

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20060628/27
Разрешение №	187712, 26.06.2012
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тюлип 10 mg филмирани таблетки
Tulip 10 mg film-coated tablets

Тюлип 20 mg филмирани таблетки
Tulip 20 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Тюлип 10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg аторвастатин (под формата на аторвастатин калций).
Помощни вещества: лактоза монохидрат. 1 таблетка съдържа 34,80 mg лактоза монохидрат.

Тюлип 20 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg аторвастатин (под формата на аторвастатин калций).
Помощни вещества: лактоза монохидрат. 1 таблетка съдържа 34,80 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вж. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Тюлип 10 mg филмирани таблетки - бели до почти бели, кръгли, двойно изпъкнали, с надпис "HLA 10" от едната страна.

Тюлип 20 mg филмирани таблетки - бледожълти, кръгли, двойно изпъкнали, с надпис "HLA 20" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

Тюлип 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 години с първична хиперхолестеролемия, включително фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготен вариант) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (отговаряща на тип Па и Пб от класификацията на Fredrickson), когато ефектът на диетата и другите нефармакологични методи е недостатъчен.

Тюлип е показан също и за понижаване на общия холестерол и LDL-C при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнение към другите методи за понижаване 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 инциденти 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 Тюлип пациентът трябва да бъде поставен на стандартна понижаваща холестерола диета и трябва да продължи да спазва тази диета по време на лечението с Тюлип

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 с Тюлип 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 с Тюлип 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.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

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

Пациенти с чернодробна недостатъчност

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

Приложение в старческа възраст

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



Педиатрична употреба

Прилагането на лекарството в педиатрията трябва да се извършва само от специалист с опит в лечението на хиперлипидемия при деца. Пациентите трябва редовно да бъдат проследявани за оценяване на подобрението.

За пациенти на възраст над 10 години препоръчителната начална доза аторвастатин е 10 mg на ден с титриране на дозата до 20 mg на ден. Титрирането на дозата трябва да се извършва според индивидуалния отговор и поносимост при педиатричните пациенти. Има само ограничени данни относно безопасността при педиатрични пациенти, лекувани с дози над 20 mg, отговарящи на около 0.5 mg/kg.

Опитът в лечението на деца на възраст от 6 до 10 години е ограничен (виж т.5.1)
Аторвастатин не е показан за лечение на пациенти под 10 годишна възраст.

Други фармацевтични форми/концентрации могат да са по-подходящи за тази група пациенти.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

Тюлип е противопоказан при пациенти:

- със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт
- с активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на серумните трансаминази, надхвърлящо 3 пъти горната граница на нормата
- по време на бременност, кърмене и при жени с детороден потенциал, неприлагащи подходящи мерки за контрацепция (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробни прояви

Трябва да се направят чернодробни функционални тестове преди започване на лечението и периодично 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 Тюлип (вж. точка 4.8).

Тюлип 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 (SPARCD))

Post-hoc анализ на субтиповете инсулти при пациенти без коронарно сърдечно заболяване (КСЗ), 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.

Преди лечението

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

- хипотиреозидизъм;
- 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 напреднала 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 риска от лечението спрямо възможните ползи и се препоръчва клинично проследяване.

Не трябва да се започва лечение, ако изходните нива на СРК 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 СРК 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 СРК, 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 СРК са повишени до ≤ 5 пъти над нормата.
 - Ако симптомите отшумят и нивата на СРК 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 СРК (>10 пъти над нормата) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.

Едновременен прием с други лекарствени продукти

Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременен прием на аторвастатин с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като мощните инхибитори на СУР3А4 или транспортните протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол или HIV-протеазни инхибитори включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индивавир, дарунавир и др.). Рискът от миопатия може също да бъде повишен при едновременното приложение с гемфиброзил и други фибрати, еритромицин, ниацин и 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 начална доза на аторвастатин. В случаите с едновременно прилагане с мощни инхибитори на СУР3А4 трябва да се обсъди по-ниска начална доза на аторвастатин и се препоръчва съответно клинично проследяване на тези пациенти (вж. точка 4.5).

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

Педиатрична употреба

Не е установена безопасността за растежа и развитието при педиатричната популация.

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 пациента е развил интерстициална белодробна болест.

Захарен диабет

Има данни, че статините, като клас лекарствени продукти, могат да повишат кръвната захар и при някои пациенти с повишен риск от развитие на диабет могат да доведат до състояние на хипергликемия, за което е необходимо лечение. Този риск, все пак, е за пренебрегване пред ползата от намаляването на сърдечно-съдовия риск и затова не трябва да е причина за прекратяване на лечението. Рисковите пациенти (кръвна захар на гладно от 5.6 до 6.9 mmol/L, BMI > 30kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат проследявани както клинично, така и биохимично, съгласно местните изисквания.

Помощни вещества

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на едновременно приложени лекарствени продукти върху аторвастатин



Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на транспортните протеини напр. транспортера на чернодробното захващане OATP1B1. Едновременното прилагане на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или на транспортните протеини може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът може да се повиши също при едновременно прилагане на аторвастатин с други лекарствени продукти, притежаващи потенциал да индуцират миопатия като фибрати и езетимиб (вж. точка 4.4).

Инхибитори на CYP3A4

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

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

Индуктори на CYP3A4

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

Инхибитори на транспортните протеини

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

Гемфиброзил /фибрати

Самостоятелната употреба на фибрати се свързва понякога с миопатия, включително рабдомиолиза. Рискът от такива състояния може да се повиши при едновременното 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 (приблизително с 25%), когато колестипол е прилаган едновременно с Тюлип. Ефектът спрямо липидните нива обаче е бил по-изразен, когато Тюлип и колестипол са прилагани едновременно, отколкото при самостоятелно приложение на двата лекарствени продукта.

Фусидинова киселина

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

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 Тюлип 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 подсури, 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 за взаимодействието между прилагани лекарствени продукти са провеждани само при възрастни. Степента на взаимодействие в педиатричната популация не е известна. Горепосочените взаимодействия при възрастните и предупрежденията в т.4.4 трябва да се вземат под внимание и за педиатричната популация.

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



Едновременно прилаган лекарствен продукт и режим на дозиране	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Промяна в AUC ^{&}	Клинична препоръка [#]
Тирпанавир 500 mg два пъти дневно/ Ритонавир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (от ден 14 до 21)	40 mg от ден 1, 10 mg от ден 20	↑ 9,4 пъти	Когато едновременното прилагане с аторвастатин е необходимо, не превишавайте 10 mg аторвастатин дневно. Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, постоянна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	↑ 8,7 пъти	
Лопинавир 400 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 5,9 пъти	Когато едновременното прилагане с аторвастатин е необходимо, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин надвишаващи 20 mg, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg веднъж дневно за 8 дни	↑ 4,4 пъти	
Саквинавир 400 mg два пъти дневно/ Ритонавир (300 mg два пъти дневно от дни 5-7, повишен до 400 mg два пъти дневно на ден 8), дни 5-18, 30 min след дозата на аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,9 пъти	Когато едновременното прилагане с аторвастатин е необходимо, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин надвишаващи 40 mg, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Дарунавир 300 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,3 пъти	
Итраконазол 200 mg дневно, 4 дни	40 mg еднократна доза	↑ 3,3 пъти	
Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 2,5 пъти	
Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 2,3 пъти	
Нелфинавир 1250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	↑ 1,7 пъти ^A	
Сок от грейпфрут, 240 mL веднъж дневно*	40 mg, еднократна доза	↑ 37%	Не се препоръчва едновременния прием на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин.
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg, еднократна доза	↑ 51%	След започването на терапията или след промяна на дозировката на дилтиазем, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.

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

- # вж. точки 4.4 и 4.5 за клиничната значимост.
- * Съдържа една или повече съставки, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A4. Приемът на една чаша 240 ml сок от грейпфрут също води до понижаване на AUC от 20,4% за активния ортохидрокси метаболит. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 l дневно за 5 дни) повишава AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активните съставки (аторвастатин и метаболити).
- ^ Сумарна аторвастатин еквивалентна активност. Повишението е означено като “↑”, понижението като “↓”

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

Аторвастатин и схема на дозиране	Едновременно приложен лекарствен продукт		
	Лекарствен продукт/Доза (mg)	Промяна в AUC ^{&}	Клинични препоръки
80 mg веднъж дневно за 10 дни	Дигоксин 0,25 mg веднъж дневно, 20 дни	↑ 15%	Пациенти приемащи дигоксин трябва да бъдат внимателно проследявани.
40 mg веднъж дневно за 22 дни	Перорални контрацептиви веднъж дневно, 2 месеца - норетиндрон 1 mg - етинилестрадиол 35 μg	↑ 28% 19%	Няма специални препоръки.
80 mg веднъж дневно за 15 дни	* Феназон, 600 mg еднократна доза	↑ 3%	Няма специални препоръки.

[&] Стойностите дадени като % промяна представят % разлика по отношение на самостоятелно приложен аторвастатин (т.е. 0% = няма промяна) * Едновременното прилагане на многократни дози аторвастатин и феназон показват малък или недовим ефект върху клирънса на феназон. Повишението е означено като “↑”, понижението като “↓”

Рискът от миопатия по време на лечение с HMG CoA редуктазни инхибитори е увеличен в случаите на едновременно приложение с циклоспорин, деривати на фибриновата киселина, макролидни антибиотици, включително еритромицин, азолови противогъбични, HIV протеазни инхибитори или ниацин, като в редки случаи завършва с рабдомиолиза с нарушение на бъбречната функция, в следствие на миоглобинурия. В случаите, когато е необходимо едновременното приложение на тези лекарства с аторвастатин, внимателно трябва да се прецени съотношението полза-риск от съпътстващото лечение. При пациенти, приемащи други продукти, които могат да увеличат плазмените концентрации на аторвастатин, се препоръчват по-ниски начални дози на аторвастатин. В случай, че съпътстващото лечение е с циклоспорин, кларитромицин и итраконазол, трябва да се използва по-ниска максимална доза аторвастатин (виж по-надолу и т.4.2). Тези пациенти трябва да бъдат под стриктно клинично наблюдение(виж т.4.4).

Инхибитори на цитохром P450 3A4

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4. Взаимодействие е възможно когато аторвастатин се приема с едновременно с инхибитори на цитохром P450 3A4 (т.е. циклоспорин, макролиди, включително еритромицин и кларитромицин, нефазодон, азолови противогъбични, вкл. итраконазол и HIV протеазни инхибитори). Едновременното приложение може да доведе до увеличени концентрации на аторвастатин в плазмата. Затова е необходимо повишено внимание при комбинираната употреба на аторвастатин с такива лекарствени продукти.

Инхибитори на транспортните протеини



Съпътстващото приложение на аторвастатин 10 mg и циклоспорин 5.2 mg/kg/ден е довело до увеличение от 7.7 пъти на експозицията на аторвастатин. В случаите, когато едновременната употреба на аторвастатин е наложителна, дозата на аторвастатин не трябва да надхвърля 10 mg.

Еритромицин и кларитромицин

Еритромицин и кларитромицин са известни инхибитори на цитохром P450 3A4. Съпътстващото приложение на аторвастатин 80 mg и еритромицин 500 mg 4 пъти дневно е довело до 33% нарастване на обща експозицията на аторвастатин. Съпътстващото приложение на аторвастатин 10 mg и кларитромицин 500 mg 2 пъти дневно е довело до увеличение от 3.4 пъти на експозицията на аторвастатин. В случаи, когато е необходимо едновременното приложение на кларитромицин и аторвастатин, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. Пациенти, при които са необходими дози над 40 mg трябва да бъдат клинично проследявани.

Итраконазол

Едновременното приложение на аторвастатин 20 до 40 mg и итраконазол 200 mg/ден води до увеличение на експозицията на аторвастатин от 1.5 до 2.3 пъти. В случаите, когато съпътстващото лечение с итраконазол и аторвастатин е наложително, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. Пациенти, при които са необходими дози над 40 mg трябва да бъдат клинично проследявани.

Протеазни инхибитори

Съпътстващото приложение на аторвастатин и протеазни инхибитори, известните инхибитори на цитохром P450 3A4, е свързано с увеличени концентрации на аторвастатин в плазмата.

Дилтиазем хидрохлорид

Едновременното приложение на аторвастатин 40 mg и дилтиазем 240 mg/ден е довело до 51% увеличение на експозицията на аторвастатин. Тези пациенти трябва да бъдат клинично проследявани след включването на дилтиазем или след промяна на дозата.

Езетимиб

Самостоятелното приложение на езетимиб се свързва с миопатия. Затова рискът за развитие на миопатия може да бъде повишен при едновременното прилагане на езетимиб и аторвастатин.

Сок от грейпфрут

Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 литра на ден в продължение на 5 дни) увеличават AUC на аторвастатин 2.5 пъти и AUC на активните (аторвастатин и метаболити) HMG CoA редуктазни инхибитори 1.3 пъти. Затова не се препоръчва едновременното приложение на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин.

Индуктори на цитохром P450 3A4

Едновременното приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A4 (т.е. ефавиренц, рифабутин, рифампицин, карбамзепин, фенитоин, фенобарбитал, жълт кантарион) могат да доведат до различно намаление на плазмената концентрация на аторвастатин. При едновременното приложение с рифампицин, това понижаване може да достигне до 80 %. Трябва да се проследява нивото на холестерол, за да се гарантира ефективност на лечението.

Верапамил

Не са провеждани проучвания върху взаимодействието между аторвастатин и верапамил. Известно е, че верапамил инхибира активността на цитохром P450 3A4 и едновременното приложение с аторвастатин може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин.

Друг вид съпътстваща терапия

Гемфиброзил/ деривати на фибриновата киселина

Самостоятелното приложение на фибрати в някои случаи може да доведе до миопатия. Рискът от аторвастатин – индуцирана миопатия може да се увеличи при едновременното приложение с фибрати (виж т.4.4)



Дигоксин

При едновременното многократно приложение на дигоксин и аторвастатин 10 mg, стабилните нива на плазмените концентрации на дигоксин остават непроменени. Независимо от това, обаче, концентрациите се увеличават средно с 20% след едновременното приложение на дигоксин с 80 mg аторвастатин дневно. Това взаимодействие може да се обясни с инхибиране на мембранныя транспортен протеин Р-гликопротеин. Пациентите приемащи дигоксин трябва да бъдат внимателно проследявани.

Перорални контрацептиви

Едновременното приложение на аторвастатин с перорални контрацептиви води до увеличение в плазмените концентрации на норетиндрон и етинил естрадиол. Тези увеличени концентрации трябва да се вземат под внимание при избора на дозата на контрацептивите.

Колестипол

Плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити са били по-ниски (приблизително с 25%), когато колестипол е прилаган едновременно с Тюлип. Ефектът спрямо липидните нива обаче е бил по-изразен, когато Тюлип и колестипол са прилагани едновременно, отколкото при самостоятелно приложение на двата лекарствени продукта.

Антиациди

Едновременно приложение на аторвастатин с перорални антиацидни разтвори, съдържащи магнезиеви и алуминиеви хидроксида, води до понижаване на плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити средно с 35%; концентрацията на LDL, обаче, остава непроменена.

Варфарин

Съпътстващото приложение на аторвастатин и варфарин води до слабо понижаване на протромбиновото време през първите дни на приема, което се възстановява в рамките на 15 дни лечение с аторвастатин. Независимо от това, обаче, пациентите приемащи варфарин трябва да бъдат стриктно наблюдавани при включване на аторвастатин към терапията.

Други

В клинични проучвания, при които аторвастатин е прилаган едновременно с антихипертензивни или хипогликемични средства, не са наблюдавани клинично значими взаимодействия.

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

Тюлип 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 хиперхолестеролемиа.

По тези причини Тюлип не трябва да се прилага при жени, които са бременни, опитват се да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с Тюлип 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 Тюлип 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

Тюлип 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 Тюлип.

Изчислените честоти на нежеланите лекарствени реакции са групирани съгласно следната конвенция: чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

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 теглото, 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: 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 и токсична епидермална некролиза.

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, тендинопатия, понякога усложнени с разкъсване.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки: гинекомастия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

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

Изследвания

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

Нечести: левкоцити в урината.

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

Повишени нива на серумната креатинфосфокиназа (СРК) 3 пъти над горната граница на нормата са установени при 2,5% от болните, лекувани с Тюлип, 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 с Тюлип пациенти (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация



Данните по клинична безопасност включват информация за 249 педиатрични пациенти, приемали аторвастатин, 7 от които са били на възраст под 6 години, 14 пациенти са били между 6 и 9 годишни и 228 са били между 10 и 17 годишна възраст.

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Коремна болка

Изследвания

Чести: Увеличени АЛАТ и креатин-фосфокиназа в серума

Въз основа на наличните данни, честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при деца се очаква да са същите както при възрастните. Засега има само ограничени данни по отношение на дългосрочната безопасност в педиатрична популация

При приложението на някои статини са съобщавани следните нежелани събития:

- Нарушена сексуална функция.
- Депресия.
- Отделни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочна терапия (вж. точка 4.4).
- Захарен диабет: Честотата зависи от наличието или липсата на рискови фактори (нива на кръвната захар на гладно ≥ 5.6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, минали данни хипертония).

4.9 Предозиране

Специфично лечение при предозиране на Тюлип 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 СРК. Поради високата степен на свързване на аторвастатин с плазмените протеини не се очаква хемодиализата да ускори значително клирънс на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, регулиращи липидите, обикновени HMG-CoA-редуктазни инхибитори, АТС код С10АА05

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 доза-зависимо 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 осем седмично 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, средното 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, двойно-сляпо, 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 ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) спрямо изходната стойност от 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28), а в групата на правастатин LDL-холестеролът се е понижил до средна стойност от 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) спрямо изходната стойност от 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 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 С-реактивния протеин в групата на аторвастатин в сравнение с намаление от 5,2% в групата на правастатин (p<0,0001).

Резултатите от проучването са получени при дозировка от 80 mg. Следователно, те не могат да се 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 (non-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 редуция на риска с 16% (p=0,048). Това е предимно вследствие на 26% редуция на рехоспитализацията за ангина пекторис с данни за исхемия на миокарда (p=0,018). Другите вторични крайни цели не достигат статистическа значимост сами по себе си (общо: плацебо: 22,2%, аторвастатин: 22,4%).

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

Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

Ефектът на аторвастатин върху фатална и нефатална исхемична болест на сърцето е оценен в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, Англо-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, двойно-сляпо, мултицентрово, плацебо контролирано проучване Проучване на аторвастатин при диабет (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)) при пациенти с тип 2 диабет, 40-75-годишни, без предходна анамнеза за сърдечно-съдово заболяване и с LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) и триглицериди $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Всички пациенти са имали поне 1 от следните рискови фактори: хипертония, настоящо пушене, ретинопатия, микроалбуминурия или макроалбуминурия.

Пациентите са лекувани с аторвастатин 10 mg дневно ($n=1,428$) или плацебо ($n=1,410$) при медиана на проследяване 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, САВГ, РТСА, реваскулизация, инсулт)	37%	83 спрямо 127	3,2%	0,0010
МИ (фатален и нефатален ОМИ, тих МИ)	42%	38 спрямо 64	1,9%	0,0070
Инсулти (фатални и нефатални)	48%	21 спрямо 39	1,3%	0,0163

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

Няма доказателство за разлика в ефекта от лечението според пола, възрастта или изходното ниво на LDL-холестерола на пациента. Благоприятна тенденция е наблюдавана по отношение 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 (ТИА) 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 от 6 до 17 години

Проведено е едно 8 седмично, отворено проучване при деца и подрастващи с генетично потвърдена хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходни нива на LDL-C \geq mmol/L, за оценка на фармакокинетиката, фармакодинамиката, безопасността и поносимостта на аторвастатин. Включени са общо 39 деца и подрастващи на възраст от 6 до 17 години. КоHORTA А включва 15 деца на възраст от 6 до 12 години и стадий по Танер 1. КоHORTA Б включва 24 деца на възраст от 10 до 17 години и стадий по Танер \geq .

Началната доза аторвастатин е била 5 mg на ден, като дъвчащи таблетки, в коHORTA А и 10 mg дневно като таблетка в коHORTA Б. Било е разрешено дозата аторвастатин да бъде удвоена, ако пациентът не е достигнал таргетното ниво на LDL-C <3.35 mmol/l през седмица 4 и в случай че поносимостта е била добра.

Средните стойности на LDL-C, TC, VLDL-C и Apo B са се понижали на седмица 2 при всички участници. При пациентите, чиято доза е била удвоена, е наблюдавано допълнително понижение на стойностите установено при първото измерване на втората седмица след увеличаване на дозата. Средният процент на пониженията на липидните параметри е сходен в двете коHORTи, независимо дали пациентите са останали на първоначалната си доза или са я удвоили. На 8-та седмица, усреднено процентът на изменение спрямо изходното ниво на LDL-C и общия холестерол е съответно приблизително 40 % и 30% в рамките на експозициите.



Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години

В едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, следвано от отворена фаза, 187 момчета и момичета в постменархе на възраст 10-17 години (средна възраст 14.1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (FH) или тежка хиперхолестеролемия, са били рандомизирани към аторвастатин (n=140) или плацебо (n=47) в продължение на 26 седмици, след което всички са приемали аторвастатин за още 26 седмици. Дозата аторвастатин (веднъж дневно) е 10 mg през първите 4 седмици и е била титрирана до 20 mg ако нивото на LDL-C е било >3.36 mmol/l. Аторвастатин значително е понижил плазменият нива на общия холестерол, LDL-C, триглицеридите и аполипопротеин В по време на 26 седмичната двойно-сляпа фаза. Достигнатата средната стойност на LDL-C е 3.38 mmol/l (граница: 1.81-6.26 mmol/l) в групата на аторвастатин спрямо 5.91 mmol/l (граница: 3.93-9.96 mmol/l) в групата на плацебо по време на 26 седмичната двойно-сляпа фаза.

Едно допълнително проучване на аторвастатин спрямо колестипол при пациенти с хиперхолестеролемия на възраст 10-18 години показва, че аторвастатин (N=25) води до значително поножение на LDL-C в седмица 26 (p<0.05) в сравнение с колестипол (N=31).

Проведено е проучване за палиативна употреба при пациенти с тежка хиперхолестеролемия (включително хомозиготна хиперхолестеролемия), включващо 46 педиатрични пациенти, лекувани с аторвастатин, титриран според отговора (някои участници са получили 80 mg аторвастатин на ден). Проучването продължило 3 години: LDL-холестеролът се е понижил с 36%.

Дългосрочната ефективност на лечението с аторвастатин по време на детството за намаляване на заболяемостта и смъртността в зряла възраст все още не е установена.

ЕМА освобождава от задължението да се подават резултатите от проучвания с аторвастатин при деца на възраст от 0 до под 6 години за лечение на хетерозиготна хиперхолестеролемия и при деца на възраст от 0 до под 18 години за лечение на хомозиготна хиперхолестеролемия, комбинирана (смесена) хиперхолестеролемия, първична хиперхолестеролемия и за превенция на сърдечно-съдови събития (виж т.4.2 за информацията за педиатрична 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 >98%.

Метаболизъм

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.

Екскреция

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

Специални популации

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.

Педиатрия: В едно отворено, 8-седмично проучване, педиатрични пациенти (на възраст 6-17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия стадий 1 по Танер (N=15) и стадий \geq по Танер (N=24) и начални нива на LDL-C \geq mmol/l са били лекувани съответно с 5 или 10 mg двъчашки таблетки аторвастатин или 10 или 20 mg филмирани таблетки аторвастатин веднъж дневно. Телесното тегло е била единствената значима коварианта във фармакокинетичния модел на популацията на аторвастатин. Видимият перорален клирънс на аторвастатин при педиатрични пациенти изглежда подобен на този при възрастни, когато се оценява алометрично към телесното тегло. Съществено понижение на LDL-C и общия холестерол е наблюдавано в рамките на въздействието на аторвастатин и о-хидрокси аторвастатин.

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.

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

Чернодробна недостатъчност: 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 батарея 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. Аторвастатин не е показал канцерогенност при плъхове. Максималната използвана доза е била 63 пъти по-висока от максималната доза при човек (80 mg/ден) на база mg/телесно тегло и между 8 и 16 пъти по-висока на база стойности на AUC₀₋₂₄ определени от общата инхибираща активност. По време на 2-годишно проучване при мишки, честотата на хепатоцелуларния аденом при мъжките и хепатоцелуларния карцином при женските се увеличават при прилагане на максималната доза, а максималната прилагана доза е 250 пъти по-висока от максималната доза за човек на база mg/телесно тегло. Системната експозиция е била 6-11 пъти по-висока на база стойности на AUC₀₋₂₄.

Аторвастатин не демонстрира мутагенен или канцерогенен потенциал при 4 *in vitro* изследвания със и без метаболитна активация и при 1 *in vivo* проучване. В проучвания при животни аторвастатин не показва въздействие върху фертилитета на мъжките и женските при дози съответно от 175 mg/kg/ден и 225 mg/kg/ден и не е бил тератогенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Тюлип 10 mg филмирани таблетки:

Ядро:

микрористална целулоза;
лактоза монохидрат;
кроскармелоза натрий;
хидроксипропилцелулоза;
полисорбат 80;
магнезиев оксид;
колоиден безводен силициев диоксид;
магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хидроксипропилметилцелулоза;
хидроксипропилцелулоза;
титанов диоксид (E 171);
макрогол 6000;
талк.

Тюлип 20 mg филмирани таблетки:

Ядро:

микрористална целулоза;
лактоза монохидрат;
кроскармелоза натрий;
хидроксипропилцелулоза;
полисорбат 80;
магнезиев оксид;
колоиден безводен силициев диоксид;
магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хидроксипропилметилцелулоза;
хидроксипропилцелулоза;



титанов диоксид (E 171);
макрогол 6000;
жълт железен оксид (E172);
талк.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Опаковка, съдържаща 30 филмирани таблетки аторвастатин 10 mg в блистери от алуминиево фолио (3 x 10).

Опаковка, съдържаща 30 филмирани таблетки аторвастатин 20 mg в блистери от алуминиево фолио (3 x 10).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални инструкции.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, Ljubljana, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тюлип 10 mg филмирани таблетки: 20060627

Тюлип 20 mg филмирани таблетки: 20060628

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

Тюлип 10 mg филмирани таблетки: 08.11.2006

Тюлип 20 mg филмирани таблетки: 08.11.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

03/2012

