

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аванор 20 mg филмирани таблетки  
Avanor 20 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

#### Помощни вещества:

Всяка филмирана таблетка 20 mg съдържа 121,68 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Аванор филмирани таблетки са бели до почти бели, с елипсовидна форма, двойно изпъкнали и гладки филмирани таблетки. Размерът на всяка таблетка е приблизително 12,5 mm x 6,6 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### Хиперхолестеролемия

Аторвастатин се прилага като допълнение към диетата за намаляване на повишения общ холестерол (общ-С), LDL-холестерол (LDL-С), аполипопротеин В и триглицеридите при възрастни, юноши и деца на възраст на и над 10 години с първична хиперхолестеролемия, включително фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготен вариант) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (отговаряща на тип IIa или тип IIb съгласно класификацията на Frederickson), ако резултатът от диета и други нефармакологични мерки е незадоволителен.

Освен това, аторвастатин е показан за понижаване на общия и LDL-холестерол при възрастни с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, като допълнение към друго липидопонижаващо лечение (напр. LDL-афереза) или ако няма възможност за такова лечение.

##### Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

Профилактика на сърдечно-съдови събития при пациенти, за които е известно, че са с висок риск от първи сърдечно-съдов инцидент (вж. точка 5.1), като допълнение за корекция на други рискови фактори.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Пациентът трябва да бъде на стандартна понижаваща холестерола диета преди да започне приема на аторвастатин и да продължи да спазва тази диета и по време на лечението с аторвастатин.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160641
Разрешение №	20777 / 1.1.01.2013
Одобрение №	



Дозата трябва да се определя индивидуално съобразно изходните стойности на LDL-холестерола, целта на лечението и отговора от страна на пациента.

Обичайната начална доза е 10 mg веднъж дневно. По-нататъшно адаптиране на дозата трябва да се извършва на интервали от 4 седмици или повече. Максималната доза е 80 mg веднъж дневно.

#### Първична хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия

При повечето пациенти дозата от 10 mg аторвастатин веднъж дневно е достатъчна. Отговор на лечението се наблюдава в рамките на 2 седмици, а максималният терапевтичен отговор обичайно се постига в рамките на 4 седмици от началото на лечението. Ефектът се поддържа по време на дългосрочно лечение.

#### Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Пациентите трябва да започнат с доза от 10 mg аторвастатин дневно. Дозите трябва да бъдат определяни за всеки пациент и да се коригират на 4-седмични интервали до 40 mg дневно. След това дозата може да се повиши максимум до 80 mg дневно или да се прилага 40 mg веднъж дневно в комбинация със секвестрант на жлъчни киселини.

#### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Има само ограничени данни (вж. точка 5.1).

Пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са получавали аторвастатин в дози от 10 mg до 80 mg дневно (вж. точка 5.1). Аторвастатин трябва да се използва като допълнение към друга терапия за понижаване на липидите в кръвта (напр. LDL-афереза) при тези пациенти или ако няма възможност за такова лечение.

#### Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

При клинично изпитване за първична профилактика е била използвана доза от 10 mg дневно. Може да са необходими по-високи дозировки, за да се достигне ниво на LDL-холестерол отговарящо на съвременните клинични ръководства.

#### Бъбречно увреждане

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

#### Чернодробно увреждане

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

#### Употреба в старческа възраст

Ефикасността и безопасността от употребата в препоръчаните дози при пациенти на възраст над 70 години са подобни на тези при общата популация.

#### Деца и юноши

##### *Хиперхолестеролемия*

Употребата при деца трябва да се извършва само под контрола на специалист с опит в лечението на хиперлипидемия при деца и пациентите трябва да се преглеждат редовно за оценка на прогреса на лечението.

За пациенти на възраст на и над 10 години, препоръчителната начална доза аторвастатин е 10 mg дневно с титриране до 20 mg дневно. Титрирането трябва да се провежда съобразно индивидуалния отговор и поносимост на детето. Информацията относно безопасността при деца лекувани с дози над 20 mg, което съответства на около 0,5 mg/kg е ограничена.



Опитът с деца на възраст между 6-10 години е ограничен (вж. точка 5.1). Аторвастатин не е показан за приложение при пациенти под 10-годишна възраст.

За тази популация са по-подходящи други лекарствени форми и концентрации.

Начин на приложение

Аторвастатин е за перорално приложение. Всяка дневна доза аторвастатин се прилага наведнъж и може да се даде по всяко време на деня със или без храна.

#### 4.3 Противопоказания

Аторвастатин е противопоказан при пациенти:

- със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества на този лекарствен продукт
- с активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо повишение на серумните трансаминази, когато повишението е повече от трикратно над горната референтна граница
- по време на бременност и кърмене и при жени с детороден потенциал, които не използват подходящи контрацептиви (вж. точка 4.6).

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

##### Ефекти върху черния дроб

Преди започване на лечението и периодично по време на лечението трябва да се провеждат изследвания на чернодробните функции. Изследванията трябва да се правят на пациенти, които проявяват признаци и симптоми за възможно чернодробно увреждане. Пациенти, при които се наблюдава повишение на стойностите на трансаминазите, трябва да се наблюдават до нормализиране на стойностите. В случай че повишението на трансаминазите е три пъти над горната референтна граница и персистира, се препоръчва понижаване на дозата или прекратяване на приема на аторвастатин (вж. точка 4.8).

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

##### Профилактика на Мозъчен Инсулт чрез Агресивно Понижаване на Нивата на Холестерола (ПМИАПНХ)

В един post-hoc анализ на видовете инсулт при пациенти без исхемична болест на сърцето (ИБС), които скоро са получили инсулт или преходно нарушение на мозъчното кръвоснабдяване (ПНМК), е била установена по-висока честота на хеморагичния инсулт при пациенти започнали лечение с аторвастатин 80 mg в сравнение с плацебо. Повишеният риск е бил специално наблюдаван при пациенти с предшестващ хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт при включване в изпитването. За пациентите с предшестващ хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт, балансът полза/риск за аторвастатин 80 mg не е ясен и потенциалния риск за хеморагичен инсулт трябва да бъде внимателно обмислен преди започване на терапия (вж. точка 5.1).

##### Влияние върху скелетната мускулатура

В редки случаи аторвастатин, подобно на други HMG-CoA редуктазни инхибитори може да повлияе скелетната мускулатура и да предизвика миалгия, миозит и миопатия, които може да прогресират до рабдомиолиза, потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се с повишени стойности на креатин киназата (СК) (>10 пъти ГРГ), миоглобинемия и миоглобинурия, водещи до бъбречна недостатъчност.

##### Преди започване на лечението



Аторвастатин трябва да се предписва внимателно на пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Нивата на креатин киназата (СК) трябва да се определят преди започване на лечението със статини в случаи на:

- Нарушена бъбречна функция
- Хипотиреоидизъм
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- Анамнеза за мускулна токсичност свързана с предишна употреба на статини или фибрати
- Анамнеза за чернодробно заболяване и/или прекомерна употреба на алкохол
- При пациенти в старческа възраст (над 70-годишна възраст). Необходимостта от подобно изследване трябва да се оценява във връзка с наличието на предиспозиция за рабдомиолиза.
- Ситуации, при които може да се наблюдава повишение на плазмените нива, като взаимодействия (вж. точка 4.5) и специални популации, включително генетични субпопулации (вж. точка 5.2).

В тези случаи трябва внимателно да се прецени риска от лечението спрямо възможните ползи. Препоръчва се внимателно клинично мониториране.

Лечение не трябва да се започва, ако стойността на СК е значително повишена (>5 ГРГ).

#### *Определяне на креатинкиназата (СК)*

Креатинкиназата (СК) не трябва да се изследва след физическо натоварване или наличие на друга възможна причина за нейното повишаване, тъй като това може да затрудни интерпретацията. Ако стойностите на СК са значително повишени (>5 ГРГ), изследването трябва да се повтори след 5 до 7 дни, за да се потвърдят резултатите.

#### *По време на лечението*

- На пациента трябва да бъде обяснено колко е важно незабавно да съобщава за мускулна болка, крампи или слабост, особено ако са придружени от отпадналост и повишена температура.
- Ако тези симптоми се появят по време на лечение с аторвастатин, трябва да се изследва нивото на СК. В случай на значително повишение (>5 ГРГ), лечението трябва да бъде прекратено.
- Ако симптомите от страна на мускулите са тежки или предизвикват ежедневен дискомфорт, трябва да се обсъди прекратяване на лечението, дори и ако стойностите на СК са  $\leq 5$  ГРГ.
- Ако симптомите изчезнат и СК се нормализира, може да се обмисли лечение с аторвастатин или други статини в минимална доза и непосредствено наблюдение.
- Лечението с аторвастатин трябва да бъде прекратено, ако се появи клинично значимо повишаване на стойностите на СК (>10 ГРГ) или рабдомиолиза, или при съмнение за рабдомиолиза.

#### Съпътстващо лечение с други лекарствени продукти

Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременна употреба на аторвастатин и други лекарствени продукти, които може да повишат плазмената концентрация на аторвастатин като мощни инхибитори на CYP 3A4 или транспортни протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делапирдин, стирипентол, кетоназол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и HIV-протеазни инхибитори, вкл. ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др). Рискът от миопатия освен това може да бъде повишен при едновременна употреба на гемфиброзил и други фибрати, еритромицин, ниацин и езетимиб. Ако е възможно, трябва да се има предвид алтернативна терапия (невзаимодействаща) вместо тези лекарствени продукти.

В случай че съвместното приложение на тези лекарствени продукти с аторвастатин е необходимо, трябва внимателно да се прецени съотношението полза – риск. Когато пациентите получават лекарствени продукти, които повишават плазмената концентрация на аторвастатин,



се препоръчва по-ниска максимална доза на аторвастатин. Освен това в случай на употреба на мощни СYP 3A4 инхибитори, трябва да се обсъди приложението на по-ниска начална доза аторвастатин и подходящо клинично наблюдение на тези пациенти (вж. точка 4.5).

Едновременната употреба на аторвастатин и фузидинова киселина не се препоръчва, поради което по време на лечение на фузидинова киселина може да се обсъди временно спиране на аторвастатин (вж. точка 4.5).

#### Интерстициална белодробна болест

При някои статини и особено при продължителна употреба, в изключителни случаи е било докладвано за интерстициална белодробна болест (вж. точка 4.8). Проявите може да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (отпадналост, загуба на тегло и повишена температура). При съмнение, че пациентът развива интерстициална белодробна болест, терапията със статини трябва да бъде преустановена.

#### Захарен диабет

Има доказателства, че статините като клас лекарствени продукти повишават кръвната захар и при някои пациенти с повишен риск от развитие на диабет в бъдеще могат да доведат до ниво на хипергликемията, което изисква лечение като при захарен диабет. Този риск обаче се надвишава по значение от понижаването на съдовия риск със статините и поради това не трябва да се разглежда като причина да спираме на лечението със статини. Пациентите с риск (кръвна захар на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, повишени нива на триглицеридите, хипертония) трябва да бъдат мониторирано клинично и биохимично, съобразно националните стандарти.

#### Употреба при деца

Безопасността по отношение на развитието в педиатричната популация не е била установена (вж. точка 4.8).

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

#### Ефект на едновременното приложение на лекарствени продукти върху аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на транспортни протеини, напр. транспортер на чернодробното захващане OATP1B1. Съпътстващото приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или транспортни протеини може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът може да се повиши и при съпътстващо приложение на аторвастатин с други лекарствени продукти, които имат потенциал да индуцират миопатия като производни на фибриновата киселина и езетимиб (вж. точка 4.4).

#### CYP3A4 инхибитори

Установено е че мощните инхибитори на CYP3A4 водят до подчертано повишение на концентрациите на аторвастатин (вж. таблица 1 и специфичната информация по-долу). Едновременното приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 (като циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и HIV протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.) трябва да бъде избягвано, ако е възможно. Ако едновременното приложение на тези лекарствени продукти с аторвастатин е неизбежно, трябва да се обсъди по-ниска начална и максимална доза на аторвастатин и подходящо клинично наблюдение за пациента (вж. таблица 1).

Умерените инхибитори на CYP3A4 (като еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) може да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вж. таблица 1). При комбинирано приложение на еритромицин със статини е бил наблюдаван повишен риск от развитие на миопатия. Проучвания за взаимодействие, оценяващи ефектите на амиодарон или верапамил върху аторвастатин не са били провеждани. Известно е, че двете вещества (амиодарон и



верапамил) инхибират активността на СYP3A4 и едновременното им прилагане с аторвастатин може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин. Затова когато аторвастатин се използва заедно с умерени инхибитори на СYP3A4 се препоръчва по-ниска максимална доза на аторвастатин и подходящо клинично наблюдение на пациентите. Подходящо клинично наблюдение се препоръчва и при започване или последващо адаптиране на дозата на инхибитора.

#### Индуктори на СYP3A4

Приложението на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A (напр. евафиренц, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до променливо намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради двойствения механизъм на взаимодействие на рифампин (индукция на цитохром P450 3A и инхибиране на хепатоцитния транспортер OATP1B1), едновременното приложение на аторвастатин с рифампин се препоръчва, като отложеното приложение на аторвастатин след рифампин се свързва със значително намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Ефектът на рифампин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите обаче е неизвестен и ако едновременното им приложение е неизбежно, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличието на клинична ефикасност.

#### Инхибитори на протеини преносители

Инхибиторите на транспортните протеини (като циклоспорин) може да повишат системната експозиция на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът на инхибирането на преносителите на чернодробно захващане върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестен. Ако едновременното приложение не може да бъде избегнато, се препоръчва намаляване на дозата и наблюдение за клинична ефикасност (вж. Таблица 1).

#### Гемфиброзил/производни на фибринова киселина

Самостоятелната употреба на фибрати в редки случаи се свързва с поява на мускулни събития, включително рабдомиолиза. Рискът от такива събития може да се повиши при едновременна употреба на производни на фибриновата киселина и аторвастатин. Ако едновременното приложение не може да бъде избегнато, за достигане на терапевтична ефикасност се препоръчва по-ниска доза аторвастатин и подходящо наблюдение на пациентите (вж. точка 4.4).

#### Езетимиб

Самостоятелната употреба на езетимиб е била свързана с поява на мускулни промени, включително рабдомиолиза. Рискът от такива събития може да се повиши при едновременно приложение на езетимиб с аторвастатин. За такива пациенти се препоръчва подходящо клинично наблюдение.

#### Колестипол

При едновременно приложение на колестипол с аторвастатин плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са били по-ниски (с приблизително 25%). Все пак липидните ефекти на едновременната употреба на двата продукта са били по-изразени, отколкото при самостоятелното приложение на който и да е от двата продукта.

#### Фузидова киселина

Не са били провеждани проучвания за взаимодействия между аторвастатин и фузидова киселина. Както и другите статини, от постмаркетинговия опит за едновременно приложение на аторвастатин и фузидова киселина са били докладвани мускулни събития, включително рабдомиолиза. Механизмът на това взаимодействие е неизвестен. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани и при необходимост да се предприеме временно спиране на аторвастатин.

#### Ефект на аторвастатин върху едновременно прилагани с него лекарствени продукти

#### Дигоксин



При многократно приложение на дигоксин едновременно с аторвастатин в доза 10 mg, плазмената концентрация на дигоксин в стационарно състояние леко се е повишила. Пациентите лекувани с дигоксин трябва да бъдат внимателно мониториранни.

#### Перорални контрацептиви

Едновременна употреба на аторвастатин и перорални контрацептиви, повишава концентрацията на норетиндрон и етинилестрадиол.

#### Варфарин

В едно клинично проучване при пациенти на хронично лечение с варфарин, едновременно приложение на аторвастатин 80 mg дневно с варфарин е причинило леко намаляване от около 1,7 секунди на протромбиновото време през първите 4 дни от приложението, което се е върнало до нормалните стойности в рамките на 15 дни от лечението с варфарин. Въпреки че са били докладвани само редки случаи на клинично значими антикоагулантни взаимодействия, протромбиновото време трябва да се определя преди започване на аторвастатин при пациенти, които приемат кумаринови антикоагуланти, както и достатъчно често в началото на терапията, за да се гарантира, че няма да се появят съществени промени в протромбиновото време. След като се документира стабилизиране на протромбиновото време, то може да се мониторира на обичайно препоръчаните интервали за пациенти на кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на аторвастатин се промени или употребата му бъде прекратена, трябва да се повтори същата процедура. Терапията с аторвастатин не е била съпътствана от кървене или промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

#### Педиатрична популация

Проучванията за лекарствени взаимодействия са били провеждани само при възрастни. Степента на взаимодействие в педиатричната популация е неизвестна. По-горе споменатите взаимодействия при възрастни и предупрежденията в точка 4.4 трябва да се имат предвид и за педиатричната популация.

Таблица 1: Ефект на съпътстващите лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин

Едновременно прилагани лекарствени продукти и режими на дозиране	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Промени в AUC*	Клинични препоръки
Типранавир 500 mg BID/ ритонавир 200 mg BID, 8 дни (14 до 21 дни)	40 mg на ден 1, 10 mg на ден 20	↑ 9,4-кратно	Ако се налага едновременно приложение с аторвастатин, дневната доза на аторвастатин не трябва да надвишава 10 mg. Препоръчва се клинично наблюдение на тези пациенти
Циклоспорин 5,2 mg/kg/дневно, постоянна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	↑ 8,7 кратно	
Лопинавир 400 mg BID/ Ритонавир 100 mg BID, 14 дни	20 mg веднож дневно за 4 дни	↑ 5,9 кратно	Ако е необходимо едновременно приложение с



Кларитромицин 500 mg BID, 9 дни	80 mg веднъж дневно за 8 дни	↑ 4,4-кратно	
Саквинавир 400 mg BID/ Ритонавир (300 mg BID от дни 5-7, повишена до 400 mg BID на ден 8), на 5-18 дни, 30 min след приложението на аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,9 кратно	Ако е необходимо едновременно приложение с аторвастатин се препоръчва по-ниска поддържаща доза на аторвастатин. При дози на аторвастатин по- високи от 40 mg е необходимо клинично наблюдение на пациентите.
Дарунавир 300 mg BID/ Ритонавир 100 mg BID, 9 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,3 кратно	
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 4 дни	40 mg SD	↑ 3,3 кратно	
Фозампренавир 700 mg BID/ Ритонавир 100 mg BID, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 2,5 кратно	
Фозампренавир 1400 mg BID, 14 дни	10 mg веднъж дневно 4 дни	↑ 2,3 кратно	
Нелфинавир 1250 mg BID, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	↑ 1,7 кратно***	Няма специфични препоръки.
Сок от грейпфрут, 240 ml веднъж дневно ****	40 mg еднократно	↑ 37%	Едновременната употреба на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин не се препоръчва.
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg, SD	↑ 51%	След началната доза или след адаптиране на дозата на дилтиазем е необходимо клинично наблюдение на пациентите.
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	10 mg, SD	↑ 33%***	При тези пациенти се препоръчва по-ниска максимална доза и клинично наблюдение.
Амлодипин 10 mg, единична доза	80 mg, SD	↑ 18%	Няма специфични препоръки.
Циметидин 300 mg QID, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	↓ по-малко от 1%***	Няма специфични препоръки.
Антиацидна суспензия от магнезиев и алуминиев хидроксид 30 mL QID, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	↓ 35%***	Няма специфични препоръки.
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно 14 дни	10 mg за 3 дни	↓ 41%	Няма специфични препоръки.
Рифампин 600 mg веднъж дневно 7 дни (едновременно приложение)	40 mg SD	↑ 30%	Ако съпътстващото приложение е неизбежно, едновременното





Рифампин 600 mg веднъж дневно 5 дни (отделни дози)	40 mg SD	↓ 80%	
Гемфиброзил 600 mg BID, 7 дни	40mg SD	↑ 35%	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично наблюдение.
Фенофибрат 160 mg OD, 7 дни	40mg SD	↑ 3%	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично наблюдение.

\* Данните дадени като x-кратна промяна представляват просто съотношение между едновременното приложение и аторвастатин самостоятелно (т.е. 1-кратно = няма промяна). Данните дадени като % промяна предсавляват % разлика по отношение на аторвастатин самостоятелно (т.е., 0% = няма промяна).

\*\* Виж точки 4.4 и 4.5 за клинично значение.

\*\*\* Тотална активност еквивалентна на аторвастатин

\*\*\*\* Съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP3A4 и може да повишат плазмените концентрации на лекарствени продукти метаболизирани от CYP3A4. Прием на 240 ml сок от грейпфрут също води до понижаване на AUC с 20,4% за активния ортохидрокси-метаборит. Големи количества сок от грейпфрут (повече от 1,2 l дневно в продължение на 5 дни) повишават AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активните (аторвастатин и метаболити).

Повишението е показано като "↑", понижението като "↓"

OD = веднъж дневно; SD = единична доза; BID = два пъти дневно; QID = четири пъти дневно



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

Аторвастатин и режими на дозиране	Съпътстваща терапия		
	Лекарствен продукт/доза (mg)	Промяна в AUC*	Клинични препоръки
80 mg OD за 10 дни	Дигоксин 0,25 mg OD, 20 дни	↑ 15%	Пациенти, които приемат дигоксин трябва да бъдат адекватно мониториращи
40 mg OD за 22 дни	Перорални контрацептиви OD, 2 месеца - норетиндрон 1 mg - етинил естрадиол 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Няма специфични препоръки.
80 mg OD за 15 дни	** Феназон, 600 mg SD	↑ 3%	Няма специфични препоръки.

\* Данните дадени като % промяна представляват % разлика по отношение на монотерапия с аторвастатин (т.е., 0% = няма промяна)

\*\*Едновременното приложение на многократни дози аторвастатин и феназон е показало малък или никакъв ефект върху клирънса на феназон.

Повишението е показано като "↑", понижението като "↓"

OD = веднъж дневно; SD = единична доза

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват подходящи мерки за предпазване от бременност по време на лечението (вж. точка 4.3).

##### Бременност

Аторвастатин е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Безопасността на аторвастатин при бременни жени не е била установена (вж. точка 4.3). При бременни жени не са били провеждани контролирани клинични проучвания с аторвастатин. В редки случаи след интраутеринна експозиция на HMG-CoA редуктазни инхибитори са били наблюдавани вродени аномалии. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Лечението на майката с аторвастатин може да понижи феталните нива на мевалонат, който е прекурсор в биосинтезата на холестерол. Атеросклерозата е хроничен процес и прекратяване на приема на липидопонижаващите лекарствени продукти по време на бременност обикновено има слабо влияние върху дългосрочния риск при първична хиперхолестеролемия.

По тези причини аторвастатин не трябва да се прилага при жени, които са бременни, опитват да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с аторвастатин трябва да бъде прекратено по време на бременност или докато се потвърди, че жената не е бременна (вж. точка 4.3).

##### Кърмене

Не е известно дали аторвастатин и неговите метаболити се екскретират в кърмата. При дългове плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са сходни с тези в млякото (вж. точка 5.3). Поради вероятността за сериозни нежелани реакции, жените които са на лечение с аторвастатин не трябва да кърмят бебетата си (вж. точка 4.3). Аторвастатин е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).



## **Фертилитет**

В проучванията при животни аторвастатин не е имал ефект върху женския или мъжки фертилитет (вж. точка 5.3).

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

Аторвастатин няма значимо влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

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

Следващата таблица представя профила на нежеланите реакции за аторвастатин въз основа на резултатите от клинични изпитвания и обширния постмаркетингов опит.

Честотата на нежеланите реакции е определена съобразно следната конвенция: чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

### 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 теллото, анорексия

### Психиатрични нарушения

Нечести: кошмари, безсъние

### Нарушения на нервната система

Чести: главоболие,

Нечести: замаяност, парестезия, хипоестезия, дисгезия, 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: фаринго-ларингеална болка, епистаксис

### Стомашно-чревни нарушения



Чести: констипация, флатуленция, диспепсия, гадене, диария  
Нечести: повръщане, болка в горната или долна коремна половина, оригване, панкреатит

#### Хепатобилиарни нарушения

Нечести: хепатит  
Редки: холестаза  
Много редки: чернодробна недостатъчност

#### Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Нечести: уртикария, кожен обрив, пруритус, алоpecia  
Редки: ангионевротичен едем, булезен дерматит, включително еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза

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

Чести: миалгия, артралгия, болки в крайниците, мускулни спазми, оток на ставите, болка в гърба  
Нечести: болка във врата, мускулна слабост  
Редки: миопатия, миозит, рабдомиолиза, тендинопатия, понякога усложнена с руптура

#### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки: гинекомастия

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

Нечести: неразположение, астения, болка в гърдите, периферен оток, отпадналост, пирексия

#### Изследвания

Чести: промяна в чернодробните функционални тестове, повишение на креатин киназата в кръвта  
Нечести: наличие на левкоцити в урината

Както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори при пациенти лекувани с аторвастатин е било съобщавано за повишаване на серумните трансминази. Тези промени обикновено са били леки и преходни и не се е налагало прекъсване на лечението. Повишение на стойностите на серумните трансминази с клинично значение (повече от три пъти над горната референтна граница) е било наблюдавано при 0,8% от пациентите, получаващи аторвастатин. Тези повишения не са били дозозависими и са се нормализирали при всички пациенти.

При 2,5% от пациентите получавали аторвастатин, подобно на другите HMG-CoA редуктазни инхибитори е било наблюдавано повишаване на нивата на серумната креатин киназа (СК) повече от три пъти над горната референтна граница. Стойности надвишаващи повече от 10 пъти горната граница на нормата са били наблюдавани при 0,4% от пациентите с аторвастатин (вж. точка 4.4).

С някои статини са били докладвани следните нежелани реакции:

- Сексуални нарушения
- Депресия
- В изключителни случаи интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4).
- Захарен диабет: честотата зависи от наличието или отсъствието на рисков фактори (кръвна захар на гладно  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, повишени нива на триглицеридите, анамнеза за хипертония)

#### Педиатрична популация



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

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие

Стомашно-чревни нарушения

Чести: болка в корема

Изследвания

Чести: повишение на аланин аминотрансферазата, повишение на креатин киназата в кръвта

Като се имат предвид наличните данни се очаква честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при деца да са същите както при възрастни. Опитът по отношение на дългосрочната безопасност за педиатричната популация засега е ограничен.

#### 4.9 Предозиране

Специфично лечение при предозиране с аторвастатин няма. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и да се прилагат поддържащи грижи, ако се налага. Трябва да се мониторира чернодробните функции и стойностите на серумната СК. Поради свързване в голяма степен с плазмените протеини, хемодиализата не е от значение за увеличаване на клирънса на аторвастатин.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Липидомодифициращи лекарства, инхибитори на HMG-CoA редуктаза,  
АТС код: C10A A05

Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скорост-лимитиращ ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А в мевалонат, който е прекурсор на стеролите включително на холестерола. Триглицеридите и холестерола в черния дроб се инкорпорират във VLDL (липопротеини с много ниска плътност) и се освобождават в плазмата за транспортирането им до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се формират от VLDL и се катаболизират главно посредством LDL-рецептор с висок афинитет (LDL-рецептор)

Аторвастатин понижава плазмения холестерол и серумните концентрации на липопротеините чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и последващата биосинтеза на холестерол в черния дроб и повишаване броя на чернодробните LDL-рецептори по клетъчната повърхност, което води до повишаване на захващането и катаболизма на LDL.

Аторвастатин намалява синтеза и броя на LDL частиците. Аторвастатин води до силно и трайно повишаване на активността на LDL-рецепторите, свързано с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL-частици. Значително намалява холестерола в LDL при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, популация, която обикновено не се повлиява от липидопонижаваща терапия.



Установено е, че аторвастатин намалява общия холестерол (30%- 46%), LDL холестерола (41% - 61%), аполипопротеин В (34% - 50%) и триглицеридите (14% - 33%), но води до различно по степен повишаване на холестерола в HDL и аполипопротеин А1 в дозоопределящи клинични изпитвания. Тези резултати са валидни за пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, нефамилни форми на хиперхолестеролемиа и смесена хиперлипидемиа, включително пациенти с неинсулино-зависим захарен диабет.

Било е потвърдено, че понижаването на общия холестерол, LDL-холестерол и аполипопротеин В, намалява риска от сърдечно-съдови събития и в резултат смъртността, поради сърдечно-съдови причини.

#### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа

В едно многоцентрово 8-седмично открито клинично проучване с милосърдна употреба и възможност за удължаване с различна продължителност са били включени 335 пациенти; 89 от тях са били с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа. Средното понижаване на LDL-С при тях е било приблизително 20%. Аторвастатин е бил прилаган в дози до 80 mg/дневно.

#### Атеросклероза

В клиничното проучване за обратно развитие на атеросклерозата чрез активно липидно понижаване (REVERSAL – *Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study*) 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 бил оценен чрез вътресъдово ултразвуково изследване (IVUS) по време на ангиография при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС). В това рандомизирано, двойно сляпо, многоцентрово, контролирано клинично проучване IVUS е било направено в началото на проучването и на 18-<sup>а</sup> месец при 502 пациенти. В групата на аторвастатин (n=253) не е била установена прогресия на атеросклерозата.

Средният процент на промяна в общия обем на атеросклеротичната плака от началото на проучването (първична крайна точка на проучването) е бил -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 били 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 бил 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 3,98 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<0,001). Аторвастатин освен това 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). Имало е и 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 били получени при дозировка от 80 mg. Следователно те не могат да се екстраполират върху по-ниските дозировки.

Профилите на безопасност и поносимост в двете терапевтични групи са били сравнени



Ефектът от интензивното липидно понижаване върху основните сърдечно-съдови крайни точки не е бил проучван в това проучване. Затова клиничното значение на тези резултати по отношение на първичната и вторична профилактика на сърдечно-съдови събития е неизвестно.

#### Остър коронарен синдром

В проучването MIRACL е бил оценен аторвастатин 80 mg при 3 086 пациенти (аторвастатин n=1 538, плацебо n=1 548) с остър коронарен синдром (non-Q миокарден инфаркт или нестабилна ангина пекторис). Лечението е било започнато по време на острата фаза след хоспитализация и е продължило за период от 16 седмици. Лечението с аторвастатин 80 mg дневно е удължило времето до появата на комбинираната първична крайна точка, определена като смърт, независимо от причината, нефатален миокарден инфаркт, сърдечен арест подлежащ на ресусцитация или ангина пекторис с данни за исхемия на миокарда, налагаща хоспитализация, показвайки намаление на риска с 16% (p=0,048). Това е било определено като следствие на 26% намаление на рехоспитализацията за ангина пекторис с данни за исхемия на миокарда (p=0,018). Другите вторични крайни точки не са достигнали статистическа значимост сами по себе си (общо: плацебо: 22,2%; аторвастатин: 22,4%).

Профилът на безопасност на аторвастатин в проучването MIRACL е бил в съответствие с описания в точка 4.8.

#### Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

Ефектът на аторвастатин върху фатална и нефатална исхемична болест на сърцето е бил оценен в едно рандомизирано двойно сляпо плацебо контролирано клинично изпитване ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). Пациентите са били с хипертония, на възраст между 40 и 79 години, без предшестващ инфаркт на миокарда или лечение за стенокардия, и с нива на общия холестерол  $\leq 6,5$  mmol/L (251 mg/dL). Всички пациенти са имали поне 3 предварително диагностицирани сърдечно-съдови рискови фактора: мъжки пол, възраст над 55 години, тютюнопушене, захарен диабет, анамнеза за ИБС при роднини по права линия, TC: HDL-C  $> 6$ , периферно съдово заболяване, хипертрофия на лява камера, предшестващ мозъчно-съдов инцидент, специфични промени в ЕКГ, протеинурия/албуминурия. Не всички включени пациенти са били оценени като високо рискови за поява на първо сърдечно-съдово събитие.

Пациентите са получавали антихипертензивна терапия (амлодипин или атенолол – базов режим) и аторвастатин 10 mg дневно (n = 5 168) или плацебо (n = 5,137).

Ефектите по отношение намаляването на абсолютния и релативния риск са били както следва:

Събитие	Понижение на релативния риск (%)	Брой събития (аторвастатин или плацебо)	Намаляване на абсолютния риск <sup>1</sup> (%)	P стойност
Фатална ИБС + нефатален ИМ	36%	100 спрямо 154	1,1%	0,0005
Общ брой на сърдечно-съдовите заболявания и процедурите по реваскуларизация	20%	389 спрямо 483	1,9%	0,0008
Общи коронарни събития	29%	178 спрямо 247	1,4%	0,0006

Въз основа на разликата в общата честота на инцидентите, наблюдавани при средно проследяване от 3,3 години  
ИМ = Инфаркт на миокарда



Общата смъртност и смъртност поради сърдечно-съдови причини не са били значително редуцирани (185 спрямо 212 събития,  $p = 0,17$  и 74 спрямо 82 събития,  $p = 0,51$ ). При анализа на подгрупите по пол (81% мъже, 19% жени), при мъжете е бил наблюдаван благоприятен ефект на аторвастатин, но поради вероятно малкия брой в подгрупата на жените това не би могло да бъде установено за женския пол. Общата и сърдечно-съдовата смъртност са били цифрово по-високи при жените (38 спрямо 30 и 17 спрямо 12), но това не е било статистически значимо. Имало е значително терапевтично взаимодействие с антихипертензивната основна терапия. Първичната крайна точка (фатална ИБС + нефатален МИ) е била 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 бил оценен и в рандомизирано, двойно сляпо, мултицентрово, плацебо контролирано изпитване Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) при пациенти с диабет тип 2, 40-75 годишни, без предшестваща 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 един от следните рискови фактори: хипертония, настоящо тютюнопушене, ретинопатия, микроалбуминурия или макроалбуминурия.

Пациентите са били лекувани с аторвастатин 10 mg дневно ( $n = 1\,428$ ) или плацебо ( $n = 1\,410$ ) при средно проследяване от 3,9 години.

Ефекта по отношение на редуцирането на абсолютния и относителния риск от аторвастатин са били както следва:

Събитие	Редуциране на относителния риск (%)	Брой събития (аторвастатин спрямо плацебо)	Редуциране на абсолютния риск <sup>1</sup> (%)	P стойност
Остри сърдечно-съдови събития (фатален и нефатален ОИМ, тих ИМ, остра смърт от ССЗ, нестабилна стенокардия, КАБГ, РТКА, реваскуларизация, инсулт)	37%	83 спрямо 127	3,2%	0,0010
ИМ (фатален и нефатален ОМИ, тих ИМ)	42%	38 спрямо 64	1,9%	0,0070
Инсулт (фатален и нефатален)	48%	21 спрямо 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup> Въз основа на разликата в общата честота на инцидентите наблюдавани при средно проследяване от 3,9 години.

ОИМ = остър инфаркт на миокарда; КАБГ = коронарно-артериален байпас графт; ССЗ = сърдечно-съдово заболяване; ИМ = инфаркт на миокарда; РТКА = перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика.

Не са получени доказателства за разлика в ефекта от лечението според пола, възрастта или първоначалното ниво на LDL-C на пациента. Благоприятна тенденция е била наблюдавана при смъртността (82 смъртни случая при плацебо групата спрямо 61 в групата на аторвастатин,  $p = 0,0592$ ).

#### Рецидивиращ инсулт

В изпитването Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) е бил оценен ефекта на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо върху инсулта при 4 731 пациенти с





инсулт или преходна исхемична атака (TIA), в рамките на предходните 6 месеца и без анамнеза за ИБС. Пациентите са били 60% мъже на възраст 21-92 години (средна възраст 63 години) и изходно ниво на LDL-холестерол средно 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. Средната продължителност на проследяване е била 4,9 години.

Аторвастатин 80 mg е намалил риска от поява на събитие, отговарящо на критериите за първична 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 била 9,1% (216/2 365) при аторвастатин спрямо 8,9% (211/2 366) при плацебо.

В *post-hoc* анализ, аторвастатин 80 mg е намалил честотата на исхемичен инсулт (218/2 365, 9,2% спрямо 274/2 366, 11,6%, p = 0,02) 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 бил повишен при пациентите, които са били с предшестващ хеморагичен инсулт при включване в изпитването (7/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57) и рискът от исхемичен инсулт е бил сходен и 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 бил повишен при пациенти, които са били с предшестващ лакунарен инфаркт при включване в изпитването (20/708 при аторвастатин спрямо 4/701 за плацебо HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), но риска от исхемичен инсулт също е бил понижен при тези пациенти (79/708 за аторвастатин спрямо 102/701 за плацебо; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Възможно е крайния риск от инсулт да е повишен при пациенти с предшестващ лакунарен инфаркт, които получават аторвастатин 80 mg дневно.

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

### Педиатрична популация

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

Проведено е 8-седмично отворено проучване за оценка на фармакокинетиката, фармакодинамиката, безопасността и поносимостта на аторвастатин при деца и юноши с генетично доказана хетерозиготна форма на фамилна хиперхолестеролемия и изходни стойности на LDL-C  $\geq 4$  mmol/l. Проучването е обхванало 39 деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. Кохорта А е включвала 15 деца на възраст 6-12 години в първи стадий по Tanner. Кохорта Б е включвала 24 деца на възраст 10-17 години в стадий по Tanner  $\geq 2$ .

Началната доза аторвастатин в Кохорта А е била 5 mg дневно таблетка за дъвчене и 10 mg таблетки дневно в Кохорта Б. Дозата на аторвастатин е била удвоена, ако на 4-та седмица при пациент не е било достигнато прицелното ниво за LDL-C от  $< 3,35$  mmol/l или ако аторвастатин е бил понесен добре.

Средните стойности за LDL-C, TC, VLDL-C и Apo-B са се понижали на седмица 2 при всички включени пациенти. За тези, чиито дози са били удвоени в началото на седмица 2 след първата оценка след повишаване на дозата, е било установено допълнително понижение.



Средният процент на понижаване на стойностите на липидните показатели е бил сходен за двете кохорти без значение дали пациентите са били оставени на тяхната първоначална дозировка или тя е била удвоена. На 8-ма седмица средно процентът на промяна на изходните стойности на LDL-C и TC е бил приблизително съответно 40% и 30% над обсега на въздействие.

*Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия при педиатрични пациенти на възраст 10-17 години*

В едно двойно сляпо, плацебо контролирано клинично 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 (FH) или тежка хиперхолестеролемия са били рандомизирани на аторвастатин (n=140) или плацебо (n=47) за 26 седмици, след което всички са получавали аторвастатин в продължение на 26 седмици. Дозировката на аторвастатин (веднъж дневно) е била 10 mg за първите 4 седмици и с последващо повишаване до 20 mg, в случай че нивата на LDL-C са били >3,36 mmol/l. Аторвастатин значително е намалил плазмените нива на общия холестерол, LDL-C, триглицеридите и аполипопротеин В през първите 26 седмици на двойно-сляпата фаза. Средната достигната стойност на LDL-C е била 3,38 mmol/l (в диапазон 1,81-6,26 mmol/l) в групата на аторвастатин в сравнение с 5,91 mmol/l (диапазон 3,93-9,96 mmol/l) в групата на плацебо през 26-седмичната двойно-сляпа фаза.

Допълнително педиатрично проучване на аторвастатин спрямо колестипол при пациенти с хиперхолестеролемия на възраст 10-18 години е установило, че аторвастатин (n=25) е довел до значително намаление на LDL-C на 26-та седмица (p<0,05), в сравнение с колестипол (n=31).

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

Дългосрочната ефикасност на терапията с аторвастатин в детска възраст за намаляване на заболяемостта и смъртността в зряла възраст не е била 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 и комбинирана (смесена) хиперхолестеролемия, първична хиперхолестеролемия и профилактика на сърдечно-съдови събития (вж. точка 4.2 за информация за педиатрична употреба).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение: максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) се достига в рамките на 1-2 часа. Степента на абсорбция нараства правопрпорционално на дозата на аторвастатин. Бионаличността на аторвастатин след орално приемане на филмирана таблетка е 95 - 99% в сравнение с бионаличността на аторвастатин перорален разтвор. Абсолютната бионаличност е около 12%, а системната наличност на активен инхибитор на HMG-CoA редуктазата е около 30%. Ниската системна наличност е дължи на пресистемния клирънс от стомашно-чревната лигавица и/или ефекта на първо преминаване през 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 P4503A4 до орто- и парахидроксилирани деривати и различни бета-оксидационни продукти. Тези съставки допълнително се метаболизират посредством глюкуронизация. *In vitro* инхибирането на HMG-CoA редуктазата от орто- и парахидроксилирани метаболити е еквивалентно на това с аторвастатин. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата се дължи на активните метаболити.

#### Екскреция

Аторвастатин се екскретира главно чрез жлъчката след чернодробен и/или екстрачернодробен метаболизъм. Аторвастатин обаче изглежда не подлежи на значителен ентерохепатален кръговрат. Средният плазмен елиминационен полуживот на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Благодарение на активните метаболити, времето на полуживот на инхибиторната активност по отношение на HMG-Co-A редуктазата е приблизително 20-30 часа.

#### Специални групи пациенти

- Пациенти в старческа възраст: Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите метаболити са по-високи при здрави пациенти в старческа възраст, отколкото при младите, но липидопонижаващите ефекти при двете възрастови групи са сходни.
- Деца: В едно отворено 8-седмично проучване, педиатрични пациенти (на възраст 6-17 години), стадий 1 по Tanner (n=15) и стадий по Tanner  $\geq 2$  (n=24) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа и изходни стойности на LDL-C  $\geq 4$  mmol/l са били лекувани с 5 или 10 mg таблетки за дъвчене или съответно с 10 или 20 mg филмирани таблетки аторвастатин веднъж дневно. Единствената значителна промяна във фармакокинетичния модел на популацията лекувана с аторвастатин е била телесната маса. Видимият перорален клирънс на аторвастатин при педиатрични пациенти е бил подобен на този при възрастни след алометрично измерване на телесното тегло. В диапазона на експозиция на аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин е било наблюдавано съответно намаление на LDL-C и TC.
- Пол: Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити са различни при жени (максималната плазмена концентрация е около 20% по-висока, а AUC е около 10 % по-ниска) и мъже. Тези разлики не са били с клинично значение, като не са довели до клинично значимо различие в липидопонижаващия ефект при мъже и жени.
- Бъбречна недостатъчност: Бъбречните заболявания нямат ефект върху плазмените концентрации или липидопонижаващите ефекти на аторвастатин и неговите активни метаболити.
- Чернодробна недостатъчност: Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити значително са повишени ( $C_{max}$  приблизително 16-кратно, а AUC 11-кратно) при пациенти с хронична алкохолна болест на черния дроб (Childs-Pugh B).
- SLCO1B1 полиморфизъм: чернодробното захващане на всички HMG-CoA редуктазни инхибитори включително аторвастатин се извършва чрез OATP1B1 транспортери. При пациенти с SLCO1B1 полиморфизъм съществува риск от повишена експозиция на аторвастатин, който може да доведе до повишен риск за рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизмът на гена, кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 с.521CC) се свързва с 2,4-кратно по-висока експозиция на аторвастатин (AUC), спрямо пациенти без този генотип (с.521TT). Освен това, при такива пациенти е възможно генетично нарушение на чернодробното захващане на аторвастатин. Възможните последици за ефикасността са неизвестни.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

В набор от 4 *in vitro* теста и 1 *in vivo* анализ аторвастатин е показал отрицателни резултати за мутагенен и кластогенен потенциал. Аторвастатин не е бил канцерогенен за плъхове, но високи



доза приложени на мишки (водещи до 6-11кратно по-висока AUC0-24h, достигната при хора в най-високата препоръчана доза) са показали хепатоцелуларни аденоми при мъжките и хепатоцелуларни карциноми при женските.

Експерименталните проучвания при животни са дали доказателства, че HMG-CoA редуктазните инхибитори може да променят ембрионалното и фетално развитие. При плъхове, зайци и кучета аторвастатин не е показал ефекти по отношение на фертилитета и не е бил тератогенен, макар че при плъхове и зайци са били наблюдавани ефекти на фетална токсичност при токсични за майката дози.

При излагане на майките на високи дози аторвастатин, развитието на поколението плъхове е било забавено, а постнаталната преживяемост е била по-ниска. При плъхове са били получени доказателства за плацентарен трансфер. Плазмените концентрации са били сходни с тези в млякото. Не е известно дали аторвастатин или неговите метаболити се екскретират в кърмата при хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### *Ядро на таблетката*

Микрокристална целулоза  
Натриев карбонат, безводен  
Малтоза  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат

#### *Филмово покритие*

Хипромелоза (E464)  
Хидроксипропилцелулоза  
Триетилов цитрат (E1505)  
Полисорбат 80  
Титанов диоксид (E171)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

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

Да се съхранява под 30°C.

### **6.5 Данни за опаковката**

Алуминий-алуминиеви блистери

Аванор таблетки се предлага в опаковки по 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 или 200 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.



Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал от него трябва да се унищожи в съответствие с местните законови изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
ул. Н.В. Гогол 15, ет. 1  
1124 София  
България

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

20100641

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

07.10.2010

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Октомври 2012

