

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 201002337/35/36/37
Разрешение № П 9731-4, 31.05.2010
Одобрение № .....

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аванор 10 mg филмирани таблетки  
Аванор 20 mg филмирани таблетки  
Аванор 40 mg филмирани таблетки  
Аванор 80 mg филмирани таблетки

Avanor 10 mg film-coated tablets  
Avanor 20 mg film-coated tablets  
Avanor 40 mg film-coated tablets  
Avanor 80 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg аторвастатин (*atorvastatin*) като аторвастатин калций.  
Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg аторвастатин (*atorvastatin*) като аторвастатин калций.  
Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg аторвастатин (*atorvastatin*) като аторвастатин калций.  
Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg аторвастатин (*atorvastatin*) като аторвастатин калций.

#### Помощни вещества:

Всяка филмирана таблетка 10 mg съдържа 60,84 mg лактоза монохидрат.  
Всяка филмирана таблетка 20 mg съдържа 121,68 mg лактоза монохидрат.  
Всяка филмирана таблетка 40 mg съдържа 243,36 mg лактоза монохидрат.  
Всяка филмирана таблетка 80 mg съдържа 486,74 mg лактоза монохидрат.  
За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

10 mg: бели до почти бели, с форма на капсула филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "93" от едната страна и "7310" от другата страна на таблетката.  
20 mg: бели до почти бели, с форма на капсула филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "93" от едната страна и "7311" от другата страна на таблетката..  
40 mg: бели до почти бели, с форма на капсула филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "93" от едната страна и "7312" от другата страна на таблетката..  
80 mg: бели до почти бели, с форма на капсула филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "93" от едната страна и "7313" от другата страна на таблетката..

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

#### Хиперхолестеролемия

Аторвастатин се прилага като допълнение към диетата за намаляване на повишения общ холестерол, LDL-холестерол, аполипопротеин В и триглицеридите при пациенти с първична хиперхолестеролемия, включително фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготен вариант) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (отговаряща на тип IIa или тип IIb).



класификацията на Frederickson), ако резултатите от диета и други нефармакологични мерки е незадоволителен.

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

#### Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

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**

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.

Дозите трябва да се определят 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.

Всяка дневна доза аторвастатин се прилага еднократно и може да бъде приемана по всяко време на деня с или без храна.

#### 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

В клинично изпитване, включващо 64 пациенти е имало 46 с потвърден LDL-рецепторен статус. Средното намаление на LDL-холестерол за тези 46 пациента е било 21%. Аторвастатин е бил прилаган в дози до 80 mg дневно.

Пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са получавали аторвастатин в дози от 10 mg до 80 mg дневно. 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. По-високите дозировки може да са необходими, за да се достигне ниво на LDL-холестерол, отговарящо на съвременните клинични ръководства.

### Дозирание при пациенти с увредена бъбречна функция

Бъбречните заболявания не повлияват нито плазмената концентрация, нито ефектите на аторвастатин, затова не се налага корекция на дозата.

### Дозировка при пациенти с увредена чернодробна функция

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

### Пациенти 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

Употребата при деца трябва да се извършва под контрола на специалист.

Опитът при деца е ограничен до малка група пациенти (на възраст 4-17 години) с тежки дислипидемии като при хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. В тази популация препоръчителната начална доза е 10 mg аторвастатин дневно. Все пак ограничен брой от тези пациенти са били лекувани с дози до 80 mg дневно. Дози над 20 mg дневно при други обстоятелства не са били проучвани при пациенти на възраст под 18 години. Безопасността по отношение периода на развитие и съзряване за тази група пациенти не е била оценявана.

За перорално приложение.

## **4.3 Противопоказания**

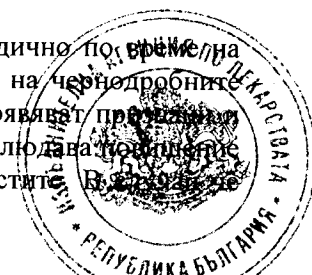
Аторвастатин е противопоказан при пациенти:

- със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества
- с активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо повишение на серумните трансаминази, когато повишението е повече от трикратно над горната референтна граница
- с миопатия
- 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 или преди повишаване на дозата, и периодично по време на лечението (напр. на всеки 6 месеца), трябва да се провеждат изследвания на чернодробните функции. Изследванията трябва да се провеждат и на пациенти, които проявяват симптоми на възможно чернодробно увреждане. Пациенти, при които се наблюдава повишение на трансаминазите, трябва да се наблюдават до нормализиране на стойностите.



повишението на трансминазите е три пъти над горната референтна граница и персистира, приложението на аторвастатин трябва да бъде преустановено (вж. точка 4.8).

След терапия със статини е било съобщавано за умерено повишение ( $< 3 \times \text{ГРГ}$ ) на серумните трансминази. Тези промени са се появили скоро след началото на терапията, често са били преходни, не са били придружени от каквито и да е симптоми и не са налагали прекъсване на лечението.

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 мозъчен инсулт при пациенти без заболяване на коронарните артерии, които скоро са получили инсулт или преходно нарушение на мозъчното кръвоснабдяване, 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 внимателно да бъде обмислен преди започване на терапия (вж. точка 5.1).

#### Влияние върху скелетната мускулатура

В редки случаи аторвастатин 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 СРК (повече от 10 пъти над горната референтна граница), 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 фосфокиназата (СРК) трябва да се определят преди започване на лечението със статини в случаи на:

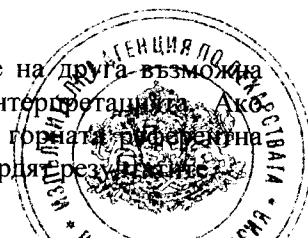
- Увреждане на бъбречната функция
- Хипотиреоидизъм
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- Анамнеза за мускулна токсичност свързана с предишна употреба на статини или фибрати
- Анамнеза за чернодробно заболяване и/или прекомерна употреба на алкохол
- Пациенти в старческа възраст (над 70 годишна възраст). Необходимостта от подобно изследване трябва да се оценява във връзка с наличието на предиспозиция за рабдомиолиза.

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 СРК е значително повишена (повече от пет пъти над горната референтна граница).

#### *Определяне на креатин фосфокиназата (СРК)*

СРК 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 СРК са значително повишени (повече от пет пъти над горната референтна граница), 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 лечението с аторвастатин, трябва да се изследва нивото на СРК. В случай на значително повишение (повече от пет пъти над горната референтна граница), лечението трябва да бъде прекъснато.
- Ако симптомите от страна на мускулите са тежки или предизвикват ежедневен дискомфорт, трябва да се обсъди прекратяване на лечението, дори и ако стойностите на СРК не са повишени повече от пет пъти над горната референтна граница.
- Ако симптомите изчезнат и СРК се нормализира, може да се обмисли лечение с аторвастатин или други статини в минимална доза и непосредствено наблюдение.
- Лечението с аторвастатин трябва да бъде преустановено, ако се появи клинично значимо повишаване на стойностите на СРК (повече от 10 пъти над горната референтна граница) или рабдомиолиза, или при съмнение за рабдомиолиза.

Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременната употреба на аторвастатин и други лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин като циклоспорин, еритромицин, кларитромицин, итраконазол, кетоназол, нефазодон, ниацин, гемфиброзил, други фибрати или HIV-протеазни инхибитори. Рискът от миопатия освен това може да бъде повишен при едновременна употреба на езетимиб. Ако е възможно, трябва да се има предвид алтернативна терапия (невзаимодействаща) вместо тези продукти. В случай че съвместното приложение на тези лекарствени продукти с аторвастатин е необходимо, трябва внимателно да се прецени съотношението полза – риск. При пациенти, получаващи други продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин се препоръчва по-ниска начална доза аторвастатин. При терапия с циклоспорин, кларитромицин и итраконазол, трябва да се приложи по-ниска начална доза аторвастатин. Такива пациенти се нуждаят от непосредствено клинично наблюдение (вж. точки 4.3 и 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 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.

При пациенти на възраст под 18 години, ефикасността и безопасността не са били проучвани за период на лечение по-дълъг от 52 седмици и ефектите по отношение на дългосрочните резултати от страна на сърдечно-съдовата система са неизвестни.

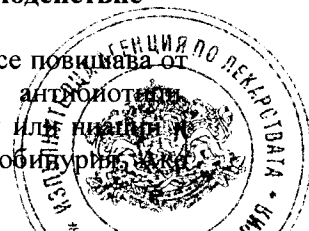
Ефектите на аторвастатин при деца под 10 годишна възраст и момичета преди настъпване на пубертета, не са били проучвани.

Дългосрочните ефекти върху когнитивното развитие, растежа и развитието в пубертета са неизвестни.

Пациенти с редки наследствени ензимни дефекти като непоносимост към на галактоза, Lарр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

Рискът от миопатия по време на лечение с инхибитори на HMG-CoA-редуктаза се повишава от едновременното приложение на циклоспорин, фибрати, макролидни антибиотици, включително еритромицин, азолови антимикотици, HIV-протеазни инхибитори или нитрати. рядко води до рабдомиолиза с бъбречна недостатъчност причинена от миоглобинурия.



едновременното приложение на което и да е от тези лекарства с аторвастатин е необходимо, трябва много внимателно да се прецени ползата от съпътстващото лечение спрямо потенциалния риск. За пациенти, получаващи други продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин се препоръчва по-ниска начална доза на аторвастатин. Ако се касае за циклоспорин, кларитромицин и итраконазол, трябва да се използва най-ниската възможна доза на аторвастатин (вж. по-долу и точка 4.2). Такива пациенти изискват внимателно клинично наблюдение (вж. точка 4.4).

#### Инхибитори на цитохром P4503A4

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P4503A4. По време на едновременна употреба на аторвастатин с инхибитори на цитохром P4503A4 (напр. циклоспорин, макролидни антибиотици, включително еритромицин и кларитромицин, нефазодон, азолови антимикотици, включително итраконазол и HIV-протеазни инхибитори), може да възникнат взаимодействия. По време на едновременна употреба на аторвастатин и тези продукти се изискват специални предпазни мерки, тъй като тя може да доведе до повишена плазмена концентрация на аторвастатин (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Инхибитори на трансмембранните преносители

Едновременното приложение на 10 mg аторвастатин и 5,2 mg/kg/дневно циклоспорин води до 7,7-кратно повишаване на експозицията с аторвастатин. Ако едновременното приложение на аторвастатин и циклоспорин се счита за необходимо, дозата на аторвастатин не трябва да надвишава 10 mg.

#### Еритромицин, кларитромицин

Еритромицин и кларитромицин са известни инхибитори на цитохром P4503A4. Едновременната употреба на аторвастатин 80 mg веднъж дневно и еритромицин 500 mg четири пъти дневно води до 33% повишаване в експозицията на общата активност на аторвастатин. Едновременното приложение на аторвастатин 10 mg веднъж дневно и кларитромицин 500 mg два пъти дневно, води до 3,4-кратно повишаване на експозицията на аторвастатин. В случай че едновременното приложение на тези два продукта се счита за необходимо, се препоръчва по-ниска поддържаща доза на аторвастатин. Пациенти, които се нуждаят от дози по-високи от 40 mg аторвастатин дневно, изискват непосредствено клинично наблюдение.

#### Итраконазол

Едновременното приложение на аторвастатин 20 mg до 40 mg и итраконазол 200 mg дневно води от 1,5 до 2,3-кратно повишаване на експозицията на аторвастатин. В случай че едновременното приложение на тези продукти се счита за необходимо, се препоръчват по-ниски начални дози на аторвастатин. Пациентите, които се нуждаят от дози по-високи от 40 mg трябва да бъдат клинично мониториранни.

#### Протеазни инхибитори

Едновременната употреба на аторвастатин и протеазни инхибитори, които са известни инхибитори на цитохром P4503A4 води до повишаване на плазмената концентрация на аторвастатин.

#### Дилтиаземов хидрохлорид

Едновременното приложение на аторвастатин 40 mg с дилтиазем 240 mg води до 51% повишаване на експозицията на аторвастатин. Такива пациенти трябва да бъдат клинично мониториранни след започване на терапията с дилтиазем или след адаптиране на дозата.

#### Езетимиб



Самостоятелната употреба на езетимиб е била свързана с появата на миопатия. Рискът от миопатия може да се повиши при едновременното му приложение с аторвастатин.

#### Сок от грейпфрут

Голямо количество сок от грейпфрут (повече от 1,2 l дневно, в продължение на пет дни) е повишило 2,5-кратно AUC на аторвастатин и 1,3-кратно е повишило на AUC на активните инхибитори на HMG-CoA редуктаза (аторвастатин и неговите активни метаболити). Затова пиенето на големи количества сок от грейпфрут не се препоръчва по време на лечението с аторвастатин.

#### Индуктори на цитохром P4503A4

Едновременното приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром P4503A4 (напр. ефавиренц, рифабутин, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, жълт кантарион) може да доведе до различно по степен понижение на плазмената концентрация на аторвастатин. Това понижение може да достигне до максимум 80% при рифампицин. С цел да се осигури ефикасност, трябва да се мониторира нивата на холестерола.

#### Верапамил

Не са провеждани проучвания за взаимодействие на аторвастатин с верапамил. Известно е, че верапамил инхибира активността на CYP3A4 и едновременното му приложение с аторвастатин може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин.

#### Едновременна употреба на други лекарствени продукти

##### Гемфиброзил/фибрати

Самостоятелната употреба на фибрати понякога се свързва с появата на миопатия. Рискът от миопатия предизвикана от аторвастатин може да се повиши при едновременно приложение на фибрати (вж. точка 4.4).

##### Дигоксин

При многократно приложение на дигоксин едновременно с аторвастатин в доза 10 mg, плазмената концентрация на дигоксин в стационарно състояние не се е променила. Концентрацията на дигоксин обаче се е повишила с приблизително 20% при едновременното приложение на дигоксин и аторвастатин в доза 80 mg дневно. Това взаимодействие може да бъде обяснено с инхибиране на мембрания транспортен P-гликопротеин. Пациентите лекувани с дигоксин трябва да бъдат внимателно мониториранни.

##### Перорални контрацептиви

Едновременната употреба на аторвастатин и перорални контрацептиви, повишава концентрацията на норетиндрон и етинилестрадиол. Тези повишени концентрации трябва да се имат предвид когато се определя дозата на пероралния контрацептив.

##### Колестипол

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити се понижават (с приблизително 25%) при едновременното приложение на колестипол и аторвастатин. Все пак, ефектите върху липидите са били по-големи когато двете лекарства са прилагани едновременно, отколкото всеки лекарствен продукт поотделно.

##### Антиациди

Едновременното приложение на аторвастатин и перорални антиациди под формата на перорална суспензия, съдържащи магнезиев и алуминиев хидроксид, понижават плазмените концентрации на аторвастатин с приблизително 35%; понижаване на LDL-холестерола обаче не е било отчетено.



### *Варфарин*

Едновременното приложение на аторвастатин и варфарин води до леко удължаване на протромбиновото време през първите дни от лечението, но се връща до референтни граници в рамките на 15 дни. Независимо от това, пациентите, получаващи варфарин трябва да бъдат внимателно мониторирани при добавяне на аторвастатин към лечението им.

### *Други лекарствени продукти*

По време на клинични изпитвания не са били наблюдавани клинично значими взаимодействия при едновременното приложение на аторвастатин с антихипертензивни или хипогликемизиращи лекарствени продукти.

## **4.6 Бременност и кърмене**

Аторвастатин е противопоказан по време на бременност и кърмене. По време на лечението, жени с детороден потенциал трябва да използват ефективни контрацептивни средства. Безопасността на аторвастатин по време на бременност и кърмене не е била установена (вж. точка 4.3).

Проучванията при животни са показали, че инхибиторите на HMG-CoA редуктазата могат да повлияят ембрионалното и феталното развитие. След прилагането на аторвастатин в дози по-високи от 20 mg/kg дневно (системна клинична експозиция) на бременни плъхове, е било установено, че се забавя развитието на поколението и е била намалена постнаталната преживяемост.

При плъхове, концентрацията на аторвастатин и неговите активни метаболити е подобна в плазмата и в млякото. Не е известно дали този лекарствен продукт или неговите метаболити се екскретират в кърмата при хора (вж. точка 5.3).

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

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

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Най-честите очаквани нежелани реакции са предимно симптоми от страна на стомашно-чревния тракт, включително констипация, флатуленция, диспепсия, коремна болка и обичайно изчезват при продължителна терапия.

По-малко от 2% от пациентите в клинични изпитвания са прекъснали лечението вследствие на нежелани реакции свързани с аторвастатин.

Следващия параграф 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 ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

### Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: тромбоцитопения

### Нарушения на имунната система

Чести: алергични реакции





Много редки: анафилаксия

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: хипергликемия, хипогликемия

Психиатрични нарушения

Чести: безсъние

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, замаяване, парестезия, хипоестезия

Нечести: периферна невропатия, амнезия

Много редки: дисгезия

Нарушения на окото

Много редки: зрителни нарушения

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: тинитус

Много редки: загуба на слуха

Стомашно-чревни нарушения

Чести: констипация, флатуленция, диспепсия, коремна болка, гадене, диария

Нечести: анорексия, повръщане, панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Редки: хепатит, холестазна жълтеница

Много редки: чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Чести: кожен обрив, пруритус

Нечести: уртикария, алопеция

Редки: булозен обрив (включително еритема мултиформе)

Много редки: ангионевротичен едем, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: миалгия, артралгия

Нечести: миопатия

Редки: миозит, рабдомиолиза, мускулни крампи

Много редки: тендинопатия, понякога усложнена с руптура

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: импотентност

Много редки: гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение



Чести: астения, гърдна болка, болка в гърба, периферен оток, умора  
Нечести: неразположение, наддаване на тегло

### Изследвания

При пациенти лекувани с аторвастатин е съобщено за повишаване на серумните трансминази. Тези промени обикновено са били леки и преходни и не се е налагало прекъсване на лечението. Повишение на серумните трансминази с клинично значение (повече от три пъти над горната референтна граница) е било наблюдавано в 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 е било наблюдавано повишаване на нивата на серумната креатин фосфокиназа (СРК) 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: нарушения на съня включително кошмари, загуба на паметта, сексуални нарушения, депресия, а в изключителни случаи и интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4).

## **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 СРК. Поради свързване с плазмените протеини в голяма степен, хемодиализата не е от значение за увеличаване на клирънса на аторвастатин.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

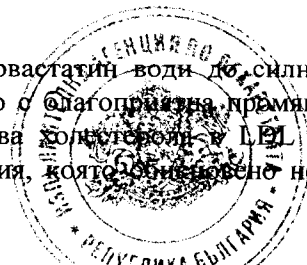
### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: 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.

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 и 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%), холестерола в LDL (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 неинсулинозависим захарен диабет.

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

#### 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 предшестваш 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, ТС: HDL-C >6, периферно съдово заболяване, хипертрофия на лява камера, предшестваш мозъчно-съдов инцидент, специфични промени в ЕКГ, протеинурия/албинурия. Не всички включени пациенти са били оценени, че имат висок риск 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).

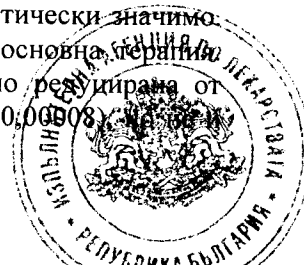
Ефектите по отношение намаляването на абсолютния и релативния риск са били както следва:

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

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

МИ = 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 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 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 = 0,0008) 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 ОМИ, остра смърт от ИБС, нестабилна стенокардия, САВГ, РТСА, реваскуларизация, инсулт)	37%	83 спрямо 127	3,2%	0,0010
МИ (фатален и нефатален ОМИ, тих МИ)	42%	38 спрямо 64	1,9%	0,0070
Инсулт (фатален и нефатален)	48%	21 спрямо 39	1,3%	0,0163

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

ОМИ = остър инфаркт на миокарда; САВГ = коронарно-артериален байпас; ИБС = исхемична болест на сърцето; МИ = инфаркт на миокарда; РТСА = перкутанна транслуменална 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 (ТИА), в рамките на предходните 6 месеца и без анамнеза за ИБС. Пациентите са били 60% мъже, 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) или 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 10,6% (211/2 366) при плацебо.

В *post-hoc* анализ, аторвастатин 80 mg е намалил честотата на исхемичен инсулт



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 с предшестваш 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 предшестваш 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 предшестваш 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 предшестваш хеморагичен инсулт. Общата смъртност е била 10,9% (77/708) за аторвастатин, спрямо 9,1% (648/701) за плацебо в субгрупата на пациентите с предшестваш лакунарен инфаркт.

## 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 приемане на филмирана таблетка е 95 - 99% в сравнение с бионаличността на аторвастатин 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  $\geq 98\%$ .

### Метаболизъм

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 с жлъчката след чернодробен и/или екстрачерен дробен метаболизъм. Лекарственият продукт 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 действие на инхибиторната активност по отношение на HMG-CoA редуктазата е приблизително 30-35 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 по-младите, но липидопонижаващите ефекти при двете възрастови групи са сходни.
- Деца: Не са налични данни за фармакокинетиката при деца.
- Пол: Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити са различни при жени (максимална плазмена концентрация е около 20% по-висока, а AUC 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.
- Бъбречно увреждане: 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)..

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Аторвастатин не е бил канцерогенен при плъхове. Използваната максимална доза е била 63 пъти по-висока от човешката (80 mg/дневно) в mg/kg телесно тегло и 8 до 16 пъти по-висока основана на стойностите за  $AUC_{(0-24)}$ , като е определена посредством тоталната инхибиторна активност. В двугодишно проучване върху мишки, честотата на хепатоцелуларния аденом при мъжки животни и хепатоцелуларен карцином при женски е била повишена при използваната максимална доза, която е била 250 пъти по-висока от най-високата доза за хора, определена на база mg/kg телесно тегло. Ефектите върху мишки са били 6 до 11 пъти по-изразени въз основа на  $AUC_{(0-24)}$ .

Аторвастатин не е показал мутагенни ефекти и кластогенен потенциал в 4 *in vitro* изпитвания с и без метаболитна активация и в 1 *in vivo* анализ. По време на изпитвания при животни в дози до 175 mg/kg телесно тегло дневно, аторвастатин не е повлиял мъжкия или женския фертилитет в дози от 225 mg/kg дневно, нито е предизвикал появата на малформации.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

*Ядро на таблетката*

Лактоза монохидрат

Кросповидон

Магнезиев карбонат, лек

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

*Обвивка на таблетката*

Опадри II OY-GM-28900 бяло, съдържащо:

Полидекстроза (E1200)

Титанов диоксид (E171)

Хипромелоза 15cP (E464)

Макрогол 4000

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



### **6.3 Срок на годност**

1 година.

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

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Срок на годност след първо отваряне на бутилката: 30 дни.

### **6.5 Данни за опаковката**

#### Бутилки

Бели бутилки (HPDE) с полипропиленови (PP) запушалки, сушител силикагел и абсорбент на кислород.

Видове опаковки:

10 mg и 20 mg : 1, 4, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30 филмирани таблетки

40 mg и 80 mg: 1, 4, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30 филмирани таблетки

Сушителят и абсорбента на кислород трябва да се съхраняват в бутилката по време на употреба.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фармасютикълс България ЕООД

ул. "Н.В. Гогол" 15, ет. 1

1124 София

България

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

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

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Април 2010

