

ОДОБР-...01  
ДАТА 6.237/ 22.01.2010

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

BY-26090485/

02.11.09

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Сторвас 10 mg филмирани таблетки  
Сторвас 20 mg филмирани таблетки  
Сторвас 40 mg филмирани таблетки  
Сторвас 80 mg филмирани таблетки

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

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Сторвас 10 mg:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg аторвастатин (под формата на аторвастатин калций).  
Съставка: Всяка таблетка съдържа 78.11 mg безводна лактоза.

Сторвас 20 mg:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg аторвастатин (под формата на аторвастатин калций).  
Съставка: Всяка таблетка съдържа 156.22 mg безводна лактоза.

Сторвас 40 mg:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg аторвастатин (под формата на аторвастатин калций).  
Съставка: Всяка таблетка съдържа 312.44 mg безводна лактоза.

Сторвас 80 mg:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg аторвастатин (под формата на аторвастатин калций).  
Съставка: Всяка таблетка съдържа 624.88 mg безводна лактоза.  
За пълния списък със съставките, вижте раздел 6.1.

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

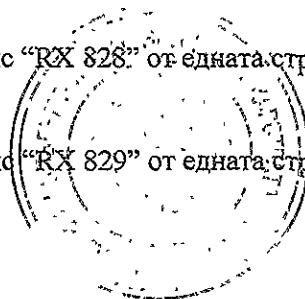
**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка.

10 mg: Бели до кремави, филмирани, овални таблетки с надпис "RX 12" от едната страна и гладки от другата.

20 mg: Бели до кремави, филмирани, овални таблетки с надпис "RX 828" от едната страна и гладки от другата

40 mg: Бели до кремави, филмирани, овални таблетки с надпис "RX 829" от едната страна и гладки от другата



80 mg: Бели до кремави, филмирани, овални таблетки с надпис "RX 830" от едната страна и гладки от другата

#### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

##### 4.1 Терапевтични показания

###### **Хиперхолестеролемия**

Аторвастатин е предназначен като допълнение към диетата, целяща понижаване нивото на тоталния холестерол, LDL- холестерола, аполипопротеин В и триглицеридите при пациенти с първична хиперхолестеролемия, включваща фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготен вариант), полигенна хиперхолестеролемия или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (съответстваща на тип IIa и IIb по класификацията на Фредриксон), когато резултатът от диетата или други нефармакологични мерки е незадоволителен. Аторвастатин също така е предназначен да снижава тоталния-С и LDL-С при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, като допълнение към друго лечение (напр. LDL- афереза) или в случаи на незадоволителен резултат от предприетото лечение.

###### **Профилактика на сърдечно-съдови заболявания**

Аторвастатин се прилага като продукт, служещ за профилактика на сърдечно-съдови инциденти при пациенти, подложени на висок риск от развитие на първичен сърдечно-съдов инцидент (виж раздел 5.1), като допълнение към корекцията на други рискови фактори.

##### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Пациентът трябва да е провел стандартна холестерол- понижавача диета преди да започне приема на аторвастатин и трябва да продължи тази диета по време на лечението с продукта.

Дозата трябва да бъде индивидуално определена, в зависимост от изходните LDL-С нива, целите на терапията и клиничния отговор на пациента.

Обичайната начална доза е 10 mg веднъж дневно. Приспособяване на дозата трябва да се извършва в интервали от 4 или повече седмици. Максималната дневна доза, приемана веднъж дневно е 80 mg. Дози над 20 mg/ден не са проучени при пациенти <18 годишна възраст.

Всяка дневна доза аторвастатин се приема веднъж дневно и може да се взема по всяко време на деня с или без храна.

За перорален прием.

Препоръчва се придържане към настоящите насоки за лечение, за да се установяват лечебните цели индивидуално за всеки пациент.

###### **Първична хиперхолестеролемия и комбинирана (смесена) хиперлипидемия**

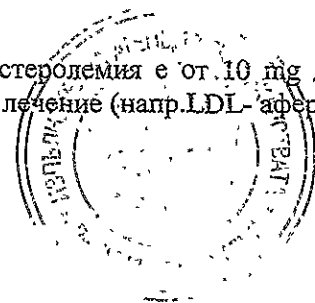
Мнозинството пациенти се повлияват адекватно от 10 mg дневна доза аторвастатин. Терапевтичният отговор е видим след 2 седмици и достига максимум обикновено в рамките на 4 седмици. Отговорът се поддържа адекватен при хронична терапия.

###### **Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия**

Пациентите трябва да стартират с дневна доза от 10 mg. Дозите трябва да се преценят индивидуално и да се приспособяват на всеки 4 седмици до достигане на дневна доза от 40 mg. След това, дозата може да се повиши до максималната дневна доза от 80 mg или да се комбинира секвестрант на жлъчните киселини с 40 mg дневна доза аторвастатин.

###### **Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия**

Дневната доза при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е от 10 mg до 80 mg. Аторвастатин трябва да се употребява като допълнение към друго лечение (напр. LDL- афереза) или в случаи на незадоволителен резултат от това лечение.



В проведено проучване с участвали 64 пациента, при 46 е имало потвърждение от страна на LDL-рецепторния отговор. От тези 46 пациента, значително понижаване на нивото на LDL-C рецепторите се наблюдава при приблизително 21%. Аторвастатин е бил приеман в дози до 80 mg/ ден.

#### **Профилактика на сърдечно-съдови заболявания**

При първично проведени опити дозата е била 10 mg/ден. По- високи дози могат да бъдат необходими с цел постигане на нива на LDL-холестерола, посочени в настоящите насоки за лечение.

#### **Дозировка при пациенти с бъбречна недостатъчност**

Бъбречните заболявания нямат влияние нито върху плазмената концентрация на аторвастатин, нито върху липидопонижаващия ефект на продукта. Не се налага приспособяване на дозата.

#### **Дозировка при пациенти с чернодробно заболяване**

Сторвас трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробна недостатъчност (виж раздел 4.4 и 5.2). Сторвас е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (виж раздел 4.3).

#### **Употреба в гериатрията**

Ефикасността и безопасността при пациенти над 70 годишна възраст са подобни на тези, които се наблюдават в основната популация.

#### **Употреба в педиатрията**

Опитът в педиатрията е ограничен до малък брой пациенти с тежка дислипидемия, като например хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (виж раздел 5.1). Данните за безопасност натрупани при разработването на продукта не са били оценени.

Употребата при педиатрични пациенти трябва да се ръководи от специалисти.

### **4.3 Противопоказания**

Аторвастатин е противопоказан при пациенти:

- със свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества на продукта
- с активно чернодробно заболяване или необяснимо покачване на нивото на серумните трансминази с 3 пъти над горната граница на нормата
- с миопатия
- по време на бременност
- по време на кърмене
- при жени в детородна възраст, които използват неподходящи мерки за контрацепция

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

#### **Чернодробни ефекти**

Трябва да се проведат изследвания на чернодробната функция преди началото на лечението и периодично след това. На пациенти, които имат каквито и да е знаци или симптоми, подозрителни за чернодробна недостатъчност, трябва да се направят изследвания на чернодробната функция.

Пациенти, които имат покачване на нивото на трансминазите, трябва да се наблюдават, докато стойностите се понижат. В случаите, при които се задържи покачване нивото на трансминазите 3 пъти над горната граница на нормата, трябва да се намали дозата или да се прекрати употребата на аторвастатин (виж раздел 4.8). Аторвастатин трябва да се прилага с внимание при пациенти, които приемат съществени количества алкохол и/ или имат анамнеза за чернодробна недостатъчност.

#### **Предназване от инсулт при агресивно снижение на нивата на холестерол**

При проведен анализ на подтипозите на инсулт, при пациенти без коронарно сърдечно заболяване с преходна исхемична атака, се установява висок риск от хеморагичен инсулт при тези, които приемат 80 mg дневна доза аторвастатин, сравнени с плацебо. Наблюдава се особено висок риск при

пациенти, които стартират изследването с анамнеза за прекаран хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт. При пациенти с първичен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт, балансът между риска и ползата от прилагането на аторвастатин 80 mg е нестабилен и потенциалният риск от хеморагичен инсулт трябва да бъде внимателно преценен преди започване на лечението (виж раздел 5.1).

#### **Ефекти върху скелетната мускулатура**

Аторвастатин, както и останалите HMG-CoA редуктазни инхибитори, може в редки случаи да повлияе скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдомиолиза, която представлява потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със значително покачване на нивата на креатин фосфокиназа (СРК) (> 10 пъти над горната граница на нормата), миоглобинемия и миоглобинурия, които от своя страна могат да доведат до бъбречна недостатъчност.

#### **Преди започване на лечението**

Аторвастатин трябва да се предписва с внимание на пациенти с предразполагащи фактори за развитие на рабдомиолиза. Нивата на креатин фосфокиназа (СРК) трябва да се изследват преди началото на лечение със статини в следните случаи:

- бъбречна недостатъчност
- хипотирозидизъм
- собствена или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- предшестваща анамнеза за токсично влияние на статини или фибрати върху мускулите
- предшестваща анамнеза за чернодробно заболяване или в случаите на употреба на значителни количества алкохол
- при пациенти в напреднала възраст (над 70 годишна възраст), необходимостта от тези изследвания трябва да се прецени, според наличието на други предразполагащи фактори за развитие на рабдомиолиза

В тези случаи, рискът от лечението трябва да се прецени спрямо възможните ползи. Препоръчва се клинично мониториране на пациента.

Ако нивата на СРК са значително повишени (> 5 пъти ULN-горна граница на нормата), не трябва да се започва лечение.

#### **Изследване на креатин фосфокиназа**

Креатин фосфокиназа (СРК) не трябва да се изследва след усилени физически упражнения или при наличието на състояние, което води до приемливо покачване нивото на СРК, тъй като това може да затрудни оценяването на получените стойности. Ако нивото на СРК значително се повиши (> 5 пъти над горната граница на нормата), трябва да се изследва отново след 5 до 7 дни, за да се потвърдят резултатите.

#### **По време на лечението**

Пациентите трябва да бъдат разпитвани за наличието на бързопоявяваща се мускулна болка, спазми, или мускулна слабост, особено ако те са съпроводени от неразположение или треска.

Ако тези симптоми се появят, докато пациентът провежда лечение с аторвастатин, трябва да се изследват нивата на СРК. В случай, че те са значително повишени (5 пъти над горната граница на нормата), лечението трябва да се прекрати.

Ако симптомите от страна на мускулите са тежки и причиняват дневен дискомфорт, дори и нивата на СРК да са снижени до < 5 пъти под горната граница на нормата, трябва да се обмисли прекратяване на лечението.

Ако симптомите отшумят и нивата на СРК се върнат към норма, е показано възстановяване на приема на аторвастатин или въвеждане на най-ниска доза алтернативен продукт, от групата на статините, като в този случай се налага мониториране.

Приемът на аторвастатин трябва да се преустанови в случай на значително покачване на нивата на СРК (> 10 пъти над горната граница на нормата) или в случаите на диагностициране или подозрение за рабдомиолиза.

Рискът от рабдомиолиза се повишава, когато аторвастатин се приема съвместно с продукти като: циклоспорин, еритромицин, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, ниацин, гемфиброзил, други деривати на фибриновата киселина или HIV- протеазни инхибитори (виж раздел 4.5 и раздел 4.8). Рискът от миопатия може да се повиши при съвместната употреба с езетимиб. В случай на поява на възможност за прилагане на алтернативни терапии, те трябва да се обмислят. Ако съвместната употреба на тези продукти е необходима, трябва да се прецени съотношението полза/риск. Когато пациентите получават лекарства, които повишават плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва по-ниска начална доза аторвастатин. Трябва да се внимава при употребата с циклоспорин, кларитромицин и итраконазол. В тези случаи е необходимо клинично мониториране (виж раздел 4.5).

При пациенти под 18 годишна възраст ефикасността и безопасността за период на лечение по-дълъг от 52 седмици не са проучени и ефектите на продължителните влияния върху сърдечно-съдовата система са непознати. Ефектът на аторвастатин при деца < 10 годишна възраст и момичета, преди менструация, не е изследван.

Продължителните ефекти върху развитието, растежа и узряването през пубертета са непознати. Аторвастатин съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, Lapp лактозна недостатъчност и глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този продукт.

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

Рискът от миопатия по време на лечение с НМГ-СоА редуктазни инхибитори се повишава при едновременната употреба на циклоспорин, фибрати, макролидни антибиотици като еритромицин; азолови антимиотици; HIV-протеазни инхибитори или ниацин и в редки случаи се развива рабдомиолиза с бъбречно нарушение, което включва и последваща миоглобулинурия. В случаите, когато съвместната употреба на тези продукти с аторвастатин е наложителна, съотношението полза/риск трябва да бъде внимателно преценено. Когато пациентите получават продукти, които повишават плазмената концентрация на аторвастатин, началната еднократна дневна доза аторвастатин е 10 mg. В случай, че приемат циклоспорин, кларитромицин или итраконазол, трябва да се използва по-ниска доза аторвастатин (виж раздел 4.2 и по-надолу). Нивата на липидите трябва да се изследват, за да се потвърди, че се използва най-ниската необходима доза аторвастатин. (виж раздел 4.4).

##### Инхибитори на цитохром P450 3A4

Аторвастатин се метаболизира чрез цитохром P450 3A4. Взаимодействия могат да се появят при едновременна употреба на аторвастатин с инхибитори на цитохром P450 3A4 (напр. циклоспорин; макролиди като еритромицин и кларитромицин; нефазодон; азоли като итраконазол; HIV-протеазни инхибитори). Може да се наблюдава повишаване на плазмената концентрация на аторвастатин при съвместната употреба на продуктите. Поради това, тя трябва да се извършва много внимателно (виж раздел 4.4).

##### Транспортерни инхибитори

Аторвастатин и неговите метаболити са субстрати на OATP1B1 и P- гликопротеин транспортерите. Инхибиторите на тези транспортери (напр. циклоспорин), могат да повишат системния ефект на аторвастатин. Съвместната употреба на аторвастатин 10 mg и циклоспорин 5,2 mg/kg/ден води до покачване с 8.7 на кривата на AUC. В случаите, когато се налага съвместна употреба на аторвастатин с ципрофлоксацин, дозата на аторвастатин не трябва да превишава 10 mg.

##### Еритромицин, кларитромицин

Еритромицин и кларитромицин са познати инхибитори на цитохром P450 3A4. Съвместната употреба на аторвастатин 80 mg OD и еритромицин (500 mg QID) води до 33%-но покачване на експозицията на общата активност на аторвастатин. Съвместната употреба на аторвастатин 80 mg OD и

кларитромицин (500 mg два пъти дневно) води до покачване 4.4 пъти на експозицията на аторвастатин. В случаи, където съвместната употреба на аторвастатин с кларитромицин е наложителна, се препоръчват по-ниски поддържащи дози аторвастатин. При дози над 40 mg, е необходимо подходящо клинично мониториране на пациентите.

#### Итраконазол

Съвместната употреба на аторвастатин 40 mg и итраконазол 200 mg дневно, води до с 2.5-3.3 покачване на експозицията на аторвастатин. В случаите, където съвместната употреба е необходима, поддържащата дневна доза аторвастатин не трябва да превишава 40 mg. Пациенти, които нормално получават 80 mg аторвастатин, трябва да намалят дозата по време на съвместната употреба с итраконазол или като алтернатива (в случаи на кратък лечебен курс с антимикотичен продукт), може да се приложи временно прекратяване на лечението с аторвастатин.

#### Протеазни инхибитори

Съвместната употреба на аторвастатин и протеазни инхибитори на цитохром P450 3A4, води до приблизително двойно покачване на плазмената концентрация на аторвастатин. Липидните нива трябва да се следят, за да се потвърди, че се прилагат най-ниските ефективни дози.

#### Дилтиазем хидрохлорид

Съвместната употреба на аторвастатин 40 mg и дилтиазем 240 mg води до покачване с 51% на плазмената концентрация на аторвастатин. След приложението на дилтиазем или при последващо приспособяване на дозата, е препоръчително мониториране на тези пациенти.

#### Сок от грейпфрут

Съдържа един или повече компонента, които инхибират CYP3A4 и могат да доведат до покачване на плазмената концентрация на продукти, които се инхибират чрез CYP3A4. Приемът на 240 ml сок от грейпфрут води до покачване с 37% на AUC на аторвастатин и понижава с 20.4% AUC на активния ортохидрокси метаболит. Приемът на големи количества на сок от грейпфрут (над 1.2 l дневно в продължение на 5 дни) повишава AUC на аторвастатин 2.5 пъти и AUC на активните (аторвастатин и метаболити) HMG-Co-редуктазни инхибитори 1.3 пъти. Поради това съвместната употреба на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин не е препоръчителна.

#### Индуктори на цитохром P450 3A4

Съвместната употреба на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A4 (напр. ефавиренц, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до променливо намаляване на концентрацията на аторвастатин.

Поради двойният механизъм на действие на рифампин (цитохром P450 3A4 инхибитор и индуктор на хепатоцитния транспортер OATP1B1), едновременната употреба на аторвастатин с рифампин се препоръчва, като забавянето на приема на аторвастатин след приема на рифампин води до значително намаление на плазмената концентрация на аторвастатин.

#### Верапамил и амиодарон

Не са проведени проучвания за взаимодействието на аторвастатин и верапамил. Както верапамил, така и амиодарон инхибират активността на CYP3A4 и съвместният им прием с аторвастатин може да доведе до покачване на времето на експозиция на аторвастатин. Липидните нива трябва да се следят, за да се потвърди, че се прилагат най-ниските ефективни дози аторвастатин.

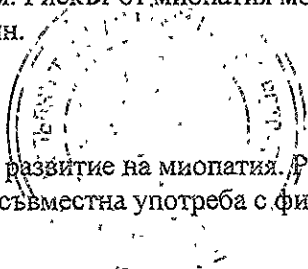
#### Езетимиб

Самостоятелната употреба на езетимиб е свързана с миопатия. Рискът от миопатия може да се повиши при съвместната употреба на езетимиб и аторвастатин.

#### Едновременно приложение с други лекарствени продукти

##### Гемфиброзил/Фибрати

Употребата на фибрати самостоятелно понякога е свързана с развитие на миопатия. Рискът от аторвастатин-индуцирана миопатия може да се повиши при съвместна употреба с фибрати (виж



раздел 4.4). Съвместната употреба на гемфиброзил 600 mg BID два пъти дневно води до покачване с 24% на експозицията на аторвастатин.

#### *Дигоксин*

В случаите на прием на многократни дози дигоксин и 10 mg дневна доза аторвастатин едновременно, не се повлиява устойчивото състояние на плазмената концентрация на дигоксин. Концентрацията на дигоксин се повишава с приблизително 20% след едновременно приложение на дигоксин и 80 mg дневна доза аторвастатин. Това взаимодействие може да бъде обяснено с инхибирането на транспортния мембранен протеин, P-гликопротеин. Пациентите, приемащи дигоксин трябва да бъдат подходящо мониториранни.

#### *Перорални контрацептиви*

Съвместната употреба на аторвастатин с перорални контрацептиви води до повишаване на плазмената концентрация на норетиндрон и етинил оестрадиол. Този факт трябва да се има предвид при избор на подходящата доза на контрацептива.

#### *Колестипол*

Плазмената концентрация на аторвастатин и неговите активни метаболити се понижава (с приблизително 25%), когато колестипол се приема съвместно с аторвастатин. Въпреки това ефектът върху липидите се повишава в случаите, когато аторвастатин и колестипол се приемат съвместно, сравнено с приемането на всеки един от продуктите самостоятелно.

#### *Антиацид*

Съвместната употреба на аторвастатин с перорални антиацидни субстанции, съдържащи магнезий и алуминиеви хидроксида, води до понижаване на плазмената концентрация на аторвастатин и неговите активни метаболити с приблизително 35%, обаче не се наблюдава промяна в понижаването на LDL-C.

#### *Варфарин*

Съвместната употреба на аторвастатин с варфарин води до слабо понижаване на протромбиновото време по време на първия ден от лечението, като показателят се връща в норма в рамките на 15 дни от началото на лечението с аторвастатин. Въпреки това, пациентите получаващи варфарин трябва да се мониторират внимателно, когато Аторвастатин се прибави към лечението им.

#### *Феназон*

В случаите на прием на многократни дози на аторвастатин и феназон, се наблюдава незначителен или недоловим ефект в клирънса на феназон.

#### *Циметидин*

При проведено изследване за взаимодействие между циметидин и аторвастатин не се наблюдават никакви взаимодействия.

#### *Амлодипин*

При проведено изследване на лекарствените взаимодействия, извършено върху здрави пациенти, съвместният прием на аторвастатин 80 mg и амлодипин 10 mg води до покачване с 18% на експозицията на аторвастатин.

#### *Други*

При клинични проучвания, в които аторвастатин се прилага съвместно с антихипертензивни и хипогликемични продукти, не са наблюдавани никакви значителни взаимодействия.

### **4.6 Бременност и кърмене**

Аторвастатин е противопоказан по време на бременност и кърмене. Жени в детородна възраст трябва да приемат подходящи контрацептиви по време на лечението с аторвастатин. Безопасността на аторвастатин по време на бременност и кърмене не е доказана.

Няма данни при проучвания с животни, че HMG-CoA редуктазните инхибитори могат да повлияват развитието на ембриона или плода. Развитието на поколението на плъхове е забавено и постнаталното оцеляване намалява, когато майките- плъхове са били подложени на действието на аторвастатин в дози над 20 mg/ kg/ ден (клинично системно действие).

При плъхове, плазмената концентрация на аторвастатин и неговите активни метаболити е подобна на тази в кърмата им. Не се знае дали този продукт и неговите метаболити се екскретират в кърмата.

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

Аторвастатин има незначителен ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции са от страна на стомашно-чревния тракт, включващи запек, метеоризъм, диспепсия и коремна болка. Те обикновено отшумяват в хода на продължителното лечение. По-малко от 2% от пациентите в клинични проучвания прекратяват приема на продукта, поради нежелани лекарствени реакции, дължащи се на приема на аторвастатин. Базирайки се на данни от клинични проучвания и обширни пост-маркетингови проучвания, следващата информация представя честотата на нежеланите лекарствени реакции на аторвастатин. Според приблизителната честота на реакциите те са разделени по следният начин: чести (1/100, < 1/10); нечести (1/1,000, < 1/100); редки (1/10,000, < 1/1,000); много редки (1/10,000).

##### Стомашно- чревни нарушения:

Чести: стомашна болка, запек, метеоризъм, диспепсия , гадене, диария

Нечести: анорексия, повръщане

##### Нарушения на кръвта и лимфната система:

Нечести: тромбоцитопения

##### Нарушения на имунната система:

Чести: алергични реакции

Много редки: анафилаксия

##### Нарушения на ендокринната система:

Нечести: алопеция, хипергликемия, хипогликемия, панкреатит

##### Психиатрични нарушения:

Чести: безсъние

Нечести: амнезия

##### Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие, обърканост, парастезия, хипоестезия

Нечести: периферна невропатия

Много редки: дисгеозия

##### Зрителни нарушения:

Много редки: визуални нарушения

##### Хепато-билиарни нарушения:

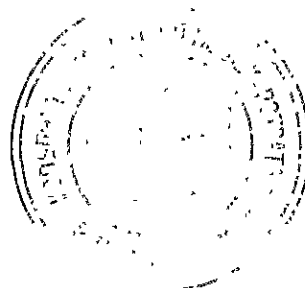
Редки: хепатит, холестатична жълтеница

Много редки: чернодробна недостатъчност

##### Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: обрив, пруритус

Нечести: уртикария





Редки: ангионевротичен едем, булозен обрив (включително еритема мултиформе, синдром на Стиевън-Джонсън и токсична епидермална некролиза).

#### **Нарушения на ухото и лабиринта:**

Чести: звън в ушите

Много редки: загуба на слух

#### **Нарушения на мускуло-скелетната система:**

Чести: миалгия, артралгия, болки в гърба

Чести: миопатия, мускулни спазми

Редки: миозит, рабдомиолиза

Много редки: руптура на сухожилие

#### **Нарушения на репродуктивната система:**

Чести: импотентност

Много редки: гинекомастия

#### **Общи нарушения:**

Чести: астения, гръдна болка, периферна едема.

Чести: неразположение, напъняване.

#### **Изследвания**

Както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, които повишават серумните трансминази, така и при аторвастатин се наблюдава тази реакция. Тези промени са обикновено умерени, обратими и не налагат прекратяване на лечението. Клинично важни (>3 пъти над горната граница на нормата) повишавания в серумните трансминази се наблюдават при 0.8% от пациентите. Тези повишавания са дозо зависими и са обратими при всички пациенти.

Повишени нива на серумната креатин фосфокиназа (СРК) повече от 3 пъти над горната граница на нормата се наблюдават при 2.5% от пациентите, приемащи аторвастатин, както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, прилагани в тези изследвания. При 0.4 % от третираните с аторвастатин пациенти се наблюдават нива около 10 пъти по-високи от нормалната горна граница (виж раздел 4.4).

### **4.9 Предозиране**

При предозиране с аторвастатин не се налага специфично лечение. В случай на предозиране пациентът трябва да се лекува симптоматично и да се предприемат подходящи мерки. Трябва да се направят изследвания на чернодробната функция и да се проследяват нивата на серумната СРК. Поради продължителното свързване на аторвастатин с плазмените протеини, не се очаква хемодиализата да покачва значително стойността на клирънса.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на HMG- CoA редуктазата, ниво-ограничаваш ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А в мевалонат, прекурсор на стеролите, включително холестерол. Триглицеридите и холестерола в черния дроб са включени в състава на липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и постъпват в плазмата, достигайки до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се включват в катаболизма главно чрез рецептори с висок афинитет към LDL (LDL-рецептори). Аторвастатин намалява плазмената концентрация на холестерол и концентрацията на липопротеини в серума чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и впоследствие на холестероловата биосинтеза в

черния дроб и повишава броя на хепатоцитните LDL-рецептори върху клетъчната повърхност с цел по-добър катаболизъм на LDL.

Аторвастатин намалява LDL продукцията и броя на LDL- частиците. Той води до значително и продължително повишаване на LDL- рецепторната активност, както и до значителна промяна на качеството на LDL- частиците. Аторвастатин е ефективен за намаляване на LDL-C при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, група пациенти, която обичайно не се повлиява от продукти, понижаващи липидите.

Аторвастатин намалява концентрацията на тоталния-С (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), аполипопротеин В (34% - 50%) и триглицериди (14% - 33%) като дава променливо покччване на HDL-C и аполипопротеин А1 в направено дозозависимо проучване.

Дозозависим клиничен отговор при пациенти с първична хиперхолестеролемия

Доза на аторвастатин(mg)	N брой	тотален-С (%)	LDL-C (%)	Апо В (%)	TG (%)	HDL-C (%)
Плацебо	12	5	8	6	-1	-2
10	11	-30	-41	-34	-14	4
20	10	-35	-44	-36	-33	12
40	11	-38	-50	-41	-25	-3
80	11	-46	-61	-50	-27	3

Преизчислен среден % промяна от контролата

Тези резултати се отнасят за пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилни форми на хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

Понижаването на нивата на тоталния- С, LDL- С и аполипопротеин В намалява риска от сърдечно-съдови инциденти и сърдечно-съдова смърт. Проучванията относно смъртността и заболяемостта все още не са завършени.

#### Атеросклероза

При Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid- Lowering Study (REVERSAL) проучване се проследява ефектът на интензивното намаляване на липидите с аторвастатин 80 mg и в стандартна степен намаляване от страна на правастатин 40 mg на коронарната атеросклероза, като това се доказва с вътресъдово ултразвуково изследване (IVUS), по време на ангиография, при пациенти със заболяване на коронарните артерии. В това рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, контролирано клинично проучване, проведено при 502 пациента за период от 18 месеца, резултатите от IVUS служат като основа. В групата пациенти, приемащи аторвастатин (n=253), се наблюдава намаляване на прогресията на атеросклерозата.

Средната процентна промяна на тоталният обем на атеромите (които са първичният критерий в изследването), сравнена с този в началото на проучването била 0.4% (p=0.98) в групата на пациентите, приемащи аторвастатин; +2.7% (p=0.001) в групата на пациентите, приемащи правастатин (n=249). Сравнен с правастатин, ефектът на аторвастатин е значителен (p=0.02). Влиянието на интензивното липидно понижаване върху сърдечно-съдовата система (напр.реваскуализация, нефатален миокарден инфаркт, коронарна смърт) не е проучен в това изследване.

В групата на пациентите, приемащи аторвастатин LDL-C се понижава със средно 2.04 mmol/L ± 0.8 (78.9 mg/dl ± 30) от установения в началото на изследването 3.89 mmol/L ± 0.7 (150 mg/dl ± 28). При пациентите приемащи правастатин, LDL-C се понижава средно с 2.85 mmol/L ± 0.7 (110 mg/dl ± 26) от установения в началото на изследването 3.89 mmol/L ± 0.7 (150 mg/dl ± 26) (p<0.0001). Аторвастатин също така води до значително снижаване на TC със средно 34.1% (правастатин: -18.4%, p<0.0001), средните нива на TG с 20% (правастатин: -6.8%, p<0.0009), и средните нива на аполипопротеин В с

39.1% (правастатин: -22.0%,  $p < 0.0001$ ). Наблюдава се средно понижаване с 36.4% на CRP на аторвастатин, сравнено с 5.2% понижаване на CRP в групата на правастатин ( $p < 0.0001$ ).

Резултатите от изследването са получени при прилагане на доза от 80 mg. Затова те не биха могли да се екстраполират за по-ниски дози.

Профилите за безопасност и толерантност в двете групи са сходни.

Влиянието на интензивно липидно понижаване на аторвастатин върху сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост не е проучен в това изследване. Поради това, клиничното значение на тези резултати за първичната и вторична превенция на сърдечно-съдовите инциденти е неизвестно.

#### Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия при педиатрични пациенти

При едно двойно-сляпо, контролирано проучване, последвано от открита фаза, 187 момчета и момичета от 10-17 години, при които има месечен цикъл (средна възраст 14.1 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (FH) или тежка хиперхолестеролемия са изследвани на случаен принцип ( $n=140$ ) или плацебо ( $n=47$ ) за 26 седмици и след това всички са получавали аторвастатин за период от 26 седмици. Изискванията за включване в проучването били: 1) LDL-C ниво  $\geq 4.91$  mmol/l и 2) LDL-C  $\geq 4.14$  mmol/l и трябвало да имат позитивна фамилна анамнеза за FH или ранно развито се първично или вторично сърдечно-съдово заболяване. Средните нива на LDL-C били 5.65 mmol/l (варирайки: 3.58-9.96 mmol/l) в групата, приемаща аторвастатин и 5.95 mmol/l (варирайки: 4.14-8.39 mmol/l) в плацебо групата. Единичната дневна доза аторвастатин била 10 mg в рамките на първите 4 седмици и се покачвала до 20 mg, в случаите когато нивото на LDL-C било  $> 3.36$  mmol/l. Броят на пациентите, третирани с аторвастатин, при които имало необходимост от покачване на дозата след период от 4 седмици в рамките на двойно сляпата фаза бил 80 (57.1%).

Аторвастатин значително понижава плазменото ниво на тоталния-C, LDL-C, триглицеридите и аполипопротеин В в рамките на 26-седмичната сляпа фаза (виж таблица 2).

Таблица 2. Липидопонижаващ ефект на аторвастатин при подрастващи момчета и момичета с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия или тежка хиперхолестеролемия (среден процент промяна от контролата в крайната точка при умишлено третирана популация)						
Доза	N	Тотален -C	LDL-C	HDL-C	TG	Апо В
Плацебо	47	-1.5	-0.4	-1.9	1.0	0.7
Аторвастатин	140	-31.4	-59.6	2.8	-12.0	-34.0

В рамките на 26-седмичната двойно-сляпа фаза средно постигнатата стойност на нивото на LDL-C била 3.38 mmol/l (варирайки: 1.81- 6.26 mmol/l) в групата на аторвастатин и 5.91 mmol/l (варирайки: 3.93- 9.96 mmol/l) в плацебо групата.

В едно ограничено проведено контролирано проучване, не се е наблюдавал установим ефект върху растежа или сексуалното развитие при момчета или в менструалния цикъл при момичета.

Аторвастатин не е проучен при контролирани клинични изследвания, засягащи пациенти в предпубертетна възраст или деца под 10 годишна възраст.

#### Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

Ефектът на аторвастатин върху фатални и нефатални сърдечно-съдови заболявания на коронарните артерии е оценен в рамките на едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване на Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Пациентите били хипертоници, от 40 до 79 годишна възраст, които нямали предшествващ миокарден инфаркт или не били лекувани за стенокардия и имали нива на TC  $\leq 6.5$  mmol/l (251 mg/dl). Всички пациенти имали поне 3 от предварително определените рискови фактори за развитие на сърдечно-съдово заболяване: мъже, над 55 годишна възраст, пушачи, диабетици, анамнеза за хронично сърдечно-съдово заболяване с релативност първа степен, TC/HDL-C  $> 6$ , периферно съдово заболяване, лявокамерна хипертрофия, предшествващ сърдечно-съдов инцидент, специфична ЕКГ промяна, протеинурия/албуминурия. Не всички пациенти са били оценени като такива с висок риск от развитие на първи сърдечно-съдов инцидент.

Пациентите били подложени на антихипертензивна терапия (амлодипин или атенолол) или аторвастатин 10 mg дневно ( $n=5,168$ ) или плацебо ( $n=5,137$ ).

Абсолютният и относителен понижаващ риска ефект на аторвастатин е както следва:

Инцидент	Понижаване на относителния риск (%)	№. на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Понижаване на абсолютния риск <sup>1</sup> (%)	р-стойност
Фатално хронично сърдечно-съдово заболяване плюс нефатален миокарден инфаркт	36	100 спрямо 154	1.1	0.0005
Общо сърдечно-съдови инциденти и реваскуляционни процедури	20	389 спрямо 483	1.9	0.0008
Общо коронарни инциденти	29	178 спрямо 247	1.4	0.0006

<sup>1</sup> Базирайки се на различията в общата честота на инцидентите, наблюдавани при средно проследяване от 3.3 години

Общата смъртност и сърдечно-съдовата смъртност не са значително снижени (185 спрямо 212 инцидента,  $p=0.17$  и 74 спрямо 82  $p=0.51$ ). При подгрупови анализи според пола (81% мъже, 19% жени), ползата от аторвастатин се наблюдава при мъже, но не може да се установи при жени, вероятно поради ниското ниво на инциденти в подгрупата на жените. Общата и сърдечно-съдова смъртност били числено по-високи при жени (38 спрямо 30 и 17 спрямо 12), но това няма статистическа стойност. Има значително лечебно взаимодействие при основната антихипертензивна терапия- основната крайна стойност на фатално хронично сърдечно-съдово заболяване плюс нефатален миокарден инфаркт била значително понижена при пациентите на аторвастатин, които са приемали 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 фаталните и нефатални сърдечно-съдови заболявания бил също така проучен при едно рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, плацебо-контролирано проучване Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), проведено при пациенти с тип 2 захарен диабет, от 40 до 75 годишна възраст, без анамнеза за предшестващо сърдечно-съдово заболяване, имащи стойности на LDL-C  $\leq 4.14$  mmol/l (160 mg/dl) и TG  $\leq 6.78$  mmol/l (600 mg/dl). Всички пациенти имали поне един от следните рискови фактори: хипертония, пушачи, ретинопатия, микроалбуминурия или макроалбуминурия.

Пациентите били третирани с аторвастатин 10 mg дневно ( $n=1,428$ ) или плацебо ( $n=1,410$ ) за период от 3.9 години.

Абсолютният и относителен понижаващ риска ефект на аторвастатин е както следва:

Инцидент	Понижаване на относителния риск (%)	№. на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Понижаване на абсолютния риск (%)	р-стойност
Главни сърдечно-съдови инциденти (фатален или нефатален АМІ, тих МІ, СНД смърт, нестабилна ангина пекторис, САВГ, РТСА, реваскулялизация, инсулт)	37	83 спрямо 127	3.2	0.001
МІ(фатален и нефатален ОМІ, тих МІ)	42	38 спрямо 64	1.9	0.007
Инсулт(фатален и нефатален)	48	21 спрямо 39	1.3	0.0163

Базирайки се на различията в общата честота на инцидентите, наблюдавани при средно проследяване от 3.9 години. AMI=остър миокарден инфаркт; CABG= коронарен артериален байпас; CHD=сърдечно заболяване на коронарните артерии; MI= миокарден инфаркт; PTCA = перкутанна транслуминална ангиопластика.

Няма данни за различие в лечебния ефект в зависимост от пола, възрастта или началните нива на LDL-C. Наблюдава се благоприятно развитие в нивото на смъртност (82 смъртни случая при плацебо групата спрямо 61 в групата на аторвастатин,  $p=0.0592$ )

#### *Рекурентен инсулт*

При Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) ефектът на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо върху инсулта се оценява при 4731 пациента, които са преживели инсулт или преходно исхемично увреждане в рамките на предходните 6 месеца и нямат анамнеза за коронарно сърдечно заболяване. Пациентите били 60% мъже, от 21-92 годишна възраст (средно 63 годишна възраст) и са имали изходно ниво на LDL -133 mg/dl (3.4 mmol/l). Средното ниво на LDL-C по време на лечението с аторвастатин било 73 mg/dl (1.9 mmol/l) и 129 mg/dL (3.3 mmol/L) при плацебо. Средното проследяване продължило 4.9 години.

Аторвастатин 80 mg понижава риска от фатален или нефатален инсулт с (HR 0.85; 95% CI, 0.72-1.00;  $p=0.05$  или 0.84; 95% CI, 0.71-0.99;  $p=0.03$  15% сравнено с изходните стойности.) спрямо получените при плацебо. Смъртността поради всички причини била 9.1%(216/2365) в групата на аторвастатин спрямо 8.9% (211/2366) при плацебо.

В последващ анализ се установява, че аторвастатин 80 mg понижава риска от исхемичен инсулт (218/2365, 9.2% спрямо 274/2366, 11.6%,  $p=0.01$ ) и повишава риска от хеморагичен инсулт с (55/2365, 2.3% спрямо 33/2366, 1.4%,  $p=0.02$ ), сравнен с плацебо.

- рискът от хеморагичен инсулт се покачва при пациенти, които в началото на изследването имат анамнеза за прекаран хеморагичен инсулт (7/45 за аторвастатин спрямо 2/48 за плацебо; HR 4.06; 95% CI, 0.84-19.57)
- рискът от хеморагичен инсулт се покачва при пациенти, които в началото на изследването имат анамнеза за прекаран лакунарен инфаркт (20/708 за аторвастатин спрямо 4/701 за плацебо; HR 4.99; 95% CI, 1.71-14.61), но рискът от исхемичен инсулт се понижава при тези пациенти (79/708 за аторвастатин спрямо 102/701 за плацебо; HR 0.76; 95% CI, 0.57-1.02). Възможно е крайният риск от инсулт да се повишава при пациенти с лакунарен инфаркт, които получават аторвастатин в доза 80 mg/ден.

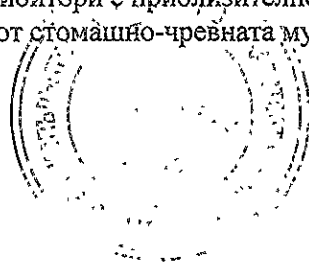
Смъртността, поради всички причини била 15.6% (7/45) за аторвастатин спрямо 10.4% (5/48) в подгрупата на пациентите с предходен хеморагичен инсулт. Смъртността поради всички причини била 10.9% (77/708) за аторвастатин спрямо 9.1% (64/701) за плацебо в подгрупата на пациентите с предходен лакунарен инфаркт.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Абсорбция*

Аторвастатин се абсорбира бързо след перорален прием; максимална плазмена концентрация (C<sub>max</sub>) се достига след 1 до 2 часа. Степенът на абсорбция е пропорционална на дозата на аторвастатин. След перорален прием, аторвастатин филмирани таблетки имат от 95% до 99% бионаличност, в зависимост от оралната резорбция. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12%, а системната наличност на HMG-CoA редуктазните инхибитори е приблизително 30%. Ниската системна бионаличност се отдава на пре-системния клирънс от стомашно-чревната мукоза и/или на ефекта на първо преминаване през черния дроб.

### *Разпределение*



Основният обем на разпределение на аторвастатин е приблизително 381 l. Аторвастатин се свързва в 98% с плазмените протеини.

#### *Метаболизъм*

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- парахидросилатни производни и различни продукти на бета-окисление. По други пътища на метаболизиране тези продукти се метаболизират чрез глюкоронидация. Ин витро, инхибирането на HMG-CoA редуктазата от орто- и парахидроксилните метаболити е равно на това на аторвастатин. Приблизителни 70% от циркулиращата инхибиторна активност на HMG-CoA редуктазите се дължи на активните метаболити.

#### *Екскреция*

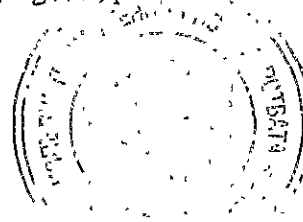
Аторвастатин се елиминира основно през жлъчката, следвайки хепаталния и/или екстрахепаталния метаболизъм. Този лекарствен продукт не е подложен на значителен ентерохепатален кръговрат. Основният плазмен полуживот на аторвастатин при хора е 14 часа. Полуживотът на инхибиторното действие на HMG-CoA е приблизително 20 до 30 часа, поради наличието на активни метаболити.

#### *Специални популации*

- Хора в напреднала възраст: Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите метаболити са по- високи при здрави индивиди в напреднала възраст, отколкото при по-млади възрастни, докато ефектът върху липидите е подобен на този при по-млади възрастни.
- Деца: Не е налична информация относно фармакокинетиката за тази група пациенти.
- Пол: Концентрацията на аторвастатин и неговите активни метаболити при жени се различава от тази при мъже (Жени: приблизително 20% по-висока C<sub>max</sub> и приблизително 10% по-ниска за AUC). Тези различия нямат клинично значение, водещо до клинично значими разлики в ефекта върху липидите при жени и мъже.
- Бъбречна недостатъчност: Бъбречните заболявания нямат влияние върху плазмената концентрация или върху липидопонижаващия ефект на аторвастатин и неговите активни метаболити.
- Чернодробна недостатъчност: Плазмената концентрация на аторвастатин и активните му метаболити значително се покачва (приблизително 16 пъти при кривата на C<sub>max</sub> и 11 пъти на кривата на AUC) при пациенти с хронично алкохолно чернодробно заболяване (Childs-Pugh B).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Аторвастатин не е канцерогенен при плъхове. Максималната използвана доза била 63 пъти по- висока отколкото максимално допустимата за човека (80mg/ден) базирана на mg/kg телесна маса и 8 до 16-пъти базирана на AUC (0-24), оценена като такава чрез тоталната инхибиторна активност. В двугодишно проучване при мишки, инцидентите на хепатоцелуларен аденом при мъжките екземпляри и хепатоцелуларен карцином при женските индивиди се повишава в зависимост от максималната използвана доза, като максималната използвана доза, която е била прилагана е 250-пъти по-висока, отколкото при човек, базирайки се на mg/kg телесно тегло. Системното действие било 6 до 11 пъти по-високо, базирайки се на AUC (0-24). Аторвастатин не проявява мутагенен или кластогенен потенциал, оценен при 4 инвитро теста с или без метаболитна активност и при едно ин vivo проучване. Про проучвания с животни аторвастатин няма ефект върху размножителната способност на мъжките и женските екземпляри при дози от 175 и 225 mg/mg/ден, респективно не е тератогенен.



## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Сърцевина на таблетката:

Безводна лактоза  
Микрокристална целулоза  
Хидрокси пропил целулоза-L  
Безводен натриев карбонат  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Кроскармелоза натрий  
Натриев лаурил сулфат  
Магнезиев стеарат  
Бутилхидроксанизол  
Бутилхидрокситолуен

#### Филм покритие:

Поливинилов алкохол  
Титанов диоксид (E171)  
Талк  
Лецитин  
Ксантанова гума

#### Печатно мастило:

Opracode S-1-17823

### 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

### 6.3 Срок на годност

18 месеца

### 6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### 6.5 Данни за опаковката

Блистери от алуминий, покрити с алуминиево фолио, покрито със single.

HDPE бутилка с полипропиленова завинтваща се капачка.

Блистери от полиамид/ алуминиево фолио/ поливинил хлорид с алуминиево фолио с лаково покритие за предпазване от топлина

ОПА /Алуминий / ПВХ/ Алуминий

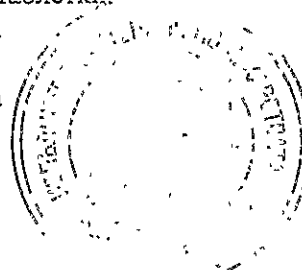
Блистери от Алуминий /Алуминий

Опаковки от по: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 98 или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.



**7. Притежател на разрешението за употреба**

УНИФАРМ АД, София 1797, ул. "Трайко Станоев" №3, България

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**9. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Януари 2010 г.

