

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СОПТИС 10 mg филмирани таблетки
SORTIS 10 mg film-coated tablets

СОПТИС 20 mg филмирани таблетки
SORTIS 20 mg film-coated tablets

СОПТИС 40 mg филмирани таблетки
SORTIS 40 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9800143142141
Разрешение №	14-08-2026
BG/MA/MP -	72698-701
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg аторвастатин (atorvastatin), като аторвастатин калций трихидрат.

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg аторвастатин (atorvastatin), като аторвастатин калций трихидрат.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка СОПТИС 10 mg филмирана таблетка съдържа 27,25 mg лактоза монохидрат и 0,00004 mg бензоена киселина.

Всяка СОПТИС 20 mg филмирана таблетка съдържа 54,50 mg лактоза монохидрат и 0,00008 mg бензоена киселина.

Всяка СОПТИС 40 mg филмирана таблетка съдържа 109,00 mg лактоза монохидрат и 0,00016 mg бензоена киселина.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели, кръгли, филмирани таблетки 5,6 mm, с гравирани надпис "10" от едната страна и надпис "ATV" от другата.

Бели, кръгли, филмирани таблетки 7,1 mm, с гравирани надпис "20" от едната страна и надпис "ATV" от другата.

Бели, кръгли, филмирани таблетки 9,5 mm, с гравирани надпис "40" от едната страна и надпис "ATV" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

СОПТИС е показан като допълнение към диетата за намаляване на повишените общ холестерол, LDL-холестерол, аполипопротеин В и триглицериди при възрастни, подрастващи и деца над 10



годишна възраст 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 диетата и другите нефармакологични методи е недостатъчен.

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

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Преди да получи СОРТИС пациентът трябва да бъде поставен на стандартна понижаваща холестерола диета и трябва да продължи да спазва тази диета по време на лечението със СОРТИС.

Дозата трябва да бъде индивидуализирана в зависимост от изходните нива на LDL-холестерола, целта на лечението и отговора на пациента към лечението.

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

Първична хиперхолестеролемия и комбинирана (смесена) хиперлипидемия

Повечето пациенти се повлияват успешно със СОРТИС 10 mg веднъж дневно. Терапевтичен ефект се наблюдава до две седмици, а максимален терапевтичен ефект се постига обикновено за 4 седмици. Ефектът се поддържа при продължително лечение.

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Лечението започва със СОРТИС 10 mg дневно. Дозите се индивидуализират и коригират на всеки 4 седмици до 40 mg дневно. След това, или дозата може да бъде увеличена до максимум 80 mg дневно или се прилага комбинация от секвестрант на жлъчните киселини и аторвастатин 40 mg еднократно дневно.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

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

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

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

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



Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

При пациенти, приемащи антивирусните средства за лечение на хепатит С, като елбасвир/гразопревир или летермовир за профилактика на цитомегаловирусна инфекция, 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 при пациенти, приемащи летермовир едновременно с циклоспорин (вж. точки 4.4 и 4.5).

Старческа възраст

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

Педиатрична популация

Хиперхолестеролемия

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

При пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст 10 и повече години препоръчителната стартова доза аторвастатин е 10 mg дневно (вж. точка 5.1). Дозата може да бъде увеличена до 80 mg дневно, според отговора и поносимостта. 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. точки 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 точки 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 популация.



Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

СОРТИС е противопоказан при пациенти:

- със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- с активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на серумните трансаминази, надхвърлящо 3 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

Чернодробно увреждане

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

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

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

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

Прояви от страна на скелетната мускулатура

Аторвастатин, както и другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, в редки случаи може да окаже неблагоприятно въздействие върху скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдомиолиза - потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със значително повишение на нивата на креатинкиназата (КК) - (>10 пъти над нормата), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат до доведат до бъбречна недостатъчност.



Много рядко се съобщава за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време на или след лечение с някои статини. ИМНМ клинично се характеризира с персистираща слабост на проксималните мускули и повишени серумни нива на креатинкиназата, които продължават въпреки прекратяване на лечението със статини, положителни анти-HMG-CoA редуктазни антитела и подобрене с имуносупресивни средства.

Преди лечението

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

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- анамнеза, вкл. и семейна, за наследствени заболявания на мускулите;
- анамнеза за мускулна токсичност от статин или фибрат;
- анамнеза за чернодробно заболяване и/или употреба на значителни количества алкохол;
- при пациенти в старческа възраст (> 70 г.) трябва да се има предвид необходимостта от това изследване в зависимост от наличието на други фактори, предразполагащи към рабдомиолиза;
- когато е възможно повишаване на плазмените нива, напр. при взаимодействия (вж. точка 4.5) и специални популации, вкл. генетични субпопулации (вж. точка 5.2).

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

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

Измерване на креатинкиназата (КК)

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

По време на лечението

- Пациентите трябва да бъдат предупредени веднага да съобщават за поява на мускулни болки, крампи или слабост, особено в случаите, когато това е придружено с неразположение или повишение на температурата.
- Трябва да се изследват нивата на КК, ако се появят такива симптоми по време на терапията с аторвастатин. Необходимо е прекратяване на терапията, ако се установи, че тези нива са значително повишени (> 5 пъти над нормата).
- Трябва да се обмисли прекратяване на лечението, ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват постоянен дискомфорт, дори и в случаите, когато КК са повишени до ≤ 5 пъти над нормата.
- Ако симптомите отшумят и нивата на КК се нормализират, може да се обмисли повторно включване на аторвастатин или започване на терапия с алтернативен статин при използване на най-ниската доза и стриктно мониториране.
- Приемът на аторвастатин трябва да бъде преустановен, ако е налице клинично значимо повишение на нивата на КК (>10 пъти над нормата) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.



Едновременен прием с други лекарствени продукти

Рискът от рабдомиолиза се повишава при съпътстващо приложение на аторвастатин с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като мощните инхибитори на СYP3A4 или транспортните протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирепентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, летермовир и HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и др.). Рискът от миопатия може също да бъде повишен при съпътстващо приложение с гемфиброзил и други фибрати, антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (напр. боцепревир, талапревир, елбасвир/гразопревир, ледипасвир/софосбувир), еритромицин, ниацин или езетимиб. Ако е възможно, вместо тези лекарства, трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии.

В случаи, когато е необходимо едновременното прилагане на тези лекарства с аторвастатин, ползата и рискът от съпътстващото лечение трябва да бъдат обмислени внимателно. Когато пациентите получават лекарства, повишаващи плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва по-ниска максимална доза на аторвастатин. В случаите с едновременно прилагане с мощни инхибитори на СYP3A4 трябва да се обсъди по-ниска начална доза на аторвастатин и се препоръчва съответно клинично проследяване на тези пациенти (вж. точка 4.5).

Рискът от миопатия и/или рабдомиолиза може да се повиши при съпътстващо приложение на HMG CoA редуктазни инхибитори (напр. аторвастатин) и даптомицин (вж. точка 4.5). Трябва да се обмисли временно спиране на СОРТИС при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от съпътстващото приложение не превишават риска. Ако съвместното приложение не може да се избегне, нивата на КК трябва да се измерват 2-3 пъти седмично и пациентите трябва да се наблюдават внимателно за всякакви признаци или симптоми, които биха могли да са изява на миопатия.

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 е от съществено значение, лечението със статини трябва да се спре за целия курс на лечение с фузидова киселина. Съобщени са случаи на рабдомиолиза (някои от които фатални) при пациенти, получавали комбинация от фузидова киселина със статини (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно лекарска помощ, ако при тях се появят симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност.

Лечението със статини може да бъде започнато отново седем дни след последната доза фузидова киселина.

В отделни случаи, когато е необходимо продължително лечение с фузидова киселина за системно приложение, напр. при лечение на тежки инфекции, нуждата от едновременно приложение на СОРТИС и фузидова киселина трябва да се прецени за всеки отделен пациент и под пряко 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



При прием на статини са съобщавани отделни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Проявите могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и общо влошаване на здравето (умора, загуба на тегло и треска). Терапията със статини трябва да се преустанови, ако се подозира, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест.

Захарен диабет

Някои данни показват, че статините като клас лекарства повишават нивата на глюкоза в кръвта и, при някои пациенти с висок риск от бъдещ диабет, могат да предизвикат ниво на хипергликемия, при което е подходящо прилагането на стандартно лечение при диабет. Въпреки това понижаването на съдовия риск от статините превишава по значение риска от диабет и той не трябва да бъде причина за прекратяване на терапията със статини. Рисковите пациенти (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да се проследяват клинично и биохимично съгласно местните ръководства.

Миастения гравис

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

Помощни вещества

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

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

10 mg таблетки

Този лекарствен продукт съдържа 0,00004 mg бензоена киселина във всяка таблетка.

20 mg таблетки

Този лекарствен продукт съдържа 0,00008 mg бензоена киселина във всяка таблетка.

40 mg таблетки

Този лекарствен продукт съдържа 0,00016 mg бензоена киселина във всяка таблетка.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на едновременно приложени лекарствени продукти върху аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на 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 ефлуксните транспортери на Р-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). Съпътстващото прилагане на лекарствени продукти, които



инхибитори на CYP3A4 или на транспортните протеини, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът може да се повиши също при едновременно прилагане на аторвастатин с други лекарствени продукти, притежаващи потенциал да индуцират миопатия като фибрати и езетимиб (вж. точки 4.3 и 4.4).

Инхибитори на CYP3A4

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

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

Индуктори на CYP3A4

Едновременното прилагане на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A4 (напр. ефавиренц, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до променливо понижение на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради двойния механизъм на взаимодействие на рифампин (индукция на цитохром P450 3A4 и инхибиране на транспортера на хепатоцитното захващане OATP1B1) се препоръчва едновременно прилагане на аторвастатин с рифампин, тъй като по-късното приложение на аторвастатин след прием на рифампин се свързва със значимо намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Влиянието на рифампин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестно и, ако едновременното прилагане не може да се избегне, пациентите трябва да се проследяват внимателно за оценка на терапевтичните ефекти.

Инхибитори на транспортерите

Инхибиторите на транспортните протеини може да повишат системната наличност на аторвастатин. Циклоспорин и леретмовир са инхибитори на транспортерите, включени в елиминирането на аторвастатин, напр. OATP1B1/1B3, P-gp и BCRP, което води до повишена системна наличност на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът от инхибирането на транспортерите на хепатоцитното захващане върху наличността на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестен. Ако едновременното прилагане не може да се избегне, се препоръчва понижаване на дозата и клинично наблюдение на ефектите (вж. Таблица 1).

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



Гемфиброзил/фибрати

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

Езетимиб

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

Колестипол

Плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити са били по-ниски (съотношение на концентрацията аторвастатин: 0,74), когато колестипол е прилаган едновременно със СОРТИС. Ефектът спрямо липидните нива обаче е бил по-изразен, когато СОРТИС и колестипол са прилагани едновременно, отколкото при самостоятелно приложение на всеки от двата лекарствени продукта.

Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при едновременно приложение на фузидова киселина за системно приложение със статини. Механизмът на това взаимодействие (фармакодинамично или фармакокинетично, или и двете) все още е неизвестен. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (някои от които с фатален изход) при пациенти, получавали тази комбинация.

Ако е необходимо лечение с фузидова киселина за системно приложение, терапията с аторвастатин трябва да се прекрати по време на лечението с фузидова киселина (вж. точка 4.4).

Колхицин

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

Даптомицин

Съобщавани са случаи на миопатия и/или рабдомиолиза при съвместно приложение на HMG CoA редуктазни инхибитори (напр. аторвастатин) и даптомицин. Ако съвместното приложение не може да бъде избегнато, се препоръчва подходящо клинично наблюдение (вж. точка 4.4).



Ефект на аторвастатин върху едновременно прилагани лекарствени продукти

Дигоксин

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

Перорални контрацептиви

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

Варфарин

В клинично проучване при пациенти, приемащи продължителна терапия с варфарин, едновременното прилагане на 80 mg аторвастатин дневно с варфарин причинява леко понижение от 1,7 секунди на протромбиновото време в първите 4 дни на лечението и връщане към нормата до 15-тия ден от лечението с аторвастатин. Въпреки че много рядко са съобщавани клинично значими взаимодействия с антикоагуланти, протромбиновото време трябва да бъде определено преди започване на аторвастатин при пациенти, получаващи кумаринови антикоагуланти и достатъчно често в началото на терапията, за да се подсигури, че не възниква значима промяна в протромбиновото време. Когато се документира стабилно протромбиново време, то може да бъде мониторирано на интервали, които обикновено се препоръчват при пациенти на кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на аторвастатин се промени или се прекрати приема, трябва да се повтори същата процедура. Терапията с аторвастатин не се свързва с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

Педиатрична популация

Проучвания върху лекарствените взаимодействия са извършени единствено при възрастни. Степента на взаимодействие в педиатричната популация не е известна. Трябва да се имат предвид гореспоменатите взаимодействия при възрастни и предупрежденията в точка 4.4 при приложение в педиатричната популация.

Лекарствени взаимодействия

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

Едновременно прилаган лекарствен продукт и схема на прилагане	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Съотношение на AUC ^{&}	Клинична препоръка [#]
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, 8 дни (от ден 14 до 21)	40 mg от ден 1, 10 mg от ден 20	9,4	Когато едновременното прилагане с аторвастатин е необходимо, не превишавайте 10 mg



Телапревир 750 mg на 8 часа за 10 дни	20 mg единична доза	7,9	аторвастатин дневно. Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
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, 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	5,9	Когато едновременно прилагане с аторвастатин е необходимо, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин надвишаващи 20 mg, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg веднъж дневно за 8 дни	4,5	
Саквинавир 400 mg два пъти дневно/ Ритонавир (300 mg два пъти дневно от дни 5-7, повишен до 400 mg два пъти дневно на ден 8), дни 4-18, 30 min след дозата на аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	3,9	Когато едновременно 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 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 единична доза	3,3	
Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,5	
Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,3	Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневна доза от 20 mg при едновременно прилагане на продукти, съдържащи елбасвир или grazoprevir.
Елбасвир 50 mg веднъж дневно/grazoprevir 200 mg веднъж дневно, 13 дни	10 mg единична доза	1,95	
Летермовир 480 mg веднъж 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 1250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	1,74	Няма специални препоръки.
Сок от грейпфрут, 240 ml веднъж дневно*	40 mg единична доза	1,37	Не се препоръчва едновременно прием на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин.



Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg единична доза	1,51	След започването на терапията или след промяна на дозировката на дилтиазем, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	10 mg единична доза	1,33	Препоръчва се по-ниска максимална доза и клинично проследяване на пациентите.
Амлодипин 10 mg единична доза	80 mg единична доза	1,18	Няма специални препоръки.
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 2 седмици	1,00	Няма специални препоръки.
Колестипол 10 g два пъти дневно, 24 седмици	40 mg веднъж дневно за 8 седмици	0,74**	Няма специални препоръки.
Антиацидна суспензия от магнезиев и алуминиев хидроксид, 30 ml четири 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 (приемите са по едно и също време)	40 mg единична доза	1,12	Ако едновременният прием не може да се избегне, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Рифампин 600 mg веднъж дневно, 5 дни (приемите са по различно време)	40 mg единична доза	0,20	
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg единична доза	1,35	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на пациентите.
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40 mg единична доза	1,03	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на пациентите.
Боцепревир 800 mg три пъти дневно, 7 дни	40 mg единична доза	2,3	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти. При едновременното приложение с боцепревир, дневната доза аторвастатин не трябва да превишава 20 mg.

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

Вж. точки 4.4 и 4.5 за клиничната значимост.



- * Съдържа една или повече съставки, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A4. Приемът на една чаша 240 ml сок от грейпфрут също води до понижаване на AUC от 20,4% за активния ортохидроксид метаболит. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 l дневно за 5 дни) повишава AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активните съставки (аторвастатин и метаболити) HMG-CoA редуктазни инхибитори 1,3 пъти.
- ** Съотношение, базирано на единична проба, взета 8-16 часа след дозата.

Таблица 2: Ефект на аторвастатин върху фармакокинетиката на едновременно приложени лекарствени продукти

Аторвастатин и схема на прилагане	Едновременно приложен лекарствен продукт		
	Лекарствен продукт/Доза (mg)	Съотношение на AUC ^{&}	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	Перорални 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	* Феназон, 600 mg единична доза	1,03	Няма специални препоръки.
10 mg единична 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	Няма специални препоръки.
10 mg веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	0,99	Няма специални препоръки.

- [&] Представлява съотношение между лечението (лекарствен продукт, прилаган едновременно с аторвастатин, спрямо самостоятелно приложение на аторвастатин).
- * Едновременното прилагане на многократни дози аторвастатин и феназон показват малък или недоловим ефект върху клирънса на феназон.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

СОРТИС е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични проучвания с аторвастатин при бременни жени. Рядко са получавани съобщения за вродени аномалии след интраутеринна



експозиция на HMG-CoA-редуктазни инхибитори. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Лечението на майката с аторвастатин може да понижи феталните нива на мевалонат, който е прекурсор на холестероловата биосинтеза. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекратяването на липидопонижаващия лекарствен продукт по време на бременност би трябвало да има малък ефект по отношение на дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия.

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

СОРТИС повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

Изчислените честоти на нежеланите лекарствени реакции са групирани съгласно следната конвенция: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации

Чести: назофарингит.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система

Чести: алергични реакции.



Много редки: анафилаксия.

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: хипергликемия.

Нечести: хипогликемия, повишаване на телото, анорексия

Психични нарушения

Нечести: кошмари, безсъние.

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 зрение.

Редки: зрителни нарушения.

С неизвестна честота: очна миастения.

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: тинитус.

Много редки: загуба на слуха.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: фаринголарингеална болка, епистаксис.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: запек, флатуленция, диспепсия, гадене, диария.

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

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: хепатит.

Редки: холестаза.

Много редки: чернодробна недостатъчност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: уртикария, кожен обрив, пруритус, алоpecia.

Редки: ангионевротичен оток, булозен дерматит, включително еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и лихеноидна лекарствена реакция.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

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

Нечести: болки във врата, мускулна слабост.

Редки: миопатия, миозит, рабдомиолиза, руптура на мускул, тендинопатия, понякога усложнена с руптура.

Много редки: лупус-подобен синдром.

С неизвестна честота: имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4).

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки: гинекомастия.



Съдови нарушения

Редки: васкулит.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

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

Изследвания

Чести: повишени стойности на чернодробните функционални показатели, повишена серумна креатинкиназа.

Нечести: левкоцити в урината.

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

Повишени нива на серумната креатинкиназа (КК) 3 пъти над горната граница на нормата са установени при 2,5% от болните, лекувани със СОРТИС, подобно на другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори в клинични проучвания. Нива, 10 пъти по-високи от горната граница на нормата, е имало при 0,4% от лекуваните със СОРТИС пациенти (вж. точка 4.4).

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 Тапнер 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, които са получавали 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 години. На основата на наличните данни честотата типът и тежестта на нежеланите реакции при деца са сходни с тези при възрастни.

При приложението на някои статини са съобщавани следните нежелани събития:

- Нарушена сексуална функция.
- Депресия.
- Отделни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочна терапия (вж. точка 4.4).
- Захарен диабет. Честотата ще зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подози



нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Специфично лечение при предозиране на СОРТИС няма.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Аторвастатин е селективен, компетитивен инхибитор на HMG-CoA-редуктазата - скоростоопределящият ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А до мевалонат, прекурсор на стеролите, включително на холестерола. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб се включват в състава на липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и се отделят в плазмата за пренасяне до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се катаболизират преди всичко чрез рецептори с висок афинитет за LDL (LDL рецептор).

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

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

Установено е, че аторвастатин понижава общия холестерол (30-46%), LDL-холестерола (41-61%), аполипопротеин В (34-50%) и триглицеридите (14-33%), като същевременно води до вариабилни повишения на HDL-холестерола и аполипопротеин А₁ в дозозависимо проучване. Тези резултати се потвърждават при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилна хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

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

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В мултицентрово осемседмично отворено проучване за милосърдна употреба с факултативен удължителен период с различна продължителност, са били включени 335 пациенти, 89 от които са с установена хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. При тези 89 пациенти, средните



понижение на LDL-холестерола е приблизително 20%. Аторвастатин е прилаган в дози до 80 mg/ден.

Атеросклероза

В клиничното проучване Обратно развитие на атеросклерозата чрез агресивно липидно понижаване (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid –Lowering Study (REVERSAL)) ефектът на интензивно понижаване на липидите с аторвастатин 80 mg и стандартно ниво на понижаване на липидите с правастатин 40 mg при коронарна атеросклероза е оценен чрез вътресъдово ултразвуково изследване (IVUS) по време на ангиография при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС). В това рандомизирано, двойносляпо, мултицентрово, контролирано клинично проучване IVUS е направен в началото на проучването и на 18^{-ия} месец при 502 пациенти. В групата на аторвастатин (n=253) няма прогресия на атеросклерозата.

Медианата на процента на промяна в общия обем на атеросклеротичната плака от началото на проучването (първичен критерий на проучването) е -0,4 % (p=0,98) в групата на аторвастатин и +2,7 % (p=0,001) в групата на правастатин (n=249). При сравнение с правастатин ефектите на аторвастатин са статистически значими (p=0,02). Ефектът на интензивното липидно понижаване върху сърдечно-съдовата крайна точка (напр. необходимост от реваскуларизация, нефатален миокарден инфаркт, коронарна смърт) не е изследван в това проучване.

В групата на аторвастатин LDL-холестеролът се е понижил до средна стойност от 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) спрямо изходната стойност от 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28), а в групата на правастатин LDL-холестеролът се е понижил до средна стойност от 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26) спрямо изходната стойност от 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p<0,0001). Аторвастатин също така значително е намалил средните стойности на общия холестерол с 34,1% (правастатин: -18,4%, p<0,0001), средните нива на триглицеридите с 20% (правастатин: -6,8%, p<0,0009) и средния аполипопротеин В с 39,1% (правастатин: -22,0%, p=0,0001). Аторвастатин е повишил средния HDL- холестерол с 2,9% (правастатин: +5,6%, p=NS). Има средно намаление от 36,4% на C-реактивния протеин в групата на аторвастатин в сравнение с намаление от 5,2% в групата на правастатин (p<0,0001).

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

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

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

Остър коронарен синдром

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



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

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

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

Пациентите са лекувани с антихипертензивна терапия (или схема, основаваща се на амлодипин, или схема, основаваща се на атенолол), в комбинация или с аторвастатин 10 mg дневно (n=5,168), или с плацебо (n=5,137).

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

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

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

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

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

Ефектът на аторвастатин върху фатално и нефатално сърдечно-съдово заболяване е също оценен в рандомизирано, двойнослепо, мултицентрово, плацебо-контролирано проучване, "Проучване на аторвастатин при диабет" (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)) при пациенти с диабет.



диабет, 40-75-годишни, без предходна анамнеза за сърдечно-съдово заболяване и с LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) и триглицериди $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Всички пациенти са имали поне 1 от следните рискови фактори: хипертония, настоящо пушене, ретинопатия, микроалбуминурия или макроалбуминурия.

Пациентите са лекувани с аторвастатин 10 mg дневно (n=1,428) или плацебо (n=1,410) при медиана на проследяване 3,9 години.

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

Инцидент	Относително намаление на риска (%)	Брой на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно намаление на риска ¹ (%)	Стойност на p
Големи сърдечно-съдови инциденти (фатален и нефатален остър МИ, тих МИ, внезапна смърт вследствие на ИБС, нестабилна стенокардия, CABG, PTCA, реваскулизация, инсулт) МИ (фатален и нефатален ОМИ, тих МИ) Инсулти (фатални и нефатални)	37%	83 спрямо 127	3,2%	0,0010
	42%	38 спрямо 64	1,9%	0,0070
	48%	21 спрямо 39	1,3%	0,0163

¹ Въз основа на разликата в общата честота на инцидентите, наблюдавани при средно проследяване от 3,9 години; CABG - коронарен артериален байпас; ИБС - исхемична болест на сърцето; МИ – миокарден инфаркт; PTCA - перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика.

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

Рецидивиращ инсулт

В проучването Предотвратяване на инсулт чрез агресивно намаляване на нивата на холестерола (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) (SPARCL) е бил оценен ефектът на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо по отношение появата на инсулт при 4 731 пациенти с инсулт или преходна исхемична атака (TIA) в рамките на предходните 6 месеца и без анамнеза за ИБС. Пациентите са 60% мъже, 21-92 години (средна възраст 63 години) и средно изходно ниво на LDL 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Средната стойност на LDL-C е била 73 mg/dl (1,9 mmol/l) по време на лечението с аторвастатин и 129 mg/dl (3,3 mmol/l) по време на лечението с плацебо. Медианата на проследяване е 4,9 години.

Аторвастатин 80 mg е намалил риска от първичната крайна точка фатален и нефатален инсулт с 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72 – 1,00; $P=0,05$ или 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; $p=0,03$ след адаптиране на изходните характеристики) в сравнение с плацебо. Общата смъртност е 9,1% (216/2365) при аторвастатин спрямо 8,9% (211/2366) при плацебо.



В post-hoc анализ аторвастатин 80 mg е намалил честотата на исхемичен инсулт (218/2365, 9,2% спрямо 274/2 366, 11,6%, $p=0,01$) и е повишил честотата 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 повишен при пациентите, които са с предшестваш хеморагичен инсулт при включване в проучването (7/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 4,06; CI 0,84-19,57) и рискът от исхемичен инсулт е сходен в двете групи (3/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациенти, които са с предшестваш лакунарен инфаркт при включване в проучването (20/708 при аторвастатин спрямо 4/701 при плацебо; HR 4,99; 95% CI, 1,71–14,6), но рискът от исхемичен инсулт при тези пациенти също е намалял (79/708 при аторвастатин спрямо 102/701 при плацебо; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Възможно е крайният риск от инсулт да е повишен при пациентите с предходен лакунарен инфаркт, които получават аторвастатин 80 mg на ден.

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

Педиатрична популация

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

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

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

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

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).



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-годишното проучване. Въз основа на оценката на изследователя не е отчетен ефект по отношение на височината, теглото, BMI по възраст, или по 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)#
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, липопротеини с ниска плътност; HDL-C = холестерол, липопротеини с висока плътност; 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 двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, последвано от отворена фаза на проучването, 187 момчета и момичета след първата менструация, на възраст 10-17 години (средно 14,1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия или тежка хиперхолестеролемия са били рандомизирани на аторвастатин (n=140) или плацебо (n=47) за 26 седмици, след което всички получават аторвастатин за 26 седмици. Дозировката на аторвастатин (веднъж дневно) е 10 mg за първите 4 седмици и последващо увеличаване до 20 mg в случай че LDL-C нивата са >3,36 mmol/l. Аторвастатин сигнификатно намалява плазмените нива на общия холестерол, LDL-C, триглицеридите и аполипопротеин B през първите 26 седмици на двойносляпата фаза. Средната достигната стойност на LDL-C е 3,38 mmol/l (range: 1,81-6,26 mmol/l) в групата на аторвастатин сравнена с 5,91 mmol/l (range: 3,93-9,96 mmol/l) в плацебо групата през 26-седмичната двойносляпа фаза.

Допълнително педиатрично проучване на аторвастатин срещу колестипол при пациенти с хиперхолестеролемия на възраст 10-18 години установява, че аторвастатин (N=25) предизвиква

сигнификантно намаление на LDL-C на 26-та седмица (p<0,05), сравнен с колестипол (N=25).



Проучване за „милосърдна употреба“ при пациенти с тежка хиперхолестеролемия (включително хомозиготна хиперхолестеролемия), включва 46 педиатрични пациенти, лекувани с аторвастатин титриран в зависимост от отговора (някои пациенти са приемали 80 mg аторвастатин дневно). Проучването продължава 3 години: LDL-холестеролът е намален с 36%.

Дългосрочната ефикасност на терапия с аторвастатин в детска възраст за намаляване на заболяемостта и смъртността в зряла възраст не е установена.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение

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

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

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 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



Старческа възраст

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

Педиатрична популация

В отворено, 8-седмично проучване, педиатрични пациенти (на възраст 6-17 години) I стадий по Tanner (N=15) и стадий по Tanner ≥ 2 (N=24) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и базови стойности на LDL-C ≥ 4 mmol/l са лекувани с 5 или 10 mg таблетки за дъвчене или съответно 10 или 20 mg филмирани таблетки аторвастатин веднъж дневно. Единствената значителна промяна във фармакокинетичния модел на популацията, лекувана с аторвастатин, е телесната маса. Видимият перорален клирънс на аторвастатин при педиатрични пациенти се явява подобен на този при възрастни след алометрично измерване на телесното тегло. Съответно намаление на LDL-C и TC е било наблюдавано в диапазона на експозиция на аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

Пол

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

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

SLCO1B1 полиморфизъм

Чернодробното захващане на всички HMG-CoA-редуктазни инхибитори, включително аторвастатин, се извършва посредством OATP1B1 транспортен протеин. При пациенти със SLCO1B1 полиморфизъм има риск от повишена експозиция на аторвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизмът при гена, кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), е свързан с 2,4 пъти по-висока системна наличност на аторвастатин (AUC) в сравнение с индивиди без този генотипен вариант (c.521TT). При тези пациенти е възможно също генетично да е нарушено чернодробното захващане на аторвастатин. Възможните последствия върху ефикасността са неизвестни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Има данни от проучвания при животни, че HMG-CoA-редуктазните инхибитори може да влияят върху развитието на ембрионите и фетусите. При плъхове, зайци и кучета аторвастатин няма ефект върху фертилитета и не е тератогенен, но при токсични за майката дози, при плъхове и зайци е наблюдавана фетална токсичност. развитието на поколението при плъхове е забавено и



постнаталното оцеляване намалено при експозиция на майката на високи дози аторвастатин. При плъхове има доказателство за преминаване на лекарството през плацентата. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин са близки до тези в млякото. Не е известно дали аторвастатин и неговите метаболити се екскретират в кърмата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Калциев карбонат
Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Полисорбат 80
Хидроксипропилцелулоза
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Филмово покритие, съдържащо:

Хипромелоза
Макрогол 8000
Титанов диоксид (Е 171)
Талк

Симетиконова емулсия, съдържаща:

Симетикон
Стеаринови емулгатори (полисорбат 65, макроголов стеарат 400, глицеролов моностеарат 40-55)
Сгъстители (метилцелулоза, ксантанова гума)
Бензоена киселина (Е 210)
Сорбинова киселина
Сярна киселина

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистерите се състоят от формуващ филм от полиамид/алуминиево фолио/поливинилхлорид и термично запечатано покритие от алуминиево фолио/винил.



Бутилката се състои от HDPE, съдържа сушител, със защитена от деца запушалка.

Опаковки с блистери, съдържащи 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 и 100 филмирани таблетки.

Болнични опаковки, съдържащи 50, 84, 100, 200 (10 x 20) или 500 филмирани таблетки.

HDPE бутилки, съдържащи 90 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Виатрис ЕООД
офис сграда „Сердика офиси“
бул. Ситняково № 48, ет. 7
1505 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОРТИС 10 mg филмирани таблетки – 9800143

СОРТИС 20 mg филмирани таблетки – 9800142

СОРТИС 40 mg филмирани таблетки – 9800141

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

Дата на първо разрешаване: 15 май 1998 г.

Дата на последно подновяване: 18 януари 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА:

