологични мерки е незначителен.

Аторвастатин също така е показан за намаляване на общия холестерол и LDL-холестерола при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнение към друго липидопонижаващо лечение (напр. LDL-афереза) или ако няма възможност за такова лечение.

Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

За профилактика на сърдечно-съдови инциденти при пациенти, подложени на висок риск от развитие на първичен сърдечно-съдов инцидент (вижте точка 5.1), като допълнение към корекцията на други рискови фактори.



## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Преди началото на лечение с Аторвастатин пациентът трябва да бъде поставен на стандартна понижаваща холестерола диета, която той трябва да продължи да спазва и по време на лечението. Дозите трябва да се определят индивидуално в зависимост от изходните нива на LDL-холестерол, целите на терапията и клиничния отговор на пациента.

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

### Първична хиперхолестеролемия и комбинирана (смесена) хиперлипидемия

Повечето пациенти се повлияват успешно от доза от 10 mg Аторвастатин веднъж дневно. Терапевтичен ефект се наблюдава до 2 седмици от началото на лечението, а максималният терапевтичен ефект се постига обикновено след 4 седмици. Ефектът се запазва по време на продължително лечение.

### Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Лечението трябва да започне с 10 mg Аторвастатин дневно. Дозите трябва да се преценят индивидуално и да се коригират на всеки 4 седмици до достигане на доза от 40 mg дневно. След това дозата може да бъде повишена до максимална дневна доза от 80 mg или 40 mg аторвастатин се комбинира със секвестрант на жлъчните киселини.

### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Налични са ограничен брой данни.

Дневната доза при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е 10 – 80 mg/дневно (виж точка 5.1) като допълнение към друга липидопонижаваща терапия (напр. LDL-афереза) или при невъзможност за прилагане на такава.

### Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

При проучванията за първична профилактика дозата е била 10 mg/ден. По-високи дози могат да бъдат необходими с цел постигане на нива на LDL-холестерол, посочени в насоките за лечение.

### Дозировка при пациенти с нарушена бъбречна функция

Не се налага промяна на дозата (виж точка 4.4).

### Дозировка при пациенти с нарушена чернодробна функция

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

### Пациенти в старческа възраст

Ефикасността и безопасността при пациенти над 70-годишна възраст са подобни на тези, които се наблюдават при възрастни.

### Педиатрична популация

#### Хиперхолестеролемия

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



При пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст 10 и повече години, препоръчителната първоначална доза е 10 mg аторвастатин дневно (вж. точка 5.1). Дозата може да бъде увеличена до 80 mg дневно, в зависимост от индивидуалния отговор и поносимост на пациента. Дозите трябва да бъдат определени индивидуално според препоръчаната цел на терапията. Коригиране 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 проучване при възрастни и ограничени данни от клинични проучвания при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (вж. точка 4.8 и 5.1).

Налични 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 точка 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се направи препоръка за дозиране.

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

#### Едновременно приложение с други лекарствени продукти

При едновременна употреба с циклоспорин, телтапревир или типранавир/ритонавир, не бива да се превишава дозата от 10 mg аторвастатин дневно.

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).

#### Начин на приложение

Аторвастатин Генерикон е предназначен за перорално приложение. Съответната дневна доза трябва да се прилага наведнъж и може да бъде приемана по всяко време на деня, с или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

Аторвастатин Генерикон е противопоказан при пациенти:

- със свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- с активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо увеличение на нивата на серумните трансаминази, надхвърлящо 3 пъти горната граница на нормата;
- лекувани с антивирусните средства за лечение на хепатит С глекапревир/пибрентасвир;
- по време на бременност и кърмене или при жени в детеродна възраст, които не използват сигурни контрацептивни средства (вижте точка 4.6).

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

#### Чернодробни ефекти

Трябва се да се проведат изследвания на чернодробната функция преди започване на лечението и периодично след това. На пациенти, показващи признаци или симптоми на чернодробно увреждане, трябва да се направят изследвания на чернодробната функция. Пациенти с увеличени нива на трансаминазите трябва да бъдат проследявани, докато стойностите се нормализират. Ако стойностите им продължават да бъдат над три пъти по-високи от горната граница на нормата, се препоръчва намаляване на дозата или преустановяване на приема на аторвастатин (вижте точка 4.8).



Аторвастатин трябва да се използва внимателно при пациенти, които консумират големи количества алкохол и/или са с анамнеза за чернодробно заболяване.

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

При проведен анализ на подтиповете на инсулт при пациенти без коронарно сърдечно заболяване, с преходен инсулт или преходна исхемична атака (ТІА), се установява висок риск от хеморагичен инсулт при тези, които приемат 80 mg дневна доза аторвастатин, сравнени с плацебо. Наблюдава се особено висок риск при пациенти, които стартират изследването с анамнеза за прекаран хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт. При пациенти с първичен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт, съотношението полза/риск от прилагането на аторвастатин 80 mg е неопределено и трябва да се вземе под внимание потенциалният риск от хеморагичен инсулт преди започване на лечението (вижте точка 5.1).

#### Влияние върху скелетната мускулатура

В редки случаи, аторвастатин, подобно на другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, може да повлияе неблагоприятно върху скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдомиолиза (потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със значително повишени нива на креатинкиназата (КК) (над 10 пъти и повече над горната граница на нормалните стойности), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат да доведат до бъбречна недостатъчност).

#### Преди започване на лечението

Аторвастатин трябва да се използва внимателно при пациенти с предразполагащи към рабдомиолиза фактори. Нивата на креатинкиназа трябва да се изследват преди започване на лечение със статини в следните случаи:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- анамнеза, персонална или семейна, за наследствени мускулни заболявания;
- предшестваща анамнеза за мускулна токсичност от статини или фибрати;
- предшестваща анамнеза за чернодробно заболяване и/или употреба на значителни количества алкохол;
- при пациенти в старческа възраст (>70 години), необходимостта от тези изследвания трябва да се прецени в зависимост от наличието на други фактори, предразполагащи към рабдомиолиза;
- възможност за повишаване на плазмените нива на аторвастатин, например при взаимодействия с други лекарства (виж точка 4.5) и при специални групи популации, вкл. генетични субпопулации (виж точка 5.2).

В тези случаи, рискът от лечението трябва да се прецени спрямо възможните ползи. Препоръчва се клинично мониториране на пациента. Не трябва да се започва лечение, ако изходните нива на КК са значително повишени (>5 пъти над горната граница на нормата).

#### Изследване на креатинкиназата (КК)

Креатинкиназата не трябва да се изследва след усилено физическо натоварване или при наличие на друга вероятна причина за нейното увеличение, тъй като това може да затрудни оценяването на получените стойности. Ако нивото на КК е значително повишено (>5 пъти над горната граница на нормата), то нивата трябва да се изследват повторно в рамките на 5 до 7 дни, за да се потвърдят резултатите.

#### По време на лечението



- Пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават веднага за поява на мускулни болки, крампи или слабост, особено в случаите, когато това е придружено с отпадналост и повишена температура;
- Ако такива симптоми се появят по време на лечението с аторвастатин, трябва да се изследват нивата на КК. Ако те са значително повишени (>5 пъти над горната граница на нормата), лечението трябва да бъде преустановено. В случай на продължителни и тежки мускулни оплаквания, трябва да се обмисли преустановяване на лечението, дори и нивата на КК да не са значително повишени (5 пъти над нормата или по-малко);
- Ако симптомите отшумят и нивата на КК се нормализират, може да се обмисли повторно приложение на аторвастатин или друг статин, като се прилага най-ниската доза и се провежда стриктно мониториране;
- Лечението с аторвастатин трябва да се прекъсне, ако нивата на КК се повишат значително (>10 пъти над горната граница на нормата) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.

#### Едновременен прием с други лекарства

Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременна употреба на статини с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като мощните инхибитори на СYP3A4 или транспортните протеини (циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ХИВ-протеазни инхибитори като ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и др.).

Рискът от миопатия може да се повиши при съвместната употреба на аторвастатин с гемфиброзил или други фибрати, антивирусни средства за лечение на хепатит С (НСV) (боцепревив, телапревив, елбасвир/гразопревив), еритромицин, ниацин или езетимиб. Ако е възможно, вместо тези лекарства трябва да се помисли за алтернативна терапия (без взаимодействия).

Много рядко се съобщава за имуномедирана некротизираща миопатия (*Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM*) по време или след лечение със статини. Клинично се характеризира със слабост на проксималните мускули и повишени серумни нива на креатинкиназата, като симптомите продължават и след прекратяване на лечението със статини.

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 аторвастатина. В допълнение, в случай на лечение с мощни инхибитори на СYP3A4, 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 прилага едновременно с фузидова киселина за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които употребата на фузидова киселина за системно приложение се счита за крайно необходима, приемът на аторвастатин трябва да бъде прекратен по време на лечението с фузидова киселина. Докладвани са случаи на рабдомиолиза (включително някои с фатален изход) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (вижте точка 4.5). Пациентите трябва незабавно да потърсят медицинска помощ, ако почувстват някакви симптоми като мускулна слабост, болка или болезненост.

Лечението със статин може да се поднови 7 дни след последната доза фузидова киселина. При изключителни обстоятелства, където се налага продължително лечение с фузидова киселина за системно приложение, например при лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременната употреба на аторвастатин и фузидова киселина трябва да бъде обмислена на индивидуална основа и само под стриктно лекарско наблюдение.



### 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 докладвани при употреба на някои статини, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Болестта се проявява с диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото здравословното състояние (умора, загуба на тегло и повишена температура). Ако има съмнение за развитие на интерстициална белодробна болест, то терапията със статини трябва да се преустанови.

### Захарен диабет

Има данни, че групата лекарства статини могат да повишат нивото на глюкоза в кръвта, и при някои пациенти с повишен риск от възникване на диабет, могат да доведат до увеличено ниво на глюкоза в кръвта, изискващо прилагането на подходяща терапия. Въпреки това понижаването на съдовия риск превишава по значение риска от диабет и той не бива да бъде причина за прекратяване на терапията със статини. Рисковите пациенти (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, повишени нива на триглицериди, хипертония) трябва да бъдат проследявани клинично и биохимично съгласно местните ръководства.

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

### Ефекти на едновременно приложени лекарствени продукти върху аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 изоензим 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 протеина, свързан с множествена лекарствена резистентност 1 (Multi-drug resistant protein 1, MDR1) и на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast cancer resistant protein, BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин (вж. точка 5.2). Едновременното приложение заедно с инхибитори на CYP3A4 или на транспортните протеини може да доведе до увеличени плазмени нива на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът може да се повиши също при едновременно приложение с лекарствени продукти, индуциращи миопатия, като например фибрати и езетимиб (вж. точка 4.4).

### Инхибитори на цитохром P450 изоензим 3A4

Има данни, че мощните инхибитори на CYP3A4 значително повишават концентрацията на аторвастатин (вж. Таблица 1 и подробната информация по-долу). Едновременното приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, някои антивирусни средства за лечение на хепатит С (напр. елбасвир/гразопревил) и ХИВ-протеазни инхибитори като ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.) по възможност трябва да се избягва. В случаи, когато не може да се избегне едновременното прилагане с аторвастатин, трябва да се обмисли намаляване на началната и максималната доза на аторвастатин, както и внимателно клинично мониториране на пациентите. (вж. Таблица 1).

Умерените инхибитори на CYP 3A4 (например еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) също могат да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). Наблюдаван е повишен риск от възникване на миопатия при комбинация на еритромицин и статини. Не са провеждани проучвания на взаимодействията, които да оценят ефектите на амидарон или



верапамил върху аторвастатин. Известно е, че амиодарон и верапамил инхибират активността на СУР 3А4 и едновременното приложение с аторвастатин може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин. Ето защо при едновременна употреба с умерени СУР 3А4 инхибитори трябва да се обмисли по-ниска максимална доза аторвастатин и да се проведе подходящо клинично проследяване на пациента, което се препоръчва както при започване на терапията, така и при последваща промяна в дозировката на инхибитора.

#### Индуктори на цитохром Р450 3А4

Съвместната употреба на аторвастатин с индуктори на цитохром Р450 3А4 (като ефавиренц, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до променливо намаляване на концентрацията на аторвастатин. Поради двойния механизъм на взаимодействие на рифампин (цитохром Р450 3А4 индуктор и инхибитор на транспортера на хепатоцитното захващане OATP1B1), се препоръчва едновременно прилагане на аторвастатин с рифампин, тъй като прием на аторвастатин след прием на рифампин води до значително намаление на плазмената концентрация на аторвастатин. Въпреки това, влиянието на рифампин върху нивото на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестно, и ако едновременното приложение не може да се избегне, е препоръчително внимателно мониториране за оценка на ефикасността на лечението.

#### Инхибитори на транспортерите

Инхибиторите на транспортните протеини (например циклоспорин) могат да увеличат системната експозиция на аторвастатин (виж Таблица 1). Ефектът от инхибирането на транспортерите на хепатоцитното захващане върху концентрацията на аторвастатин в хепатоцитите не е известен. Препоръчва се приложение на най-ниската терапевтична доза и клинично мониториране, ако комбинацията не може да бъде избегната (виж Таблица 1).

#### Гемфиброзил/фибрати

Употреба на фибрати като монотерапия е свързана с миопатия, включително рабдомиолиза. Рискът от миопатия, дължаща се на аторвастатин, може да се повиши при едновременна употреба на фибрати. Ако едновременната употреба не може да бъде избегната, трябва да се прилага най-ниската терапевтична доза аторвастатин и пациентът да се мониторира внимателно (виж точка 4.4).

#### Езетимиб

Самостоятелното приложение на езетимиб може да се асоциира с миопатия, включително рабдомиолиза. Следователно, рискът от такива състояния може да се повиши при комбинирането на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се внимателно клинично мониториране на тези пациенти.

#### Колестипол

Плазмената концентрация на аторвастатин и неговите активни метаболити се понижава (съотношение на концентрацията аторвастатин: 0,74) при едновременно приложение на аторвастатин и колестипол, като липидопонижаващият ефект е по-изразен, отколкото при самостоятелно приложение на продукта.

#### Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при едновременното системно приложение на фузидова киселина и статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо 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 лечението с фузидова киселина за системно приложение е необходимо, лечението с аторвастатин трябва да бъде прекратено по време на лечението с фузидова киселина (виж точка 4.4).

#### Колхицин



Въпреки че не са провеждани проучвания за взаимодействието между аторвастатин и колхицин, са били докладвани случаи на миопатия при едновременната им употреба. Необходимо е повишено внимание при предписване на аторвастатин в комбинация с колхицин.

Ефект на аторвастатин върху едновременно приложени лекарствени продукти

Дигоксин

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

Перорални контрацептиви

Едновременната употреба на перорални контрацептиви с аторвастатин води до повишена концентрация на норетиндрон и етинилестрадиол.

Варфарин

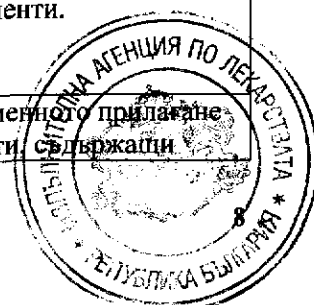
В клинично проучване с пациенти на поддържаща терапия с варфарин, едновременната употреба на 80 mg аторвастатин дневно води до леко понижаване на протромбиновото време (до приблизително 1,7 секунди) през първите 4 дни от приема и връщане към нормални стойности в рамките на 15 дни след започване на лечението с аторвастатин. Въпреки че са съобщавани много редки случаи на клинично значими взаимодействия с антикоагуланти, трябва да се извършва проследяване на протромбиновото време при пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти преди започване на терапията с аторвастатин, и достатъчно често в началните и етапи, за да е сигурно, че не са възникнали значителни промени в стойностите на протромбиновото време. От момента на установяване на стабилни стойности, протромбиновото време може да се мониторира на регулярни интервали, препоръчителни за пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на аторвастатин се промени или се прекрати терапията, се повтаря същата процедура. Терапията с аторвастатин не е свързана с възможност от поява на кървене или промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

Педиатрична популация

Проучванията относно лекарствените взаимодействия са били провеждани само при възрастни. Степента на взаимодействия в педиатричната популация не е известна. Гореспоменатите взаимодействия и предупреждения при възрастни в точка 4.4 трябва също да бъдат взети под внимание при деца.

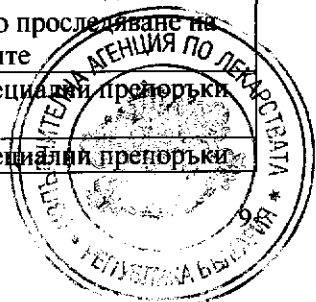
Таблица 1. Ефект на едновременно прилагани лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин

Едновременно прилаган лекарствен продукт и режим на дозиране	Аторвастатин		Клинична препоръка <sup>b</sup>
	Доза (mg)	Промяна в AUC <sup>a</sup>	
Типранавир 500 mg два пъти дневно/ритонавир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (от 14 до 21 ден)	40 mg от ден 1, 10 mg от ден 20	9,4	Когато е необходимо едновременно прилагане на аторвастатин, да не се превишава дозата от 10 mg дневно. Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Телапревир 750 mg през 8 часа за 10 дни	20 mg еднократна доза	7,9	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/дневно, постоянна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	8,7	
Глеапревир 400 mg веднъж дневно/пибрентасвир 120	10 mg веднъж дневно за 7 дни	8,3	Едновременното прилагане с продукти, съдържащи





mg веднъж дневно, 7 дни			глекапревир или пибрентасвир, е противопоказано (вж. точка 4.3).
Лопинавир 400 mg два пъти дневно/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	5,9	Когато е необходимо едновременно прилагане на аторвастатин, се препоръчва по-ниска поддържаща доза. При дози на аторвастатин над 20 mg се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
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 5 до 7 ден, повишен на 400 mg два пъти дневно на ден 8), дни 4-18, 30 минути след прием на аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	3,9	Когато е необходимо едновременно прилагане на аторвастатин, се препоръчва по-ниска поддържаща доза. При дози на аторвастатин над 40 mg се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
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	3,4	
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	
Елбасвир 50 mg веднъж дневно/гразопревир 200 mg веднъж дневно, 13 дни	10 mg единична доза	1,95	
Нелфинавир 1250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	1,74	Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневна доза от 20 mg при едновременно прилагане на продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир.
Сок от грейпфрут, 240 ml, веднъж дневно <sup>c</sup>	40 mg, еднократна доза	1,37	Няма специални препоръки
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg, еднократна доза	1,51	Едновременен прием на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин не е препоръчителна
Еритромицин 500 mg 4 пъти дневно, 7 дни	10 mg, еднократна доза	1,33	След започване на лечението или регулирането на дозата на дилтиазем, се препоръчва клинично проследяване на пациентите
Амлодипин 10 mg, еднократна доза	80 mg, еднократна доза	1,18	Препоръчва се понижаване на максималната доза и клинично проследяване на пациентите
Циметидин 300 mg 4 пъти	10 mg веднъж	1,00	Няма специални препоръки



дневно, 2 седмици	дневно за 2 седмици		
Колестипол 10 g 2 пъти дневно, 24 седмици	40 mg веднъж дневно за 8 седмици	0,74 <sup>d</sup>	Няма специални препоръки.
Антиацидна суспензия от магнезиев и алуминиев хидроксид, 30 ml 4 пъти дневно, 17 дни	10 mg веднъж дневно за 15 дни	0,66	Няма специални препоръки
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	0,59	Няма специални препоръки
Рифампин 600 mg веднъж дневно, 7 дни, прием по едно и също време	40 mg, еднократна доза	1,12	Ако едновременният прием не може да бъде избегнат, се препоръчва клинично проследяване на пациентите
Рифампин 600 mg веднъж дневно, 5 дни, прием по различно време	40 mg, еднократна доза	0,20	
Гемфибозил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg, еднократна доза	1,35	Понижаване на първоначалната доза и клинично проследяване на пациентите
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40 mg, еднократна доза	1,03	
Боцепревир 800 mg 3 пъти дневно, 7 дни	40 mg, еднократна доза	2,3	Понижаване на първоначалната доза и клинично проследяване на пациентите. При едновременно приложение с боцепревир, дневната доза на аторвастатин не бива да надвишава 20 mg.

<sup>a</sup> Представлява съотношение между лечението (лекарствен продукт, прилаган едновременно с аторвастатин, спрямо самостоятелно приложение на аторвастатин).

<sup>b</sup> Клинична значимост, виж точки 4.4. и 4.5.

<sup>c</sup> Съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP 3A4 и могат да увеличат плазмените нива на лекарствата, метаболизирани от него. Приемът на 240 ml сок от грейпфрут също води до намаление с 20,4% на AUC за активния ортохидроксиметаболит. Големи количества сок от грейпфрут (повече от 1,2 l дневно за 5 дни) увеличават AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активния аторвастатин и неговите метаболити HMG-CoA редуктазни инхибитори 1,3 пъти.

<sup>d</sup> Съотношение, базирано на единична проба, взета 8-16 часа след дозата.

Таблица 2. Ефект на аторвастатин върху фармакокинетиката на едновременно приемани лекарства

Аторвастатин и схема на дозиране	Едновременно приеман лекарствен продукт		
	Лекарствен продукт/доза (mg)	Промяна в AUC <sup>a</sup>	Клинични препоръки
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	Орални контрацептиви веднъж дневно, 2 месеца - норетиндрон 1 mg - етинилестрадиол 35 µg	1,28 1,19	Няма специални препоръки
80 mg веднъж дневно за 15 дни	<sup>b</sup> Феназон 600 mg, еднократна доза	1,03	Няма специални препоръки



10 mg еднократна доза	Типранавир 500 mg два пъти дневно/ритонавир 200 mg два пъти дневно, 7 дни	1,08	Няма специални препоръки
10 mg веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	0,73	
10 mg веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	0,99	

<sup>a</sup> Представява съотношение между лечението (лекарствен продукт, прилаган едновременно с аторвастатин, спрямо самостоятелно приложение на аторвастатин)

<sup>b</sup> Едновременният прием на аторвастатин и фенозон при многократно прилагане показва малък или незначителен ефект върху клирънса на фенозон

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Жени с детероден потенциал

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

##### Бременност

Аторвастатин е противопоказан по време на бременност (виж точка 4.3). Безопасността на аторвастатин по време на бременност не е установена. Не са провеждани контролирани проучвания с аторвастатин при бременни жени. Рядко са били докладвани вродени аномалии след втреутробна експозиция на HMG-CoA-редуктазни инхибитори. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (виж точка 5.3).

Лечението на майката с аторвастатин може да намали феталните нива на мевалонат, прекурсор на холестероловия биосинтез. Атеросклерозата е хроничен процес и при нормални обстоятелства прекъсването на липидопонижаващата терапия по време на бременност би трябвало да има незначителен ефект върху дългосрочния риск, свързан с първична хиперхолестеролемия.

Поради изброените причини, аторвастатин не бива да бъде използван при бременни жени, такива, които правят опити да забременеят, или които подозират, че са бременни. Лечението с аторвастатин трябва да бъде прекъснато по време на бременността или докато се установи със сигурност липса на бременност.

##### Кърмене

Не е известно дали аторвастатин и неговите метаболити се екскретират с майчиното мляко. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити са близки до тези в млякото (виж точка 5.3). Поради възможността от сериозни нежелани реакции, кърмещи жени не бива да употребяват аторвастатин (виж точка 4.3).

##### Фертилитет

Проучванията при животни не показват влияние върху мъжкия или женския фертилитет (виж точка 5.3).

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

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

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции



Според базата данни от плацебо-контролирани клинични проучвания с аторвастатин на 16 066 пациенти (8755 на лечение срещу 7311 плацебо), лекувани в продължение на 53 седмици, 5,2% от пациентите на аторвастатин са прекратили терапията поради поява на нежелани лекарствени реакции срещу 4,0% от пациентите, приемали плацебо.

Въз основа на данните от клиничните проучвания и обширните постмаркетингови данни, профилът на нежеланите реакции е представен по-долу.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани в зависимост от честотата на тяхната проява по следния начин: чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

#### Инфекции и инфестации

Чести: назофарингит.

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: тромбоцитопения.

#### Нарушения на имунната система

Чести: алергични реакции;

Много редки: анафилаксия.

#### Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: хипергликемия;

Нечести: хипогликемия, повишаване на телното, анорексия.

#### Психични нарушения

Нечести: кошмари, безсъние.

#### Нарушения на нервната система

Чести: главоболие;

Нечести: замаяност, парестезия, хипоестезия, дисгеузия, амнезия;

Редки: периферна невропатия.

#### Нарушения на очите

Нечести: замъглено зрение;

Редки: зрителни нарушения.

#### Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: шум в ушите;

Много редки: загуба на слуха.

#### Респираторни, торакални и медиастинални нарушения

Чести: фаринголарингеална болка, епистаксис.

#### Стомашно-чревни нарушения

Чести: констипация, подуване, диспепсия, гадене, диария;

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

#### Хепатобилиарни нарушения

Нечести: хепатит;

Редки: холестатична жълтеница;



Много редки: чернодробна недостатъчност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: уртикария, обрив, сърбеж, алопеция;

Редки: ангиоедем, булозен обрив (вкл. еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза).

Нарушения на опорно-двигателната система и съединителната тъкан

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

Нечести: болки във врата, мускулна умора;

Редки: миопатия, миозит, рабдомиолиза, мускулна руптура, тендинопатия, понякога с усложнение разкъсване на сухожилията;

Много редки: лупус-подобен синдром;

С неизвестна честота: имуномедирана некротизираща миопатия.

Нарушения на репродуктивната система и гърдата

Много редки: гинекомастия.

Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение

Нечести: неразположение, астения, болка в гърдите, периферен оток, умора, повишена температура.

Изследвания

Чести: отклонения в чернодробните показатели, повишено ниво на креатинкиназа в кръвта;

Нечести: наличие на бели кръвни клетки в урината.

Както и при останалите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, при лечение с аторвастатин е наблюдавано повишение на серумните трансминази. Промените са били незначителни и преходни, което не е налагало прекъсване на лечението. Клинично значими повишения на серумните трансминази (повече от 3 пъти над горната граница на нормата) са възникнали при 0,8% от пациентите на терапия с аторвастатин. Тези промени са били дозозависими и обратими при всички пациенти.

Повишена серумна концентрация на креатинкиназа (КК) 3 пъти над горната граница на нормата, е била наблюдавана по време на клинични проучвания при 2,5 % от пациентите на терапия с аторвастатин, подобно на резултатите при други HMG-CoA-редуктазни инхибитори. Повишение над 10 пъти над горната граница са възниквали при 0,4% от пациентите, лекувани с аторвастатин.

Педиатрична популация

Педиатрични 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 ефекти, наблюдавани в двете групи, независимо от причинно-следствената връзка, са били инфекциите. В 3-годишно проучване, на базата на оценка на общото 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. Профилът на безопасност и поносимост при педиатрични пациенти е бил подобен на известния профил на безопасност на аторвастатин при възрастни.

Клиничната база данни за безопасност включва данни за безопасността при 520 пациенти в детска възраст, приемали аторвастатин, от които 7 пациенти са били под 6-годишна възраст, 121 пациенти на възраст между 6 и 9 години и 392 пациенти са били между 10- и 17-годишна възраст.



Въз основа на наличните данни може да се направи заключението, че честотата, типът и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца са съпоставими с тези при възрастни.

Докладвани са следните нежелани реакции при приложението на някои статини:

- Нарушения на сексуалната функция;
- Депресия;
- Отделни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочна терапия (виж точка 4.4);
- Захарен диабет: честотата е обвързана с наличие на рискови фактори (глюкоза на гладно повече или равна на 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, нива на триглицеридите, 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.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9 Предозиране**

Специфично лечение при предозиране с Аторвастатин Генерикон няма. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и при необходимост да се приложи поддържащо лечение. Трябва да се направят изследвания на чернодробната функция и да се проследят нивата на серумната КК. Поради високият афинитет на свързване на аторвастатин с плазмените протени, не се очаква хемодиализата да покачва значително стойността на клирънс.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

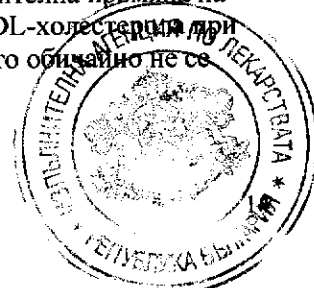
#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Лекарства, понижаващи серумните липиди, HMG-CoA-редуктазни инхибитори, АТС код: C10AA05

Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA-редуктазата, ниво-ограничаващ ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метилглутарилкоензим А в мевалонат, прекурсор на стеролите, включително холестерол. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб са включени в състава на липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и постъпват в плазмата, достигайки до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се включват в катаболизма главно чрез рецептори с висок афинитет към LDL-рецептори.

Аторвастатин намалява плазмената концентрация на холестерол и концентрацията на липопротеини в серума чрез инхибиране на HMG-CoA-редуктазата и впоследствие на холестероловата биосинтеза в черния дроб. Аторвастатин също повишава броя на хепатоцитните LDL-рецептори върху клетъчната повърхност с цел по-добър катаболизъм на LDL.

Аторвастатин намалява LDL-продукцията и броя на LDL-частиците. Той води до значително и продължително повишаване на LDL-рецепторната активност, както и до значителна промяна на качеството на LDL-частиците. Аторвастатин е ефективен за намаляване на LDL-холестерола при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, група пациенти, която обикновено не се повлиява от продукти, понижаващи липидите.



Аторвастатин намалява концентрацията на общия холестерол (30-46%), LDL-холестерола (41-61%), аполипопротеин В (34-50%) и триглицериди (14-33%) като дава променливо покачване на HDL холестерол и аполипопротеин А<sub>1</sub> в направено дозозависимо проучване. Тези резултати се отнасят за пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилна форма на хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

Понижаването на нивото на общия холестерол, LDL-холестерол и аполипопротеин В намалява риска от сърдечно-съдови инциденти и сърдечно-съдова смърт.

#### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В мултицентрово, осемседмично, отворено проучване на принципа на "compassionate use" с опция за различна продължителност, са били включени 335 пациенти, 89 от които са били с установена хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. При тях е наблюдавано средно понижаване в нивото на LDL-холестерола с около 20%. Аторвастатин е прилаган в дози до 80 mg на ден.

#### Атеросклероза

При проучване REVERSAL (*Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study*) се проследява ефектът на интензивното намаляване на липидите с аторвастатин 80 mg и в стандартна степен намаляване от страна на правастатин 40 mg на коронарната атеросклероза, като това се доказва с вътресъдово ултразвуково изследване (IVUS), по време на ангиография при пациенти със заболяване на коронарните артерии.

В това рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, контролирано клинично проучване, проведено при 502 пациента за период от 18 месеца, резултатите от IVUS служат като основа. В групата пациенти, приемащи аторвастатин (n=253) не се наблюдава прогресия на атеросклерозата.

Средната процентна промяна на общия обем на атеромите (които са първичния критерий в изследването), е -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). Сравнен с правастатин, ефектът на аторвастатин е значителен (p=0,02). Влиянието на интензивното липидно понижаване върху сърдечно-съдовата система (напр. реваскуализация, нефатален миокарден инфаркт, коронарна смърт) не е проучен в това изследване.

В групата на пациентите, приемащи аторвастатин, LDL-холестеролът се понижава до средно 2,04 mmol/l  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$  30) от установения в началото на изследването 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/mL  $\pm$  28), а в групата на пациентите, приемащи правастатин, LDL-C се понижава до средно 2,85 mmol/l  $\pm$  0,7 (110 mg/dl  $\pm$  26) от установения в началото на изследването 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  26) (p<0,0001). Аторвастатин също така води до значително снижаване на общия холестерол със средно 34,1% (правастатин: -18,4%, p<0,0001), средните нива на триглицериди с 20% (правастатин: -6,8%, p<0,0009) и средните нива на аполипопротеин В с 39,1% (правастатин: -22,0%, p<0,0001).

Аторвастатин повишава нивото на HDL-холестерола с 2,9% (правастатин: +5,6%, p=NS).

Наблюдава се средно понижаване с 36,4% на C-reactive протеин (CRP) на аторвастатин, сравнено с 5,2% понижаване на CRP в групата на правастатин (p<0,0001).

Резултатите от изследването са получени при прилагане на доза от 80 mg. Затова те не биха могли да се екстраполират за по-ниски дози.

Влиянието на интензивно липидно понижаване на аторвастатин върху сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост не е проучено в това изследване. Поради това, клиничното значение на тези резултати за първичната и вторична превенция на сърдечно-съдовите инциденти е неизвестно.

Профилите за безопасност и толерантност в двете групи са сходни.



### Остър коронарен синдром

В проучването MIRACL се оценява действието на 80 mg аторвастатин върху 3086 пациенти (аторвастатин n=1538; placebo=1548) с остър коронарен синдром (поп-Q миокарден инфаркт или нестабилна ангина пекторис). Лечението е започнало по време на острата фаза след хоспитализация и е продължило за период от 16 седмици. Лечението с 80 mg аторвастатин дневно удължава времето до поява на комбинираната първична крайна точка (смърт, независимо от причината, нефатален миокарден инфаркт, ресусцитиран сърдечен арест или ангина пекторис с данни за исхемия на миокарда, налагаща хоспитализация), показвайки намаление на риска с 16% (p=0,048). Намалението се дължи предимно на редукция с 26% на рехоспитализацията, свързана с ангина пекторис, дължаща се на исхемия на миокарда (p=0,018). Вторичните крайни точки не достигат статистическа значимост (общо: плацебо – 22,2%; аторвастатин – 22,4%).

Профилът на безопасност на аторвастатин в проучването MIRACL корелира с данните, представени в точка 4.8.

### Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

Ефектът на аторвастатин върху фатални и нефатални сърдечно-съдови заболявания на коронарните артерии е оценен в рамките на едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)*. Пациентите са хипертоници от 40- до 79-годишна възраст, които нямат предшестваш миокарден инфаркт или не са лекувани за стенокардия и имат нива на TC  $\leq$  6,5mmol/l (251 mg/dl). Всички пациенти имат поне 3 от предварително определените рискови фактори за развитие на сърдечно-съдово заболяване: мъже над 55-годишна възраст, пушачи, диабетици, анамнеза за хронично сърдечно-съдово заболяване с релативна първа степен, TC/HDL-C > 6, периферно съдово заболяване, левокамерна хипертрофия, предшестваш сърдечно-съдов инцидент, специфична ЕКГ промяна, протеинурия/албуминурия. Не всички пациенти са били оценени като такива с висок риск от развитие на първи сърдечно-съдов инцидент.

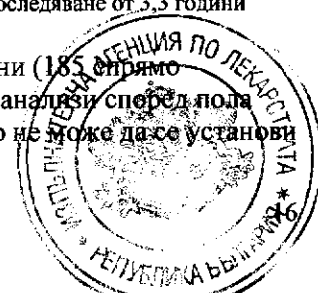
Пациентите са подложени на антихипертензивна терапия (или схема с амлодипин или атенолол), в комбинация аторвастатин 10 mg дневно (n=5168) или плацебо (n=5137).

Абсолютният и относителен понижаващ риска ефект на аторвастатин е както следва:

Инцидент	Относително намаляване на риска (%)	Брой на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно намаляние на риска <sup>1</sup> (%)	p-стойност
Фатално сърдечно-съдово заболяване и нефатален миокарден инфаркт	36	100 спрямо 154	1,1	0,0005
Общо сърдечно-съдови инциденти и ревазуляционни процедури	20	389 спрямо 483	1,9	0,0008
Общо коронарни инциденти	29	178 спрямо 247	1,4	0,0006

<sup>1</sup> Базирайки се на различията в общата честота на инцидентите, наблюдавани при средно проследяване от 3,3 години

Общата смъртност и сърдечно-съдовата смъртност не са значително снижени (185 спрямо 212 инцидента, p=0,17 и 74 спрямо 82 инцидента, p=0,51). При подгрупови анализи според пола (81% мъже, 19% жени), ползата от аторвастатин се наблюдава при мъже, но не може да се установи





при жени, вероятно поради ниското ниво на инциденти в подгрупата на жените. Общата и сърдечно-съдовата смъртност са числено по-високи при жени (38 спрямо 30 и 17 спрямо 12), но това няма статистическа стойност. Има значително лекарствено взаимодействие при основната антихипертензивна терапия. Основната крайна стойност на фатално сърдечно-съдово заболяване и нефатален миокарден инфаркт са значително понижени при пациенти на аторвастатин, които са приемали амлодипин (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), но не и при тези, лекувани с ателолол (HR 0,83 (0,592-1,17), p=0,287).

Ефектът на аторвастатин върху фатални и нефатални сърдечно-съдови заболявания е проучен също така при едно рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, плацебо-контролирано проучване *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)*, проведено при пациенти с тип 2 захарен диабет, от 40- до 75-годишна възраст, без анамнеза за предшестващо сърдечно-съдово заболяване, имащи стойности на LDL-C  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) и триглицериди  $\leq 6,78$  mol/l (600 mg/dl). Всички пациенти имат поне един от следните фактори: хипертония, пушачи, ретинопатия, микроалбуминурия или макроалбуминурия.

Пациентите били третирани с аторвастатин 10 mg дневно (n=1428) или плацебо (n=1410) за период от 3,9 години.

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

Инцидент	Относително намаление на риска (%)	Брой на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно намаление на риска <sup>1</sup> (%)	p-стойност
Важни сърдечно-съдови инциденти (фатален и нефатален остър миокарден инфаркт, тих МИ, смърт поради коронарни заболявания, нестабилна ангина пекторис, коронарен артериален байпас, прекутанна коронарна интервенция, реваскуализация, инсулт)	37	83 спрямо 127	3,2	0,0010
МИ (фатален и нефатален остър МИ, тих МИ)	42	38 спрямо 64	1,9	0,0070
Инсулт (фатален и нефатален)	48	21 спрямо 39	1,3	0,0163

<sup>1</sup> Базирайки се на различията в общата честота на инцидентите, наблюдавани при средно проследяване от 3,9 години

Няма данни за различие в лечебния ефект в зависимост от пола, възрастта или началните нива на LDL-C.

Наблюдава се благоприятно развитие в нивото на смъртност (82 смъртни случая при плацебо групата спрямо 61 в групата на аторвастатин, p=0,0592).



### Рецидивираш инсулт

При проучване *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)* ефектът на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо върху инсулта се оценява при 4731 пациента, които са преживели инсулт или преходно исхемично увреждане в рамките на предходните 6 месеца и нямат анамнеза за коронарно сърдечно заболяване. Пациентите са 60% мъже, от 21-92 годишна възраст (средно 63 годишна възраст) и са имали изходно ниво на LDL-C 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Средното ниво на LDL-C по време на лечението с аторвастатин е 1,9 mmol/l (73 mg/dl) и 3,3 mmol/l (129 mg/dl) при плацебо. Средното проследяване продължило 4,9 години.

Понижаване на риска от фатален или нефатален инсулт с аторвастатин 80 mg е 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; p=0,05 или 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03 сравнено с изходните стойности) спрямо получението при плацебо. Общата смъртност (всички случаи) е 9,1% (216/2365) в групата на аторвастатин спрямо 8,9% (211/2366) при плацебо.

В последващ анализ се установява, че аторвастатин 80 mg понижава риска от исхемичен инсулт (218/2365, 9,2% спрямо 274/2366, 11,6%, p=0.01) и повишава риска от хеморагичен инсулт (55/2365, 2,3% спрямо 33/2366, 1,4%, p=0,02), сравнен с плацебо.

- Рискът от хеморагичен инсулт се покачва при пациенти, които в началото на изследването имат анамнеза за прекаран хеморагичен инсулт (7/45 за аторвастатин спрямо 2/48 за плацебо; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57) и риска за исхемичен инсулт е сходен и в двете групи (3/45 за аторвастатин в сравнение с 2/48 за плацебо; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Рискът от хеморагичен инсулт се покачва при пациенти, които в началото на изследването имат анамнеза за прекаран лакунарен инфаркт (20/708 за аторвастатин спрямо 4/701 за плацебо; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,6), но рискът от исхемичен инсулт се понижава при тези пациенти (79/708 за аторвастатин спрямо 102/701 за плацебо; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Възможно е крайният риск от инсулт да се повишава при пациенти с лакунарен инфаркт, които приемат аторвастатин в доза 80 mg/ден.

Общата смъртност (смъртността поради всички причини) е 15,6% (7/45) за аторвастатин спрямо 10,4% (5/48) в подгрупата на пациентите с предходен хеморагичен инсулт. Смъртността поради всички причини е 10,9% (77/708) за аторвастатин спрямо 9,1% (64/701) за плацебо в подгрупата на пациентите с предходен лакунарен инфаркт.

### Педиатрична популация

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

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

Началната доза на аторвастатин в коHORTA А е 5 mg дневно под формата на таблетка за дъвчене и 10 mg дневно в коHORTA Б под формата на филмирана таблетка. Дадена е възможност за удвояване на дозата, при условие, че не бъде достигната таргетната стойност на LDL-C  $< 3,35$  mmol/L след 4 седмична терапия, и ако аторвастатин се понася добре.

Средните стойности на LDL-C, общия холестерол, VLDL-C и Apo B са намалели при всички пациенти през втората седмица на лечение. При пациенти, на които дозата е била удвоена, е било



наблюдавано допълнително намаление в стойностите, две седмици след повишаването на дозата. Средния процент на намаление на липидните параметри е сходен при двете кохорти, без значение дали първоначалната доза е била удвоявана или не. На осмата седмица средното намаление в базовите стойности на LDL-C и тоталния холестерол е било приблизително 40% и 30% съответно, при всички прилагани дози.

Във второ отворено проучване с едно рамо, 271 момчета и момичета с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст 6-15 години са били включени и лекувани с аторвастатин за период от 3 години. За включване в проучването е изисквано потвърдена хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходна стойност на LDL-C > 4 mmol/l (приблизително 152 mg/dl). Проучването включва 139 деца в първи стадий по *Tanner* (обикновено на възраст от 6-10 години). Дозата на аторвастатин (веднъж дневно) е била 5 mg (таблетки за дъвчене) при деца на възраст под 10 години. Деца на възраст 10 години и повече са започнали лечение с 10 mg аторвастатин (веднъж дневно). Всички деца са могли да получат титриране до по-високи дози за постигане на прицелни стойности на LDL-C < 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 години и повече е била 23,9 mg. Средните (+/- CO) изходни стойности на LDL-C са били 6,12 (1,26) mmol/l, което е било приблизително 233 (48) mg/dl. Вижте Таблица 3 по-долу за окончателните резултати.

Данните са съответствали на липса на ефект върху който и да е от параметрите на растежа и развитието (напр. височина, тегло, BMI, стадий по *Tanner*, оценка на изследователя за цялостното съзряване и развитие) при педиатрични пациенти и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, получаващи лечение с аторвастатин по време на 3-годишно проучване. Въз основа на оценка на изследователя не е отчетен ефект по отношение на височината, теглото, BMI по възраст или пол при посещение.

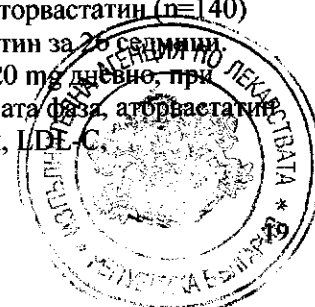
**Таблица 3 Липидопонижаващи ефекти на аторвастатин при юноши момчета и момичета с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (mmol/l)**

Времева точка	N	TC (CO)	LDL-C (CO)	HDL-C (CO)	TG (CO)	Apo B (CO) <sup>#</sup>
Изходни стойности	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(0,2796)	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 с ниска плътност-C; HDL-C = холестерол с висока плътност-C; TG = триглицериди; Apo B = аполипопротеин B; "Месец 36/ET" включва последна визита за 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; \*\*\*= Изходни стойности N за този параметър е бил 270; \*\*\*\*= Месец 36/ET N за този параметър е бил 243; #=g/l за Apo B.

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

В двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, последвано от отворена фаза, 187 момчета и момичета след първата менструация на възраст между 10 и 17 години (средна възраст 14.1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са били рандомизирани на аторвастатин (n=140) или плацебо (n=47) за 26 седмици, след което всички са приемали аторвастатин за 26 седмици. Дозата е била 10 mg веднъж дневно за първите 4 седмици и е увеличена на 20 mg дневно, при стойност на LDL-C > 3,36 mmol/L. През първите 26 седмици от двойно-сляпата фаза, аторвастатин е довел до значително понижаване на плазмените нива на общия холестерол, LDL-C,



триглицеридите и аполипопротеин В. Средната стойност на LDL-C през 26-седмичната двойно-сляпа фаза е била 3.38 mmol/L (между 1,81 и 6,26 mmol/L) в групата, приемала аторвастатин, и 5,91 mmol/L (между 3,93 и 9,96 mmol/L) в плацебо групата.

При друго педиатрично проучване на употребата на аторвастатин спрямо употребата на колестипол при пациенти с хиперхолестеролемия между 10 и 18 години, на 26-та седмица е установено, че аторвастатин (n=25) довел до значително понижаване ( $p < 0,05$ ) в нивото на LDL-C, в сравнение с колестипол (n=31).

Проучване на принципа "compassionate use" при пациенти с тежка хиперхолестеролемия (включително хомозиготна хиперхолестеролемия), включва 46 педиатрични пациенти, лекувани с аторвастатин, титриран в зависимост от терапевтичния отговор (някои пациенти са приемали 80 mg дневно). Проучването продължава 3 години, LDL-холестеролът намалява с 36%.

Не съществува дългосрочен опит относно ефикасността на аторвастатиновата терапия при деца, свързана с намаление на заболяемостта и смъртността в зряла възраст.

Европейската агенция по лекарствата за момента е отложила задължението за подаване на резултати от лечението с аторвастатин при деца на възраст от 0 до 6 години, страдащи от хетерозиготна хиперхолестеролемия и при деца на възраст от 0 до 18 години с комбинирана (смесена) хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия и първична хиперхолестеролемия, както и тези от превенция на сърдечно-съдови събития (виж точка 4.2 *Педиатрична популация*).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорален прием аторвастатин се абсорбира бързо: максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) се достига след 1-2 часа. Скоростта на абсорбция нараства пропорционално с увеличаване на дозата на аторвастатин. Бионаличността на аторвастатин филмирани таблетки е 95-99% от тази при приложение на разтвор. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12% и системната наличност на инхибиторната активност за HMG-CoA-редуктазата е приблизително 30%. Ниската системна наличност обикновено се отдава на пресистемен клирънс в лигавицата на гастроинтестиналния тракт и/или на ефекта на първо преминаване в черния дроб.

### Разпределение

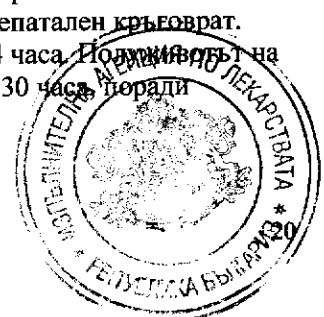
Основният обем на разпространение на аторвастатин е приблизително 381 L. Аторвастатин се свързва в 98% с плазмените протеини.

### Метаболизъм

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани производни и различни продукти на бета-окисление. По други пътища на метаболизиране тези продукти се метаболизират чрез глюкурониране. *In vitro* инхибирането на HMG-CoA-редуктазата от орто- и парахидроксилирани метаболитите е еквивалентно на това от аторвастатин. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност за HMG-CoA-редуктазата се отдава на активните метаболити.

### Елиминиране

Аторвастатин се екскретира предимно с жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Лекарственият продукт не е подложен на значителен ентерохепатален кръговрат. Средният плазмен полуживот на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Полуживотът на инхибиторната активност за HMG-CoA-редуктазата е приблизително 20 до 30 часа. Поради наличието на активни 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 на протеина, свързан с множествена лекарствена резистентност 1 (MDR1), 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 метаболити са по-високи при здрави индивиди в напреднала възраст, отколкото при млади пациенти, докато ефектът върху липидите е подобен и при двете групи пациенти.

#### Педиатрична популация

В отворено, 8-седмично проучване, педиатрични пациенти (на възраст между 6 и 17 години) 1 стадий по *Tanner* (n=15) и стадий по *Tanner*  $\geq 2$  (n=24) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и базови стойности на LDL-C  $\geq 4$  mmol/L са лекувани с 5 mg или 10 mg таблетка за дъвчене или съответно с 10 или 20 mg филмирани таблетки аторвастатин веднъж дневно. Единствената значителна промяна във фармакокинетичния профил на популацията, лекувана с аторвастатин, е телесната маса. Видимият перорален клирънс на аторвастатин при педиатрични пациенти е подобен на този при възрастни след алометрично измерване на телесното тегло. Съответно намалението на LDL-C и общия холестерол е било наблюдавано в диапазона на експозиция на аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

#### Пол

Концентрацията на аторвастатин и неговите активни метаболити при жени се различава от тази при мъже (жени: приблизително 20% по-висока  $C_{max}$  и приблизително 10% по-ниска AUC). Тези различия нямат клинично значение, и не водят до клинично значими разлики в ефекта върху липидите при жени и мъже.

#### Бъбречна недостатъчност

Бъбречните заболявания нямат влияние върху плазмената концентрация или върху липидопонижаващия ефект на аторвастатин и неговите активни метаболити.

#### Чернодробна недостатъчност

Плазмената концентрация на аторвастатин и активните му метаболити значително се покачва (приблизително 16 пъти при кривата на  $C_{max}$  и 11 пъти на кривата на AUC) при пациенти с хронично алкохолно чернодробно заболяване (Childs-Pugh B).

#### SLCO1B1 полиморфизъм

OATP1B1-транспортния протеин участва в чернодробното захващане на всички HMG-CoA-редуктазни инхибитори, включително аторвастатин. При пациенти с SLCO1B1 полиморфизъм съществува риск от увеличена експозиция на аторвастатин, което може да доведе до повишен риск от възникване на рабдомиолиза (виж точка 4.4.). Полиморфизмът в гена, кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 с.521CC) е свързан с повишена 2,4 пъти експозиция на аторвастатин (AUC), в сравнение с индивиди без този генотипен вариант. При тези пациенти е възможно също генетично да е нарушено чернодробното захващане на аторвастатин. Възможните последствия върху ефикасността не са известни.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност



Аторвастатин не проявява мутагенен или кластогенен потенциал, оценен при 4 *in vitro* проучвания с или без метаболитна активност и при едно *in vitro* проучване.

Аторвастатин не е канцерогенен при плъхове, но при прилагане на високи дози при мишки (довели до 6 – 11 пъти по-високи стойности на AUC<sub>0-24h</sub>, в сравнение с тези при хора, приемали най-високата препоръчителна доза) са наблюдавани случаи на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женските животни.

Има данни от проучвания при животни, че HMG-CoA-редуктазните инхибитори може да влияят върху развитието на ембрионите и фетусите. При плъхове, зайци и кучета, аторвастатин няма ефект върху фертилитета и не е тератогенен, но при токсични за майката дози при плъхове и зайци е наблюдавана фетална токсичност. развитието на поколението при плъхове е забавено и постнаталното оцеляване – намалено, при експозиция на майката на високи дози аторвастатин. При плъхове има доказателство за преминаване на лекарството през плацентата, а плазмените концентрации на аторвастатин са подобни на измерените концентрации в кърмата. Не е известно дали аторвастатин и неговите метаболити се екскретират в кърмата.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### *Ядро*

Манитол

Целулоза, микрокристална

Калциев карбонат

Повидон (тип K30)

Кроскармелоза натрий

Натриев лаурилсулфат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

#### *Филмово покритие*

Опадрай бяло

Талк

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

Al/Al блистери – 2 години

HDPE бутилки – 18 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от Al/Al фолио и HDPE бутилки.

Картонена кутия с 30 филмирани таблетки.



**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.  
Hafnerstrasse 211, 8054 Graz  
Австрия

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

Аторвастатин Генерикон 10 mg филмирани таблетки – рег. № 20110178  
Аторвастатин Генерикон 20 mg филмирани таблетки – рег. № 20110179

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

Дата на първо разрешаване: 24.03.2011  
Дата на последно подновяване: 16.03.2016

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

