

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20250013/17/15/16
Разрешение №	69930-3
BG/MA/MP -	24-09-2025
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аванор 10 mg филмирани таблетки
Avanor 10 mg film-coated tablets

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

Аванор 40 mg филмирани таблетки
Avanor 40 mg film-coated tablets

Аванор 80 mg филмирани таблетки
Avanor 80 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Аванор 10 mg филмирани таблетки

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

Аванор 20 mg филмирани таблетки

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

Аванор 40 mg филмирани таблетки

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

Аванор 80 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg аторвастатин (atorvastatin) като аторвастатин калций.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Аванор 10 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, с елипсовидна форма, двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „10“ от едната страна и гладки от другата страна. Размер: приблизително 8 mm x 4 mm.

Аванор 20 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, с елипсовидна форма, двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „20“ от едната страна и с делителна черта от другата страна. Размер: приблизително 10 mm x 6 mm.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Аванор 40 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, с елипсовидна форма, двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „40“ от едната страна и с делителна черта от другата страна. Размер: приблизително 13 mm x 7 mm.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.



Аванор 80 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, с елипсовидна форма, двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „80“ от едната страна и с делителна черта от другата страна. Размер: приблизително 16 mm x 9 mm.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

Аванор се прилага като допълнение към диетата за намаляване на повишения общ холестерол (общ-С), LDL-холестерол (LDL-C), аполипопротеин В и триглицеридите при възрастни, юноши и деца на възраст на 10 и повече години с първична хиперхолестеролемия, включително фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготен вариант) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (отговаряща на тип Па или тип Пb съгласно класификацията на Frederickson), когато повлияването от диета и други нефармакологични мерки е незадоволително.

Аванор е показан също и 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 възрастни 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 Аванор и да продължи да спазва тази диета и по време на лечението с Аванор.

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

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

Първична хиперхолестеролемия и комбинирана (смесена) хиперлипидемия

При повечето пациенти дозата от 10 mg аторвастатин веднъж дневно е достатъчна. Терапевтичен отговор се наблюдава в рамките на 2 седмици, като максималният терапевтичен отговор обикновено се постига в рамките на 4 седмици от началото на лечението. Ефектът се поддържа при продължително лечение.

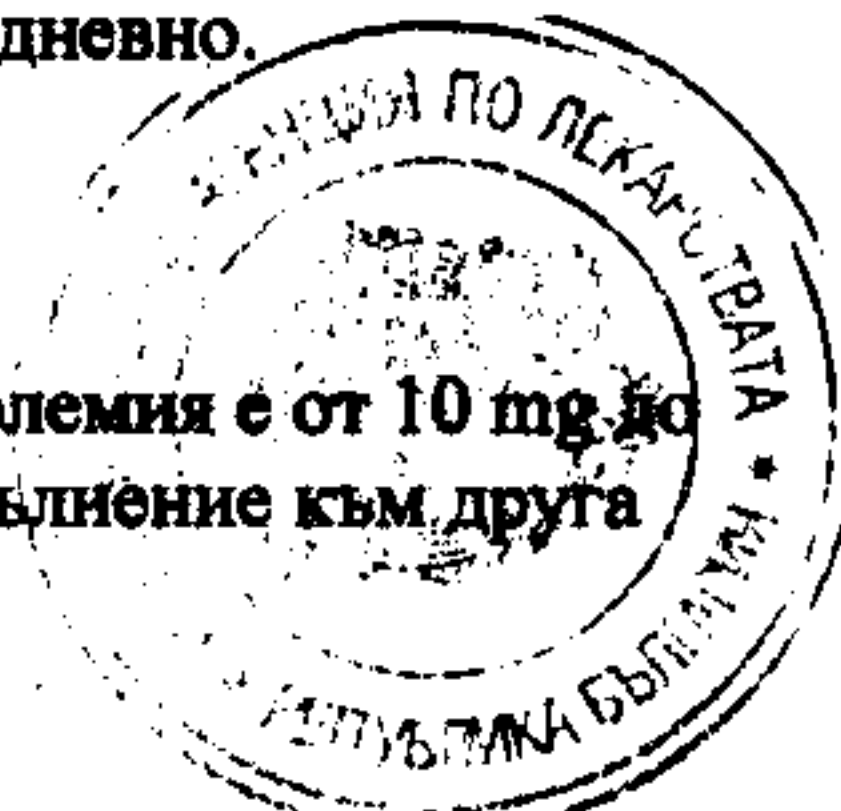
Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Пациентите трябва да започнат с доза от 10 mg Аванор дневно. Дозите трябва да се определят индивидуално за всеки пациент и да се коригират на всеки 4-седмици до 40 mg дневно. След това или дозата може да се повиши до максимум от 80 mg дневно или секвестрант на жлъчни киселини може да се използва в комбинация с 40 mg аторвастатин веднъж дневно.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Има само ограничени данни (вж. точка 5.1).

Дозата аторвастатин при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е 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 клинични изпитвания за първична профилактика е използвана доза от 10 mg дневно. Може да са необходими по-високи дозировки, за да се достигнат нива на (LDL-) холестерол отговарящи на съвременните клинични ръководства.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

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

Не се препоръчва употребата на аторвастатин при пациенти приемащи летермовир едновременно с циклоспорин (вж. точки 4.4 и 4.5).

Старческа възраст

Ефикасността и безопасността от употребата в препоръчителните дози при пациенти на възраст над 70 години са сходни на тези, наблюдавани в общата популация.

Педиатрична популация

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 с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст на 10 и повече години, препоръчителната начална доза аторвастатин е 10 mg дневно (вж. точка 5.1). Дозата може да бъде повишена до 80 mg дневно, в зависимост от повлияването и поносимостта. Дозата трябва да се индивидуализира в зависимост от препоръчителната цел на терапията. Адаптирането трябва да се извършва на интервали от 4 седмици или повече. Титрирането на дозата до 80 mg дневно е подкрепено с данни от проучвания при възрастни и от ограничени клинични данни от проучвания при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (вж. точки 4.8 и 5.1).

Данните за безопасност и ефикасност при деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст от 6 до 10 години са ограничени и са предоставени от открити проучвания. Аторвастатин не е показан за лечението на пациенти под 10-годишна възраст. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки относно дозирането не могат да се направят.

За тази популация може да са по-подходящи други лекарствени форми/концентрации.

Начин на приложение

Аванор е предназначен 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

Аванор е противопоказан при пациенти:

- със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- с активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо повишение на серумните трансаминази, надвишаващо трикратно горната граница на нормата
- по време на бременност, кърмене и при жени с детероден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6)
- лекувани с антивирусната комбинация за лечение на хепатит С глекапревир/пибрентасвир

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане

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 граница на нормата (ГГН) и персистира, се препоръчва понижаване на дозата или прекратяване на приема на Аванор (вж. точка 4.8).

Аванор трябва да се използва с повишено внимание 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 *post-hoc* анализ на подвидовите инсулт при пациенти без исхемична болест на сърцето (ИБС), които наскоро са получили инсулт или преходно нарушение на мозъчното кръвообращение (ПНМК) е установена по-висока честота на хеморагичен инсулт при пациенти започнали лечение с 80 mg аторвастатин 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 засегне скелетната мускулатура и да предизвика миалгия, миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдомиолиза - потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със значително повишени стойности на креатин киназата (creatine kinase, CK) (>10 пъти ГГН), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат да доведат до бъбречна недостатъчност.

По време на лечение с някои статини или след това е имало много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ). Клинично ИМНМ се характеризира с персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които персистират въпреки прекратяването на лечението със статини, положително анти-HMG-CoA редуктазно антитяло и подобрение с имunosупресивни средства.

Миастения гравис, очна миастения

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на този лекарствен продукт трябва да спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.



Преди започване на лечението

Аторвастатин трябва да се предписва с повишено внимание на пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Нивата на СК трябва да се определят преди започване на лечението със статини в следните ситуации:

- бързено увреждане
- хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- предишна анамнеза за мускулна токсичност свързана с употреба на статини или фибрати
- предишна 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 други предиспозиращи фактори 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 и се препоръчва клинично мониториране.

Лечение не трябва да се започва, ако изходните стойности на СК са значително повишени (>5 ГГН).

Определяне на креатинкиназата

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

По време на лечението

- Пациентите трябва да бъдат помолени незабавно да съобщават за мускулна болка, крампи или слабост, особено ако са придружени от отпадналост и повишена температура.
- Ако такива симптоми се наблюдават, докато пациентът провежда лечение с аторвастатин, трябва да се изследват нивата на СК. В случай на значително повишение (>5 ГГН), лечението трябва да бъде прекратено.
- Ако симптомите от страна на мускулите са тежки или предизвикват ежедневен дискомфорт, трябва да се обмисли прекратяване на лечението, дори и ако стойностите на СК са ≤ 5 ГГН.
- Ако симптомите отзвучат и СК се нормализира, може да се обмисли възобновяване на лечението с аторвастатин или да се започне лечение с друг статин в минимална доза и при стриктно наблюдение.
- Лечението с аторвастатин трябва да бъде прекратено, ако се появят клинично значимо повишаване на стойностите на СК (>10 ГГН) или рабдомиолиза, или при съмнение за рабдомиолиза.

Съпътстващо лечение с други лекарствени продукти

Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременна употреба на аторвастатин и определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като мощни инхибитори на CYP3A4 или транспортни протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делапирдин, стирепентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, летермовир и HIV-протеазни инхибитори, вкл. ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и др.). Рискът от миопатия освен това може да бъде повишен при едновременна употреба на гемфиброзил и други фибрати, антивирусни средства за лечението на хепатит С (HCV) (напр. боцепревир, телапревир, елбасвир/гразопревир, ледипасвир/софосбувир), еритромицин, ниацин или езетимиб. Ако е възможно, трябва да се обмисли алтернативна терапия (невзаимодействаща) вместо тези лекарствени продукти.



В случай че едновременно приложение на тези лекарствени продукти с аторвастатин е необходимо, трябва внимателно да се оцени съотношението полза – риск. Когато пациентите приемат лекарствени продукти, които повишават плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва по-ниска максимална доза на аторвастатин. Освен това, в случай на употреба на мощни СYP3A4 инхибитори, трябва да се обмисли приложението на по-ниска начална доза аторвастатин и на тези пациенти се препоръчва подходящо клинично наблюдение (вж. точка 4.5).

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

Аторвастатин не трябва да се употребява едновременно с фузидова киселина в лекарствени форми за системно приложение или в рамките на 7 дни след прекратяване на лечението с фузидова киселина. При пациенти, за които се счита, че системното приложение на фузидова киселина е от съществено значение, лечението със статини трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидова киселина. Има са съобщения за рабдомиолиза (включително и някои смъртни случаи) при пациенти, получаващи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентът трябва да бъде посъветван незабавно да потърси медицинска помощ, ако получи симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност.

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

В извънредни случаи, когато е необходимо продължително системно приемане на фузидова киселина, напр. за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на Аванор и фузидова киселина трябва да се обмисля за всеки отделен случай и под стриктно медицинско наблюдение.

Интерстициална белодробна болест

При някои статини, особено при продължителна употреба, в изключителни случаи е докладвана интерстициална белодробна болест (вж. точка 4.8). Проявите могат 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 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 превъзхожда от ползата от понижаването на съдовия риск със статините и поради това не трябва да се разглежда като причина за спиране на лечението със статини. Пациентите с риск (кръвна захар на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, индекс на телесната маса (ИТМ) >30 kg/m², повишени нива на триглицеридите, хипертония) трябва да бъдат мониторирани клинично и биохимично, съобразно националните стандарти.

Педиатрична популация

В 3-годишно проучване, основано на оценка на цялостното съзряване и развитие, оценка по скалата на Танер и измерване на височината и теглото не са наблюдавани клинично значими ефекти върху развитието и половото съзряване (вж. точка 4.8).



Помошни вещества

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

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 чернодробните транспортери и на полипептидите, транспортиращи органични аниони 1B1 (Organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Установено е също така, че аторвастатин е субстрат на ефлуксните транспортери P-гликопротеин (P-gp) и на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast cancer resistance protein, BCRP), които могат да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин (вж. точка 5.2). Съпътстващото приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или на транспортните 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).

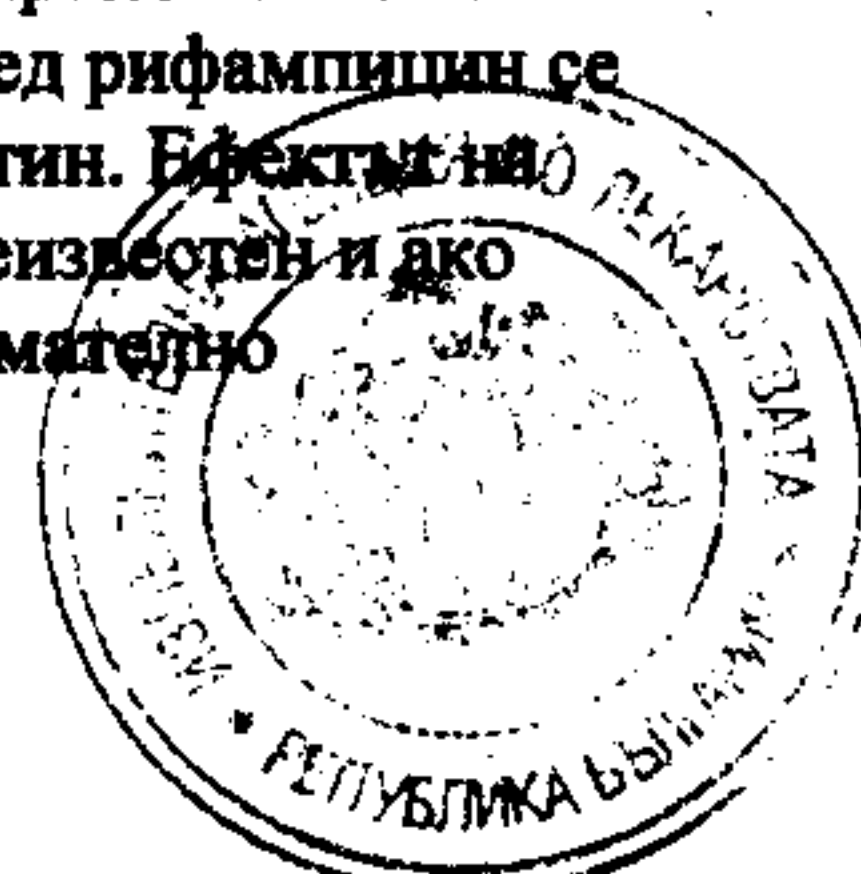
CYP3A4 инхибитори

Установено е че мощните инхибитори на CYP3A4 водят до значително повишение на концентрациите на аторвастатин (вж. Таблица 1 и специфичната информация по-долу). Едновременното приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 (като циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, далавирдин, стирипентол, кетоназол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, някои антивирусни средства, използвани за лечението на хепатит С (напр. елбасвир/гразопревир) 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 се препоръчва 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 наблюдаван повишен риск от развитие на миопатия. Проучвания за взаимодействие, оценяващи ефектите на амиодарон или верапамил върху аторвастатин не са провеждани. Известно е, че и амиодарон и верапамил инхибират активността на CYP3A4 и едновременното им приложение с аторвастатин може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин. Затова, когато аторвастатин се използва заедно с умерени инхибитори на CYP3A4, следва да се обмисли по-ниска максимална доза на аторвастатин и подходящо клинично наблюдение на пациентите. Подходящо клинично наблюдение се препоръчва и при започване на лечението или последващо адаптиране на дозата на инхибитора.

Индуктори на CYP3A4

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



Инхибитори на транспортерите

Инхибиторите на транспортните протеини може да повишат системната експозиция на аторвастатин. И циклоспорин и летермовир са инхибитори на транспортерите, участващи в разпределението на аторвастатин, т.е. OATP1B1/1B3, P-gp, и BCRP което води до повишена системна експозиция на аторвастатин. (вж. Таблица 1). Ефектът от инхибирането на транспортерите на чернодробния ъптейк върху експозицията на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестен. Ако едновременно приложение не може да бъде избегнато, се препоръчва понижаване на дозата и наблюдение за клинична ефикасност (вж. Таблица 1).

Не се препоръчва употребата на аторвастатин при пациенти приемащи летермовир едновременно с циклоспорин (вж. точка 4.4).

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 едновременно 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 се свързва с поява на мускулни промени, включително рабдомиолиза. Рискът от тези 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 по-ниски (съотношение на концентрацията аторвастатин: 0,74). Все пак липидните ефекти на едновременната употреба на двата продукта са по-изразени, отколкото при самостоятелното приложение на който и да е от двата продукта.

Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши от едновременната употреба на фузидова киселина за системно приложение и статини. Механизмът на това взаимодействие (било то фармакодинамично или фармакокинетично, или и двете) е все още неизвестен. Налични са съобщения за рабдомиолиза (включително и някои смъртни случаи) при пациенти, получаващи тази комбинация.

Ако се налага лечение с фузидова киселина за системно приложение, лечението с аторвастатин трябва да се прекрати докато се провежда лечение с фузидова киселина (вж. точка 4.4).

Колхицин

Въпреки че проучвания за взаимодействие между аторвастатин и колхицин не са провеждани, при едновременното приложение на аторвастатин с колхицин, са съобщавани случаи на миопатия и е необходимо повишено внимание при предписването на аторвастатин с колхицин.

Датптомицин

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



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 повишава. Пациентите лекувани с дигоксин трябва да бъдат внимателно мониторирани.

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 препоръчваните 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 съпътствана от кървене или промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

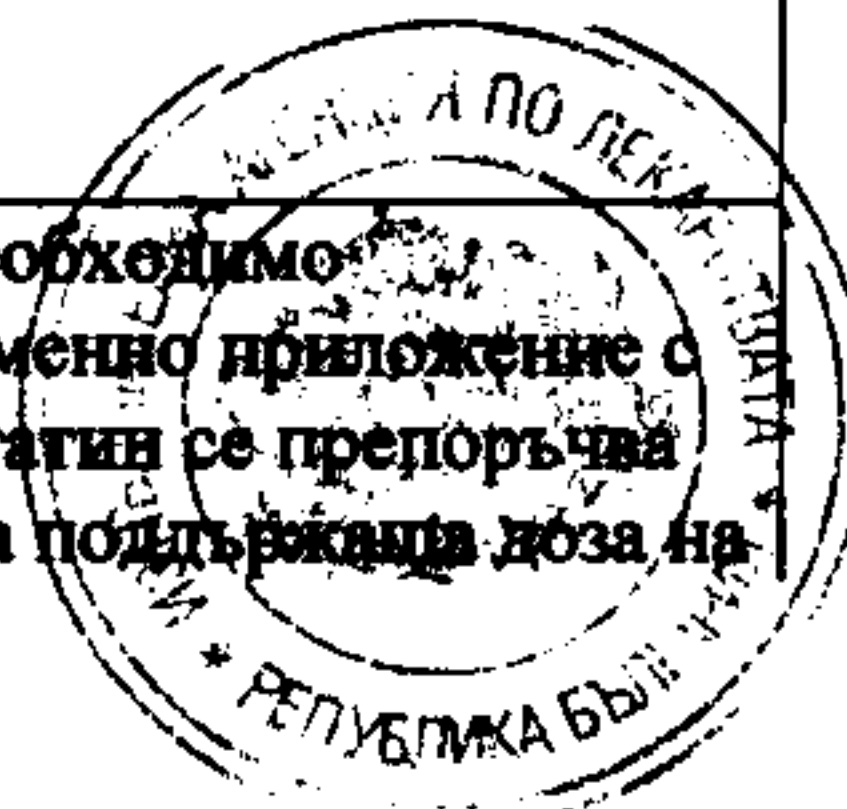
Педиатрична популация

Проучванията за лекарствени взаимодействия са 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.

Лекарствени взаимодействия

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

Едновременно прилаган лекарствен продукт и схема на приложение	Аторвастатин		Клинична препоръка [#]
	Доза (mg)	Съотношение на AUC ^a	
Глекапревир 400 mg веднъж дневно/ Пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно за 7 дни	8,3	Едновременното прилагане с продукти, съдържащи глекапревир или пибрентасвир е противопоказано (вж. точка 4.3).
Типранавир 500 mg два пъти дневно/ Ритонавир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (дни 14 до 21)	40 mg на ден 1, 10 mg на ден 20	9,4	Ако се налага едновременно приложение с аторвастатин, дневната доза на аторвастатин не трябва да надвишава 10 mg. Препоръчва се клинично наблюдение на тези пациенти.
Телапревир 750 mg на всеки 8ч, 10 дни	20 mg, еднократна доза	7,9	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, постоянна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	8,7	
Лопинавир 400 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	5,9	Ако е необходимо, едновременно приложение с аторвастатин се препоръчва по-ниска поддържаща доза на



Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg веднъж дневно за 8 дни	4,5	аторвастатин. При дози на аторвастатин по-високи от 20 mg е необходимо клинично наблюдение на тези пациенти.
Саквинавир 400 mg два пъти дневно / Ритонавир (300 mg два пъти дневно от дни 5-7, повишени до 400 mg два пъти дневно на ден 8), дни 4-18, 30 min след приложение на аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	3,9	Ако е необходимо едновременно приложение с аторвастатин се препоръчва по-ниска поддържаща доза на аторвастатин. При дози на аторвастатин по-високи от 40 mg се препоръчва клинично наблюдение на тези пациенти.
Дарунавир 300 mg два пъти дневно Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	3,4	
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 4 дни	40 mg еднократна доза	3,3	
Фозампревир 700 mg два пъти дневно / Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,5	
Фозампревир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,3	
Елбасвир 50 mg веднъж дневно/ Гразопревир 200 mg веднъж дневно, 13 дни	10 mg еднократна доза	1,95	При едновременно приложение с продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир, дневната доза на аторвастатин не трябва да превишава 20 mg
Летермовир 480 mg веднъж дневно, 10 дни	20 mg еднократна доза	3,29	При едновременно приложение с продукти, съдържащи летермовир, дневната доза на аторвастатин не трябва да превишава 20 mg.
Нелфинавир 1250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	1,74	Няма специфични препоръки.
Сок от грейпфрут, 240 ml веднъж дневно*	40 mg, еднократна доза	1,37	Едновременната употреба на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин не се препоръчва.
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg, еднократна доза	1,51	След началната доза или след адаптиране на дозата на дилтиазем е необходимо клинично наблюдение на тези пациенти.
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	10 mg, еднократна доза	1,33	При тези пациенти се препоръчва по-ниска максимална доза и клинично наблюдение.
Амлодипин 10 mg, еднократна доза	80 mg, еднократна доза	1,18	Няма специфични препоръки.
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 2 седмици	1,00	Няма специфични препоръки.



Колестипол 10 g два пъти дневно, 24 седмици	40 mg веднъж дневно за 8 седмици	0,74**	Няма специфични препоръки.
Антиацидна суспензия от магнезиев и алуминиев хидроксид, 30 ml четири пъти дневно, 17 дни	10 mg веднъж дневно за 15 дни	0,66	Няма специфични препоръки.
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	0,59	Няма специфични препоръки.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно, 7 дни (едновременно приложение)	40 mg еднократна доза	1,12	Ако съпътстващото приложение е неизбежно, при едновременното приложение на аторвастатин и рифампицин се препоръчва клинично наблюдение.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно, 5 дни (отделни дози)	40 mg еднократна доза	0,20	
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	1,35	При тези пациенти се препоръчва по-ниска начална доза и клинично наблюдение.
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	1,03	При тези пациенти се препоръчва по-ниска начална доза и клинично наблюдение.
Боцепревир 800 mg три пъти дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	2,3	При тези пациенти се препоръчва по-ниска начална доза и клинично наблюдение. При едновременното приложение с боцепревир дневната доза на аторвастатин не трябва да превишава 20 mg.

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

* Виж точки 4.4 и 4.5 за клинично значение.

* Съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP3A4 и може да повишат плазмените концентрации на лекарствени продукти метаболитизирани от CYP3A4. Прием на 240 ml сок от грейпфрут също води до понижаване на AUC с 20,4% за активния ортохидрокси-метаболит. 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) инхибитори на HMG-CoA редуктазата 1,3 пъти.

** Съотношение на базата на единична проба, взета 8-16 часа след приложение.

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

Аторвастатин и схеми на приложение	Съпътстващ лекарствен продукт		
	Лекарствен продукт/доза (mg)	Съотношение на AUC*	Клинични препоръки
80 mg веднъж дневно за 10 дни	Дигоксин 0,25 mg веднъж дневно, 20 дни	1,15	Пациенти, които приемат дигоксин трябва да бъдат мониторирани по подходящ начин.
40 mg веднъж дневно за 22 дни	Перорален контрацептив веднъж дневно, 2 месеца		Няма специфични препоръки.
	- норетиндрон 1 mg - етинил естрадиол 35 µg	1,28 1,19	
80 mg веднъж дневно за 15 дни	* Феназон, 600 mg еднократна доза	1,03	Няма специфични препоръки.
10 mg, еднократна доза	Типранавир 500 mg два пъти дневно/ Ритонавир 200 mg два пъти дневно, 7 дни	1,08	Няма специфични препоръки.

10 mg, веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	0,73	Няма специфични препоръки.
10 mg веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	0,99	Няма специфични препоръки.

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

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

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

Аванор е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Безопасността при употребата на аторвастатин при бременни жени не е установена. При бременни жени не са провеждани контролирани клинични проучвания с аторвастатин. В редки случаи след интраутеринна експозиция на HMG-CoA редуктазни инхибитори са получавани съобщения за вродени аномалии. 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 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 Аванор не трябва да се прилага при жени, които са бременни, опитват се 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 плъхове 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

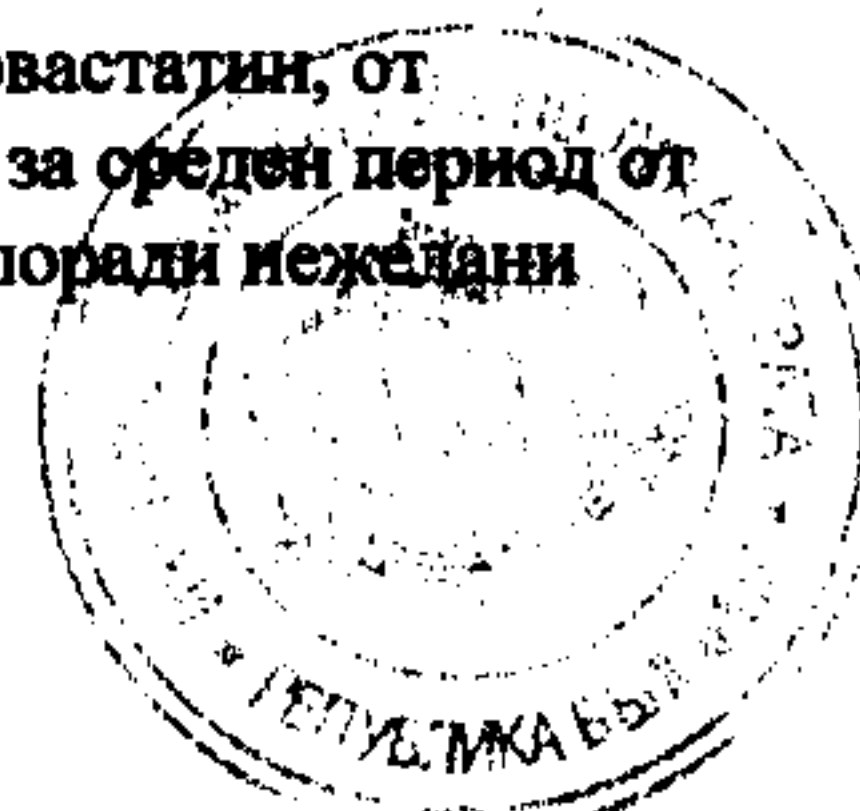
В проучванията върху животни аторвастатин не е имал ефект върху женския или мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Аванор повлиява пренебрежимо 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.



Следващият списък 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 ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации

Чести: назофарингит

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Чести: алергични реакции

Много редки: анафилаксия

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: хипергликемия

Нечести: хипогликемия, повишаване на телното, анорексия

Психични нарушения

Нечести: кошмари, безсъние

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие,

Нечести: замаяност, парестезия, хипоестезия, дисгеузия, амнезия

Редки: периферна невропатия

С неизвестна

честота: миастения гравис

Нарушения на очите

Нечести: замъглено зрение

Редки: зрителни нарушения

С неизвестна

честота: очна миастения

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: тинитус

Много редки: загуба на слуха

Съдови нарушения

Редки: васкулит

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

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, мускулна руптура, тендинопатия, понякога усложнена с руптура
Много редки: лупус-подобен синдром
С неизвестна честота: имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4)

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки: гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

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

Изследвания

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

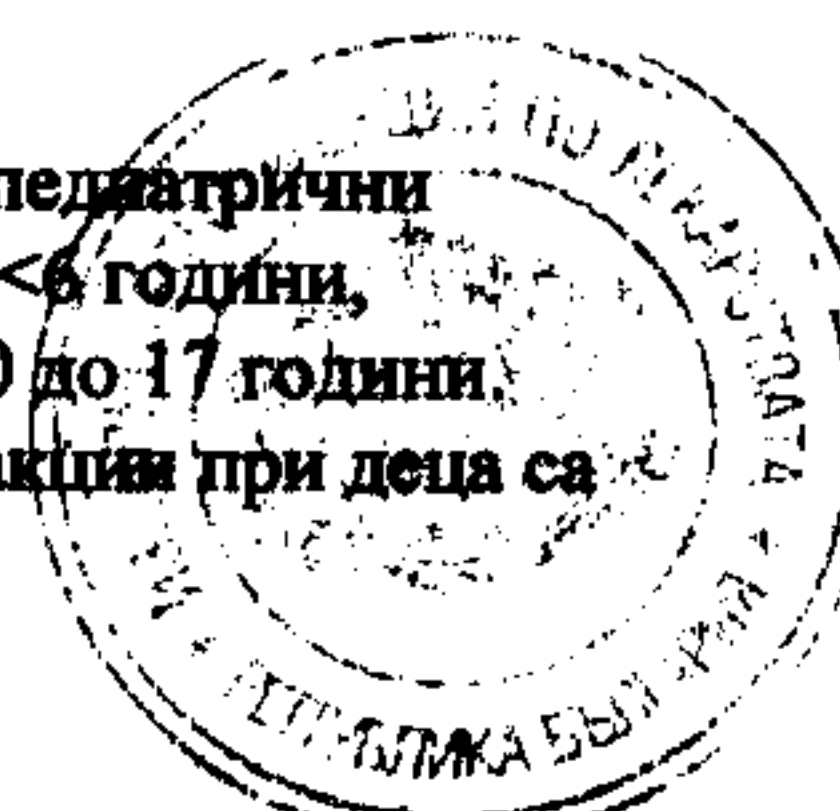
Както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори при пациенти лекувани с аторвастатин е било съобщавано за повишаване на серумните трансаминази. Тези промени обикновено са били леки и преходни и не се е налагало прекъсване на лечението. Повишение на стойностите на серумните трансаминази с клинично значение ($>3 \times \text{ГГН}$) 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 СК повече от три пъти над горната граница на нормата. Стойности надвишаващи повече от 10 пъти горната граница на нормата са били наблюдавани при 0,4% от пациентите с аторвастатин (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Педиатричните пациенти на възраст от 10 до 17 години, лекувани с аторвастатин, имат профил на безопасност на нежеланите лекарствени реакции, сходен с този на пациентите, лекувани с плацебо. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани в двете групи, независимо от причинно-следствената връзка са инфекциите. В 3-годишно проучване, основано на оценка на цялостното съзряване и развитие, оценка по скалата на Танер и измерване на височината и теглото не са наблюдавани клинично значими ефекти върху развитието и половото съзряване. Профилът на безопасност и поносимост при педиатрични пациенти е подобен на известния профил на безопасност на аторвастатин при възрастни пациенти.

База данни за клинична безопасност включва данни за безопасността при 520 педиатрични пациенти, които са приемали аторвастатин, от които 7 пациенти са на възраст <6 години, 121 пациенти са на възраст от 6 до 9 години и 392 пациенти са на възраст от 10 до 17 години. Въз основа на наличните данни честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при деца са сходни с тези при възрастните.



При приложението на някои статини са съобщавани следните нежелани събития:

- 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 рискови фактори (кръвна захар на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², повишени нива на триглицеридите, анамнеза за хипертония)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

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 мерки, ако е необходимо. Трябва да се провеждат чернодробни функционални изследвания и да се мониторира стойностите на серумната СК. Поради свързване на аторвастатин в голяма степен с плазмените протеини, не се очаква хемодиализата да повиши значимо клирънса на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, понижаващи серумните липиди, инхибитори на HMG-CoA редуктазата, АТС код: C10AA05

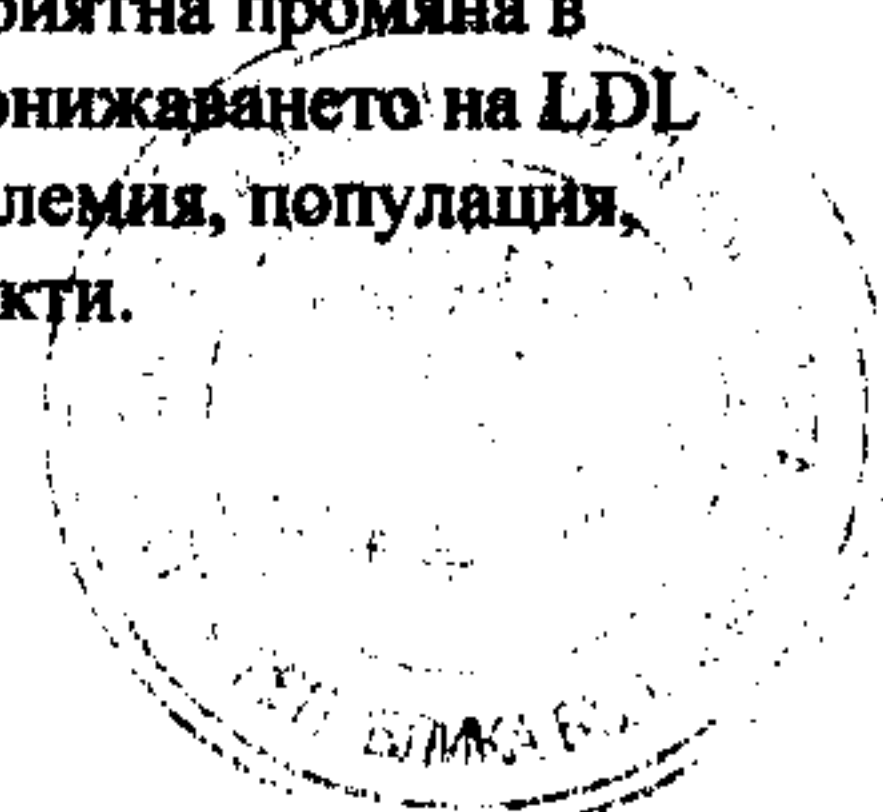
Механизъм на действие

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 в липопротеини с много ниска плътност (very low-density lipoproteins, VLDL) и се освобождават в плазмата за транспортирането им до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (low-density lipoproteins, LDL) се формират от VLDL и се катаболизират главно посредством рецептор с висок афинитет към LDL (LDL-рецептор).

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

Фармакодинамични ефекти

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. Аторвастатин е ефективен в понижаването на LDL холестерола (LDL-C) при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, популация, която обикновено не се повлиява от липидопонижаващи лекарствени продукти.



Клинична ефикасност и безопасност

Установено е, че аторвастатин намалява общия холестерол (30%-46%), LDL-C (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 хиперхолестеролемия, нефамилни форми на хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулино-зависим захарен диабет.

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

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В едно многоцентрово 8-седмично открито клинично проучване със състрадателна употреба и възможност за удължаване с различна продължителност са включени 335 пациенти; 89 от тях са с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Средното понижение на LDL-C при тях е приблизително 20%. Аторвастатин е прилаган в дози до 80 mg/дневно.

Атеросклероза

В клиничното проучване за обратно развитие на атеросклерозата чрез активно 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 бил оценен чрез вътресъдово ултразвуково изследване (BCУЗИ) по време на ангиография при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС). В това рандомизирано, двойно сляпо, многоцентрово, контролирано клинично проучване BCУЗИ е извършено в началото на проучването и на 18-ия месец при 502 пациенти. В групата на аторвастатин (n=253) не е била установена прогресия на атеросклерозата.

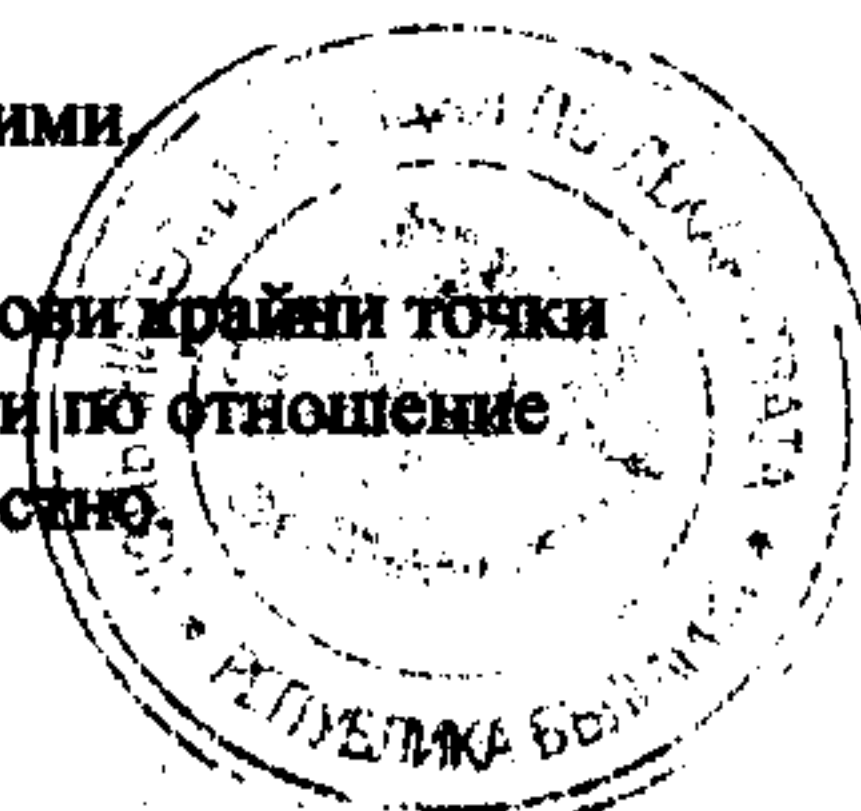
Средният процент на промяна в общия обем на атеросклеротичната плака от началото на проучването (първична крайна точка на проучването) е -0,4% (p=0,98) в групата на аторвастатин и +2,7% (p=0,001) в групата на правастатин (n=249). При сравнение с правастатин ефектите на аторвастатин са статистически значими (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-Ст се понижава до средна стойност от 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) спрямо изходната стойност от 3,98 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28), а в групата на правастатин LDL-C се понижава до средна стойност от 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26) спрямо изходната стойност от 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p<0,001). Аторвастатин освен това значително понижава 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 повишава средния HDL-C с 2,9% (правастатин: +5,6%, p=NS). Има и средно намаление от 36,4% на С-реактивния протеин в групата на аторвастатин в сравнение с понижение 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 сравними.

Ефектът от интензивното липидно понижаване върху основните сърдечно-съдови крайни точки не е изследван 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 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 започнато по време на острия фаза след хоспитализация и продължава за период от 16 седмици. Лечението с аторвастатин 80 mg дневно удължава 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 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 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 оценен в едно рандомизирано двойно слепо плацебо контролирано клинично изпитване Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Пациентите са 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 с поне 3 предварително диагностицирани сърдечно-съдови рискови фактора: мъжки пол, възраст ≥ 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 оценени като високо рискови за поява на първо сърдечно-съдово събитие.

Пациентите получават 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 както следва:

Събитие	Относително понижение на риска (%)	Брой събития (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно понижение на риска ¹ (%)	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
Общо коронарни събития	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; ИМ = инфаркт на миокарда

Общата смъртност и смъртност поради сърдечно-съдови причини не са значимо 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 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 цифрово по-високи при жените (38 спрямо 30 и 17 спрямо 12), но това не е статистически значимо. Има значимо терапевтично

взаимодействие с антихипертензивната основна терапия. Първичната крайна точка (фатална ИБС + нефатален ИМ) 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 оценен и в рандомизирано, двойно слъпо, 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 с поне един от следните рискови фактори: хипертония, настоящо тютюнопушене, ретинопатия, микроалбуминурия или макроалбуминурия.

Пациентите са 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 е както следва:

Събитие	Относително понижение на риска (%)	Брой събития (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно понижение на риска ¹ (%)	p-стойност
Големи сърдечно-съдови събития (фатален и нефатален ОИМ, тих ИМ, остра смърт от ИБС, 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

¹ 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; ИБС = исхемична болест на сърцето; ; ИМ = инфаркт на миокарда; РТКА = перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика.

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

Рецидивиращ инсулт

В изпитването ПМИАПНХ е оценен ефекта на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо върху инсулта при 4 731 пациенти с инсулт или преходно нарушение на мозъчното кръвообращение (ПНМК), в рамките на предходните 6 месеца и без анамнеза за ИБС. Пациентите са 60% мъже на възраст 21-92 години (средна възраст 63 години) и изходно ниво на LDL-C средно 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Средната стойност на LDL-C е 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 4,9 години.

Аторвастатин 80 mg понижава 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 9,1% (216/2 365) при аторвастатин спрямо 8,9% (211/2 366) при плацебо.

В *post-hoc* анализ, аторвастатин 80 mg понижава честотата на исхемичен инсулт (218/2 365, 9,2% спрямо 274/2 366, 11,6%, $p = 0,02$) и повишава 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 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 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 повишен при пациенти, които са 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 понижен при тези пациенти (79/708 за аторвастатин спрямо 102/701 за плацебо; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Възможно е нетният риск от инсулт да е повишен при пациенти с предшестващ лакунарен инфаркт, които получават аторвастатин 80 mg дневно.

Общата смъртност е 15,6% (7/45) за аторвастатин, спрямо 10,4% (5/48) в подгрупата на пациентите с предшестващ хеморагичен инсулт. Общата смъртност е 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 (Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia, HeFH) при педиатрични пациенти на възраст между 6-17 години

Проведено е 8-седмично открито 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 ≥ 4 mmol/l. Проучването обхваща 39 деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. Кохорта А включва 15 деца на възраст 6-12 години в първи стадий по Tanner. Кохорта Б включва 24 деца на възраст 10-17 години в стадий по Tanner ≥ 2 .

Началната доза аторвастатин в Кохорта А е 5 mg дневно таблетка за дъвчене и 10 mg дневно в таблетна форма в Кохорта Б. Дозата на аторвастатин се удвоява, ако на 4-та седмица при пациента не е достигнато прицелното ниво за LDL-C от $<3,35$ mmol/l или ако аторвастатин се понася добре.

Средните стойности за LDL-C, TC, VLDL-C и Apo-B се понижават на седмица 2 при всички включени пациенти. За тези, чиито дози са удвоени в началото на седмица 2 след първата оценка след повишаване на дозата, е установено допълнително понижение. Средният процент на понижаване на стойностите на липидните показатели е сходен за двете кохорти без значение дали пациентите са оставени на тяхната първоначална дозировка или тя е удвоена. На 8-ма седмица средно процентът на промяна на изходните стойности на LDL-C и TC е приблизително съответно 40% и 30% над обсега на въздействие.

Във второ открито проучване с едно рамо, 271 деца от мъжки и женски пол с HeFH на възраст 6-15 години са включени и лекувани с аторвастатин за период от три години. За включване в проучването се изисква потвърдена HeFH и изходна стойност на LDL-C ≥ 4 mmol/l (приблизително 152 mg/dl). Проучването включва 139 деца със стадий 1 на развитие по Танер (обикновено на възраст от 6-10 години). Началната доза на аторвастатин (веднъж дневно) при деца на възраст под 10 години е 5 mg (таблетка за дъвчене). Деца на възраст 10 години и повече

започват с 10 mg аторвастатин (веднъж дневно). Всички деца могат да се титрират до по-високи дози, за да постигнат прицелни стойности на LDL-C <3,35 mmol/l. Средната доза, адаптирана спрямо теглото за деца на възраст от 6 до 9 години е 19,6 mg, а за деца на възраст 10 и повече години е 23,9 mg.

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

Данните са съвместими с липсата на лекарствен ефект върху никоя от параметрите на растежа и развитието (т.е. височина, тегло, ИТМ, стадий по Танер, оценка на изследователя за цялостното съзряване и развитие) при деца и юноши с HeFH, получаващи лечение с аторвастатин по време на 3 годишно проучване. Не е оценяван ефектът на лекарството от изследователя върху височина, тегло, ИТМ, по възраст или по пол при посещение.

Таблица 3. Липидопонижаващи ефекти на аторвастатин при юноши и девойки с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (mmol/l)

Времева точка	N	Общ холестерол (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Аполипопротеин В (S.D.)#
Изходно	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
Месец 30	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
Месец 36/ET	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***

HDL-C = холестерол-С, липопротеин с висока плътност, (high density lipoprotein cholesterol-C); TG = триглицериди; "Месец 36/ET" включва данни от заключителното посещение за индивиди, приключили участие преди да завършат планираната крайна точка на 36-месец, както и пълни 36-месечни данни за индивидите, завършили 36-месечното участие; "*" = Месец 30 N за този показател е 207; "***" = изходната стойност на N за този показател е 270; "****" = Месец 36/ET N за този показател е 243; "#" = g/l за Аполипопротеин В.

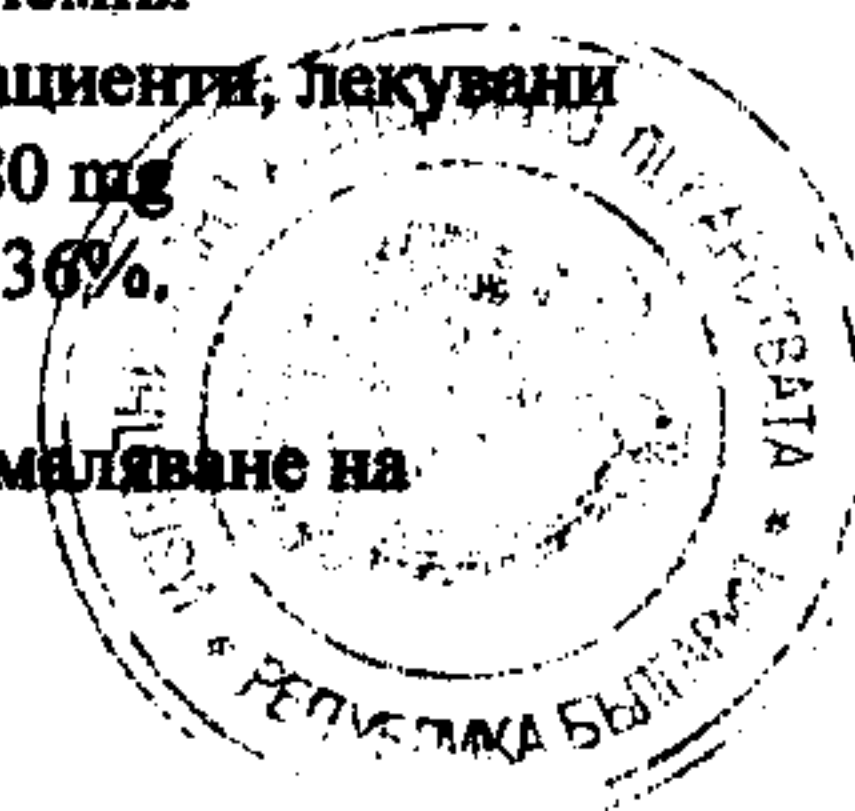
Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия при педиатрични пациенти на възраст 10-17 години

В едно двойно сляпо, плацебо контролирано клинично проучване последвано от открита фаза на проучването, 187 момчета и момичета след първата менструация, на възраст 10-17 години (средно 14,1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия или тежка хиперхолестеролемия са 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 10 mg за първите 4 седмици и с последващо повишаване до 20 mg, в случай че нивата на LDL-C са >3,36 mmol/l. Аторвастатин значимо понижава 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 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 установява, че аторвастатин (n=25) води до значително намаление на LDL-C на 26-та седмица (p<0,05), в сравнение с колестипол (n=31).

Проучване със състрадателна употреба при пациенти с тежка хиперхолестеролемия (включително хомозиготна хиперхолестеролемия) включва 46 педиатрични пациенти, лекувани с аторвастатин, титриран в зависимост от отговора (някои пациенти приемат 80 mg аторвастатин дневно). Проучването продължава 3 години: LDL-C е намален с 36%.

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



Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ аторвастатин при деца от 0 до под 6-годишна възраст при лечение на хетерозиготна хиперхолестеролемия, както и при деца от 0 до под 18-годишна възраст при лечението на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, комбинирана (смесена) хиперхолестеролемия, първична хиперхолестеролемия и профилактика на сърдечно-съдови събития (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

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 перорално приложение на филмирани таблетки е 95% до 99% в сравнение с перорален разтвор. Абсолютната бионаличност е около 12%, а системната наличност на активен инхибитор на HMG-CoA редуктазата е около 30%. Ниската системна наличност се 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 P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани деривати и различни бета-оксидационни продукти. Освен по други пътища, 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.

Елиминиране

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-CoA редуктазата е приблизително 20-30 часа.

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

Специални популации

Старческа възраст

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-високи при здрави пациенти в старческа възраст, отколкото при по-младите, но липидопонижаващите ефекти при двете възрастови групи са сходни.

Педиатрична популация

В едно открито 8-седмично проучване, педиатрични пациенти (на възраст 6-17 години), стадий 1 по Tanner (n=15) и стадий по Tanner ≥ 2 (n=24) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходни стойности на LDL-C ≥ 4 mmol/l са лекувани с 5 или 10 mg таблетки за дъвчане 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 общия холестерол.

Пол

Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити са различни при жени и мъже (жени: C_{max} е прикл. 20% по-висока, а AUC е прикл. 10% по-ниска). Тези разлики не са с клинично значение, като не са довели до клинично значимо различие в липидопонижаващия ефект при мъже и жени.

Бъбречно увреждане

Бъбречните заболявания нямат ефект върху плазмените концентрации или липидопонижаващите ефекти на аторвастатин и неговите активни метаболити.

Чернодробно увреждане

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити значително са повишени (C_{max} прикл. 16 пъти, а AUC 11 пъти) при пациенти с хронична алкохолна болест на черния дроб (Child-Pugh B).

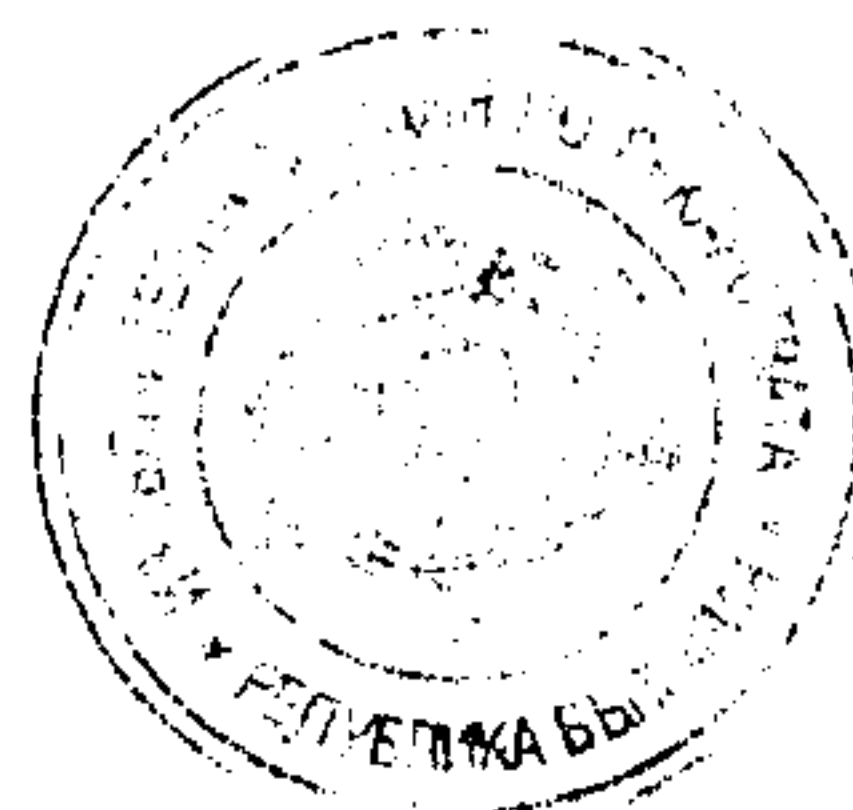
SLCO1B1 полиморфизъм

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 от рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизмът на гена, кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) се свързва с 2,4-кратно по-висока експозиция на аторвастатин (AUC), спрямо пациенти без този генотип (c.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 показва отрицателни резултати за мутагенен и кластогенен потенциал. Аторвастатин не е канцерогенен за плъхове, но високи дози приложени на мишки (водят до 6-11 пъти по-висока AUC_{0-24h} , достигната при хора в най-високата препоръчителна доза) са показали хепатоцелуларни аденоми при мъжките и хепатоцелуларни карциноми при женските.

Съществуват доказателства от експерименталните проучвания при животни, че HMG-CoA редуктазните инхибитори могат да променят ембрионалното или феталното развитие. При плъхове, зайци и кучета, аторвастатин не показва ефекти по отношение на фертилитета и не е тератогенен, макар че при плъхове и зайци са наблюдавани ефекти на фетална токсичност при токсични за майката дози. При излагане на майките на високи дози аторвастатин, развитието на поколението плъхове е забавено, а постнаталната преживяемост е по-ниска. При плъхове има доказателства за плацентарен трансфер. При плъхове плазмените концентрации са 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

Таблетно ядро

Микрокристална целулоза (E460)

Калциев карбонат (E170)

Малтоза

Кроскармелоза натрий (E466)

Полисорбат 80 (E433)

Магнезиев алуминометасиликат

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)

Хидроксипропилцелулоза (E463)

Триетилов цитрат (E1505)

Полисорбат 80 (E433)

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

PVC/PVDC-Al блистер: 30 месеца

PA/Al/PVC-Al блистер: 3 години

HDPE бутилка: 3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PA/Al/PVC-Al блистерни опаковки съдържащи 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 или 100, 105 филмирани таблетки и блистер с единична доза съдържащ 10x1, 14x1, 15x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 или 105x1 филмирани таблетки.

PVC/PVDC-Al блистерни опаковки съдържащи 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 или 105 филмирани таблетки.

[10 mg и 40 mg]

HDPE бутилка с PP капачка, съдържащи 28, 30, 50, 90, 100, 120, 250 или 500 филмирани таблетки.

[20 mg]

HDPE бутилка с PP капачка, съдържащи 28, 30, 50, 90, 100, 120, 250, 500 или 1000 филмирани таблетки.

[80 mg]

HDPE бутилка с PP капачка, съдържащи 28, 30, 50, 90, 100, 120 или 250 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Аванор 10 mg филмирани таблетки - Рег. № 20250013
Аванор 20 mg филмирани таблетки - Рег. № 20250014
Аванор 40 mg филмирани таблетки - Рег. № 20250015
Аванор 80 mg филмирани таблетки - Рег. № 20250016

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

Дата на първо разрешаване: 22 януари 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

23/05/2025

