

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аванор Плюс 40 mg/10 mg филмирани таблетки
Avanor Plus 40 mg/10 mg film-coated tablets

Аванор Плюс 80 mg/10 mg филмирани таблетки
Avanor Plus 80 mg/10 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20270060/61

Разрешение №

ВЗ/МА/МР - 64823-7, 07-03-2024

Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Аванор Плюс 40 mg/10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg аторвастатин (atorvastatin) (като аторвастатин калций трихидрат [atorvastatin calcium trihydrate]) и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Аванор Плюс 80 mg/10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg аторвастатин (atorvastatin) (като аторвастатин калций трихидрат [atorvastatin calcium trihydrate]) и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка Аванор Плюс 40 mg/10 mg съдържа 5,81 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Аванор Плюс 40 mg/10 mg филмирани таблетки

Бели, с форма на капсула, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размери приблизително 16,1 x 6,1 mm.

Аванор Плюс 80 mg/10 mg филмирани таблетки

Жълти, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размери приблизително 19,1 x 7,6 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

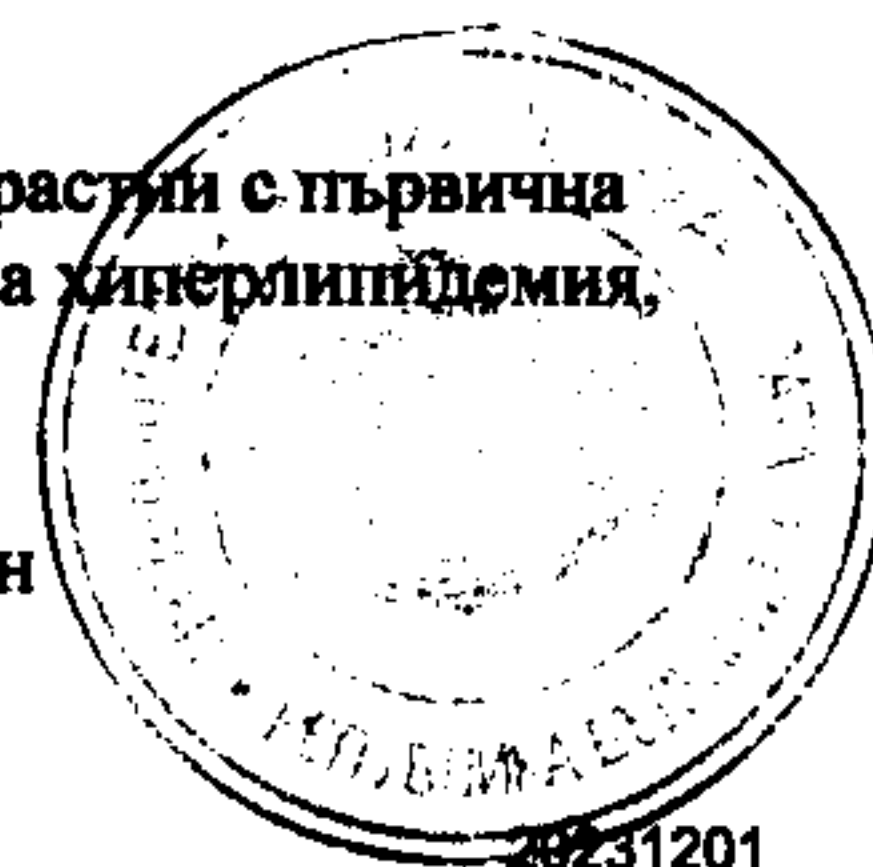
Профилактика на сърдечно-съдови инциденти

Аванор Плюс е показан за намаляване на риска от сърдечно-съдови инциденти (вж. точка 5.1) при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) и анамнеза за остър коронарен синдром (ОКС), с или без предшестваща терапия със статин.

Хиперхолестеролемия

Аванор Плюс е показан като допълнителна терапия към диетата при възрастни с първична (хетерозиготна фамилна и нефамилна) хиперхолестеролемия или смесена хиперлипидемия, където употребата на комбинацията е подходяща.

- пациенти, които не са задоволително контролирани само със статин
- пациенти, вече лекувани със статин и езетимиб



Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (Homozygous Familial Hypercholesterolaemia, HoFH)

Аванор Плюс е показан като допълнителна терапия към диетата при възрастни с HoFH. Пациентите могат също да получат допълнителна терапия (напр. афереза на липопротеини с ниска плътност [low-density lipoprotein, LDL]).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хиперхолестеролемия и/или исхемична болест на сърцето (с анамнеза за ОКС)

Пациентът трябва да е на подходяща диета за понижаване на липидите и трябва да продължи тази диета по време на лечението с Аванор Плюс.

Дозовият диапазон на Аванор Плюс е от 10 mg/10 mg на ден до 80 mg/10 mg на ден. Типичната доза е 10 mg/10 mg веднъж дневно. Нивото на LDL холестерола (LDL-C) на пациента, рисковият статус за ИБС и отговорът към текущата терапия за понижаване на холестерола трябва да се вземат предвид при започване на терапията или коригиране на дозата.

Дозата на Аванор Плюс трябва да бъде индивидуализирана въз основа на известната ефикасност на различните дози на Аванор Плюс (вж. точка 5.1, Таблица 4) и на отговора на текущата холестерол-понижаваща терапия. Корекция на дозата трябва да се извършва на интервали от 4 или повече седмици.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Дозата на Аванор Плюс при пациенти с HoFH е 10 mg/10 mg до 80 mg/10 mg дневно. Аванор Плюс може да се използва при тези пациенти като допълнение към други липидо-понижаващи терапии (напр. LDL афереза) или самостоятелно.

Едновременно приложение с други лекарства

Приемът на Аванор Плюс трябва да става или ≥ 2 часа преди, или ≥ 4 часа след приема на секвестрант на жлъчните киселини.

При пациенти, приемащи антивирусни средства за лечение на хепатит С елбасвир/гразопревир едновременно с Аванор Плюс, дозата на Аванор Плюс не трябва да надвишава 20 mg/10 mg на ден (вж. точки 4.4 и 4.5).

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Аванор Плюс при деца не е установена (вж. точка 5.2). Липсват данни.

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Аванор Плюс е за перорално приложение. Аванор Плюс може да се прилага като **единична доза** по всяко време на деня, със или без храна.



4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Терапията с Аванор Плюс е противопоказана по време на бременност и кърмене, и при жени с детероден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6).

Аванор Плюс е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо покачване на серумните трансаминази, превишаващи 3 пъти горната граница на нормата (ГГН).

Аванор Плюс е противопоказан при пациенти, лекувани с антивирусни средства за лечение на хепатит С - глекапревир/пибрентасвир.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миопатия/рабдомиолиза

В постмаркетингов опит с езетимиб са докладвани случаи на миопатия и рабдомиолиза. Повечето пациенти, които са развили рабдомиолиза, са приемали статин едновременно с езетимиб. Рабдомиолиза обаче е докладвана много рядко при монотерапия с езетимиб и много рядко при добавяне на езетимиб към други продукти, за които е известно, че повишават риска от рабдомиолиза.

Аванор Плюс съдържа аторвастатин. Аторвастатин, като други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, в редки случаи може да засегне скелетните мускули и да причини миалгия, миозит и миопатия, която може да прогресира до рабдомиолиза, потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със значително повишаване на нивата на креатинфосфокиназата (КФК) (> 10 пъти ГГН), миоглобинемия и миоглобинурия, която може да доведе до бъбречна недостатъчност.

Преди началото на лечението

Аванор Плюс трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори към рабдомиолиза. Нивото на КФК трябва да бъде измерено преди началото на лечението в следните ситуации:

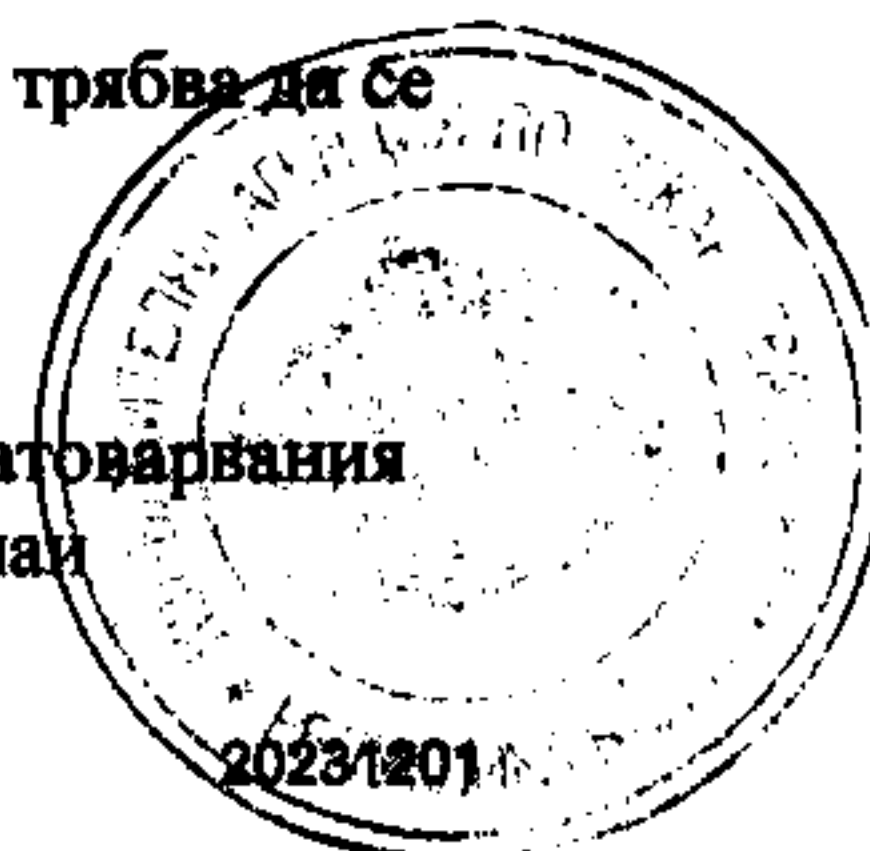
- бъбречно увреждане,
- хипотиреоидизъм,
- индивидуална или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения,
- предхождаща анамнеза за мускулна токсичност при използването на статин или фибрат,
- предхождаща анамнеза на чернодробно заболяване и/или когато се консумират значителни количества алкохол,
- в старческа възраст (възраст > 70 години), необходимостта от такива мерки трябва да се обмисли в зависимост от наличието на други предразполагащи фактори за рабдомиолиза,
- ситуации, при които може да възникне повишаване на плазмените нива, като взаимодействия (вж. точка 4.5) и специални популации, включително генетични субпопулации (вж. точка 5.2).

При такива ситуации, рискът от провеждане на лечение трябва да се оценява спрямо очакваната полза, като се препоръчва клинично проследяване.

Ако стойностите на КФК са значително повишени в началото (> 5 пъти ГГН), не трябва да се започва лечение.

Определяне на креатинфосфокиназата

Креатинфосфокиназата (КФК) не трябва да се определя след тежки физически натоварвания или при наличието на други причини за повишение на КФК, тъй като в тези случаи



интерпретацията на установените стойности е затруднена. Ако изходните стойности на КФК са значително повишени (> 5 пъти ГН), определянето на стойностите следва да бъде повторено в рамките на 5 до 7 дни по-късно за потвърждение на получените резултати.

По време на лечението

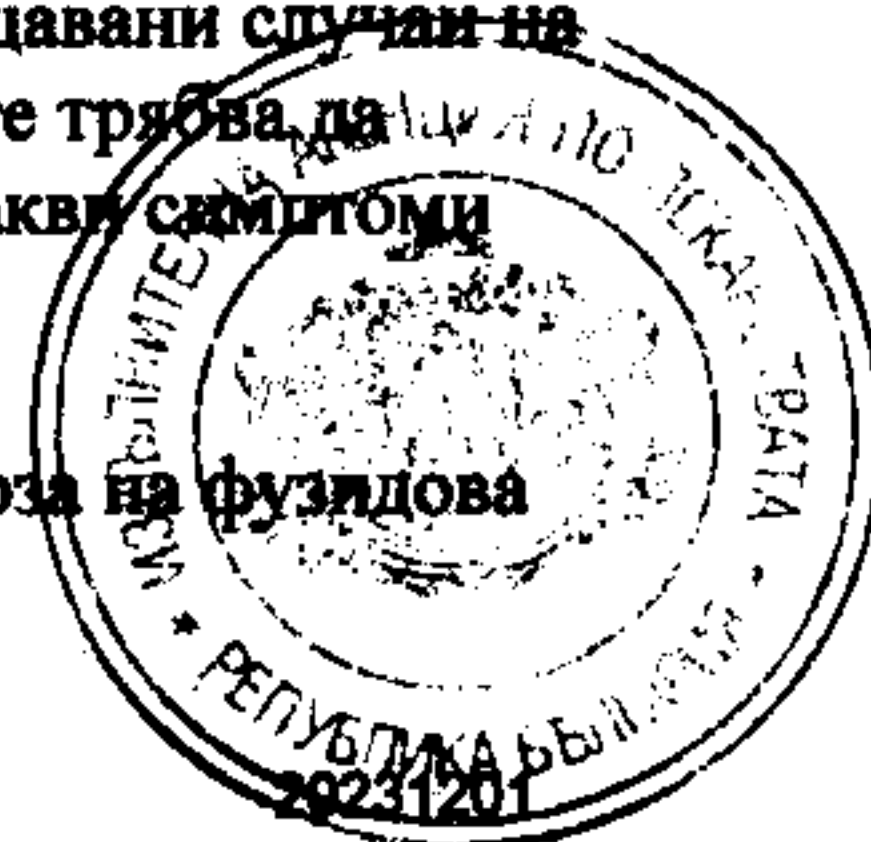
- Пациентите трябва да бъдат уведомени, че е необходимо незабавно да съобщават за болка в мускулите, крампи или слабост, особено ако са придружени от неразположение или висока температура, или ако мускулните признаци и симптоми персистират след прекратяване приема на Аванор Плюс.
- Ако по време на лечение на пациент с Аванор Плюс се появят такива симптоми, неговите нива на КФК трябва да бъдат измерени. Ако се установи, че тези нива са значително повишени (> 5 пъти ГН), лечението трябва да бъде прекратено.
- Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневно дискомфорт, дори и стойностите на КФК да са завишени до ≤ 5 пъти ГН, трябва да се обмисли прекратяване на лечението.
- При изчезване на симптомите и нормализиране на стойностите на КФК, може да се обмисли повторно въвеждане на лечението с Аванор Плюс или с друг лекарствен продукт, който съдържа статин, като се започне с най-ниската доза и при стриктно проследяване.
- Лечението с Аванор Плюс трябва да се преустанови, ако се появи клинично значимо повишаване на стойностите на КФК (> 10 пъти ГН) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.
- Много рядко се съобщава за имуно-медирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време или след лечение с някои статини. ИМНМ се характеризира клинично с персистираща проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатинкиназа, които персистират въпреки прекратяването на лечението със статини.

Поради наличието на аторвастатин като компонент на Аванор Плюс, рискът от рабдомиолиза е повишен, когато аторвастатин се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като мощни инхибитори на СYP3A4 или на транспортните протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоназол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, и HIV протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и др.). Рискът от миопатия също може да бъде повишен при едновременната употреба с гемфиброзил и други производни на фибриновата киселина, антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (боцепревир, талапревир, елбасвир/гразопревир), еритромицин или ниацин. Ако е възможно, трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии вместо тези лекарствени продукти (вж. точка 4.8).

В случаите, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с Аванор Плюс е необходимо, ползата и рискът от едновременно лечение трябва внимателно да се обмисли. Когато пациенти приемат лекарствени продукти, които повишават плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва по-ниска максимална доза Аванор Плюс. В допълнение, в случай на мощни СYP3A4 инхибитори, по-ниска начална доза на Аванор Плюс трябва да се обмисли и се препоръчва подходящо клинично проследяване на тези пациенти (вж. точка 4.5).

Аторвастатин не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина за системно приложение или в рамките на 7 дни след преустановяване на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които системната употреба на фузидова киселина е крайно необходима, лечението със статин трябва да се преустанови по време на лечението с фузидова киселина. При пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация, са съобщавани случаи на рабдомиолиза (включително някои с фатален изход) (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако изпитат някакви симптоми на мускулна слабост, болка в мускулите или болезненост на мускулите.

Лечението със статин може да бъде възстановено седем дни след последната доза на фузидова киселина.



В редки случаи, когато се налага продължителна системна употреба на фузидова киселина, напр. за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на Аванор Плюс и фузидова киселина трябва да се обмисли за всеки конкретен случай поотделно под стриктно лекарско наблюдение.

Далтомицин

Съобщени са случаи на миопатия и/или рабдомиолиза с инхибитори на HMG-CoA редуктазата (напр. аторвастатин и езетимиб/аторвастатин), прилагани едновременно с далтомицин. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се предписват инхибитори на HMG-CoA редуктазата с далтомицин, тъй като всеки от тях може да причини миопатия и/или рабдомиолиза, когато се прилага самостоятелно. Трябва да се обмисли временно спиране на Аванор Плюс при пациенти, приемащи далтомицин, освен ако ползите от едновременното приложение не превишават риска. Консултирайте се с продуктова информация на далтомицин, за да получите допълнителна информация относно това потенциално взаимодействие с HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. аторвастатин и езетимиб/аторвастатин) и за допълнителни насоки, свързани с проследяването (вж. точка 4.5.).

Чернодробни ензими

При контролирани изпитвания за комбинирана терапия при пациенти, получаващи езетимиб и статин, е наблюдавано последващо повишаване на стойностите на трансаминазите (≥ 3 ГТН) (вж. точка 4.8).

Преди започване на лечението и периодично след това трябва да се правят изследвания на чернодробната функция. При пациенти, които развият някакви признаци или симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб, трябва да се проведат чернодробни функционални тестове. Пациенти, при които се повишават стойностите на трансаминазите трябва да бъдат проследявани до изчезване на отклонението (отклоненията). В случай, че повишаването на трансаминазите над 3 пъти ГТН персистира, се препоръчва намаляване на дозата или прекратяване на Аванор Плюс.

Аванор Плюс трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

Чернодробна недостатъчност

Аванор Плюс не се препоръчва при пациенти с умерена или тежка чернодробна недостатъчност, поради неизвестни ефекти от повишената експозиция на езетимиб (вж. точка 5.2).

Фибрати

Безопасността и ефикасността на езетимиб, приложен едновременно с фибрати, не са установени; по тази причина не се препоръчва едновременно приложение с Аванор Плюс (вж. точка 4.5).

Циклоспорин

Необходимо е повишено внимание при започване на лечение с Аванор Плюс, ако вече е налице терапия с циклоспорин. Концентрациите на циклоспорин трябва да бъдат проследявани при пациенти, приемащи Аванор Плюс и циклоспорин (вж. точка 4.5).

Антикоагуланти

Ако Аванор Плюс се прибави към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, международното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR) трябва да бъде контролирано по подходящ начин (вж. точка 4.5).



Превенция на инсулт чрез агресивно намаляване нивата на холестерола (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)

При post-hoc анализ на подвидове на инсулт при пациенти без исхемична болест на сърцето (ИБС), които са имали скорошен инсулт или преходна исхемична атака, честотата на хеморагичен инсулт при пациенти, започнали лечение с аторвастатин 80 mg е по-висока в сравнение с тези на плацебо. Повишен риск е отбелязан предимно при пациенти с предходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт при включване в проучването. При пациенти с предходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт, балансът между рисковете и ползите от аторвастатин 80 mg е несигурен, и потенциалният риск от хеморагичен инсулт трябва внимателно да се обмисли преди започване на лечението (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест

Изключително редки случаи на интерстициална белодробна болест са съобщени с някои статини, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Началните симптоми могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото здравословно състояние (умора, загуба на тегло и висока температура). Ако има съмнения, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, лечението със статини трябва да бъде преустановено.

Захарен диабет

Някои данни предполагат, че статините като клас, повишават кръвната захар и при някои пациенти с висок риск от развитие на диабет, могат да доведат до ниво на хипергликемия, при което е показана подходяща грижа за диабета. Този риск обаче се компенсира от понижаването на съдовия риск със статини и следователно не трябва да бъде причина за преустановяване на лечението със статин. Пациентите с риск (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, индекс на телесна маса (ИТМ) > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат клинично и биохимично проследявани съгласно националните препоръки.

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 Аванор Плюс трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Помощни вещества

Аванор Плюс 40 mg/10 mg съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Аванор Плюс съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Множество механизми могат да допринесат за потенциални взаимодействия с HMG-CoA редуктазни инхибитори. Лекарствени или растителни продукти, които инхибират метаболитните пътища на определени ензими (напр. CYP3A4) и/или транспортери (напр. OATP1B) могат да повишат плазмените концентрации на аторвастатин и могат да доведат до повишен риск от миопатия/рабдомиолиза.

Консултирайте се с продуктовата информация на всички едновременно приемани лекарства, за да получите допълнителна информация за техните възможни взаимодействия с аторвастатин и/или за вероятността за промени на ензима или транспортера, и възможно коригиране на дозата или схемата на прилагане.

Фармакодинамични взаимодействия

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на чернодробните транспортери, органичния анион-транспортиращ полипептид 1B1 (Organic Anion Transporting



Polypeptide 1B1, OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) транспортер. Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Аторвастатин е идентифициран също като субстрат на протеина, свързан с мултилекарствената резистентност 1 (Multi-Drug Resistance 1, MDR1) и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), които могат да ограничат интестиналната абсорбция и билиарния клирънс на аторвастатин (вж. точка 5.2).

Едновременното приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или транспортни протеини, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът също така може да бъде повишен при едновременна употреба на Аванор Плюс с други лекарствени продукти, които имат потенциал да предизвикват миопатия, като производни на фибринова киселина и езетимиб (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на езетимиб с аторвастатин.

Ефекти на други лекарствени продукти върху Аванор Плюс

Езетимиб

Антиациди: едновременното приложение на антиациди намалява скоростта на абсорбция на езетимиб, но няма ефект върху бионаличността на езетимиб. Тази намалена скорост на абсорбция не се счита за клинично значима.

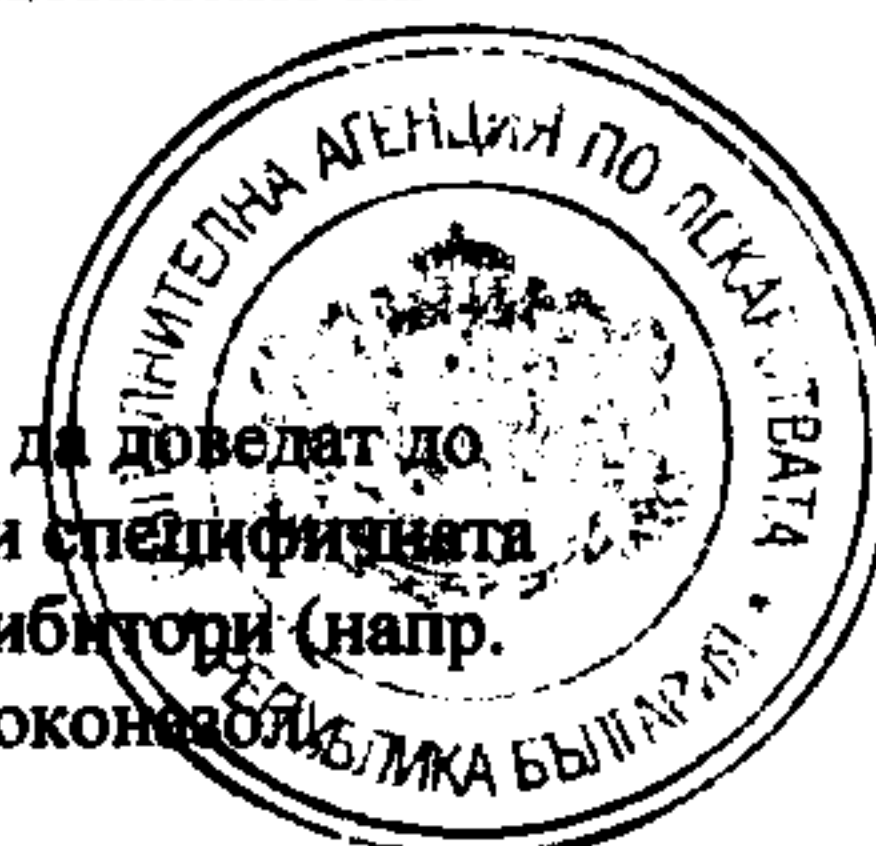
Холестирамин: едновременното приложение на холестирамин намалява средната площ под кривата (Area Under the Curve, AUC) на общия езетимиб (езетимиб + езетимиб глюкуронид) до приблизително 55%. Постепенното понижаване на LDL-C в резултат на добавянето на езетимиб към холестирамин може да бъде намалено поради това взаимодействие (вж. точка 4.2).

Циклоспорин: при проучване с 8 пациенти след бъбречна трансплантация с креатининов клирънс от >50 ml/min при стабилна доза на циклоспорин, еднократна доза от 10 mg езетимиб води до 3,4-кратно (диапазон: 2,3- до 7,9-кратно) увеличение на средната AUC за общия езетимиб в сравнение с групата на здравата контролна популация, получаваща само езетимиб, от друго проучване (n=17). В друго проучване при пациент с бъбречна трансплантация с тежка степен на бъбречна недостатъчност, който е приемал с циклоспорин и множество други лекарствени продукти, е демонстрирана 12-пъти по-голяма експозиция на общия езетимиб в сравнение с контроли, получавали само езетимиб. В едно двупериодично кръстосано проучване при 12 здрави участници, приложението на 20 mg дневно езетимиб в продължение на 8 дни с еднократна доза от 100 mg циклоспорин на седмия ден, е довело до незначително 15% увеличение на AUC за циклоспорин (в границите от 10% намаляване до 51% увеличаване), в сравнение с еднократна доза от 100 mg циклоспорин приложен самостоятелно. Контролирано проучване върху ефекта от едновременното приложение на езетимиб и циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация на лечение с циклоспорин не е провеждано. Необходимо е повишено внимание при започване на лечение с Аванор Плюс, когато вече е налице терапия с циклоспорин. Концентрациите на циклоспорин трябва да бъдат проследявани при пациенти, приемащи Аванор Плюс и циклоспорин (вж. точка 4.4).

Фибрати: едновременното приложение на фенофибрат или гемфиброзил с езетимиб увеличава общата концентрация на езетимиб съответно приблизително 1,5-и 1,7 пъти. Въпреки че тези увеличения на концентрацията не са клинично значими, едновременното приложение на Аванор Плюс с фибрати не се препоръчва.

Аторвастатин

CYP3A4 инхибитори: доказано е, че мощните инхибитори на CYP3A4 могат да доведат до значително повишаване на концентрациите на аторвастатин (вж. Таблица 1 и специфичната информация по-долу). Едновременното приложение на мощни CYP3A4 инхибитори (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол)



вориконазол, итраконазол, позаконазол, някои антивирусни средства за лечение на HCV [напр. елбасвир/гразопревир] и HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.) трябва да се избягва, ако е възможно. В случаи, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с Аванор Плюс не може да бъде избегнато, трябва да се обмислят по-ниски начална и максимална дози Аванор Плюс и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациента (вж. Таблица 1).

Умерените CYP3A4 инхибитори (напр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могат да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). Наблюдаван е повишен риск от миопатия при употреба на еритромицин в комбинация със статини. Не са провеждани проучвания на взаимодействия, които да оценят ефектите на амиодарон или верапамил върху аторвастатин. Известно е, че амиодарон и верапамил инхибират активността на CYP3A4 и едновременното приложение на Аванор Плюс може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин. Затова трябва да се обмисли по-ниска максимална доза на Аванор Плюс и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациента, когато се прилага едновременно с умерени CYP3A4 инхибитори. Препоръчва се подходящо клинично проследяване след започване или последващо адаптиране дозата на инхибитора.

Инхибитори на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast Cancer Resistant Protein, BCRP): едновременно приложение на продукти, които са инхибитори на BCRP (напр. елбасвир и гразопревир), може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия, ето защо следва да се обмисли коригиране на дозата аторвастатин в зависимост от предписаната доза. Едновременното приложение на елбасвир и гразопревир с аторвастатин повишава плазмените концентрации на аторвастатин 1,9 пъти (вж. Таблица 1); следователно дозата на Аванор Плюс не трябва да надвишава 20 mg/10 mg дневно при пациенти, получаващи съпътстващо лечение с продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир (вж. точки 4.2 и 4.4).

Индуктори на цитохром P450 3A4: съпътстващото приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A4 (напр. ефавиренц, рифампицин, жълт кантарион) може да доведе до променливо намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради механизма за двойно взаимодействие на рифампицин (индукция на цитохром P450 3A4 и инхибиране на транспортера на хепатоцитното захващане OATP1B1) се препоръчва прилагането на Аванор Плюс и рифампицин да бъде едновременно, тъй като по-късното приложение на аторвастатин след приложение на рифампицин е свързано със значително намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Влиянието на рифампицин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите обаче е неизвестно и ако съпътстващото приложение не може да се избегне, пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно за ефикасност.

Инхибитори на транспортерите: инхибиторите на транспортните протеини (напр. циклоспорин) могат да повишат системната експозиция на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът от инхибиране на транспортерите на чернодробното захващане върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестен. Ако едновременното приложение не може да се избегне, се препоръчва намаляване на дозата на Аванор Плюс и клинично наблюдение за ефикасност (вж. Таблица 1).

Гемфиброзил/производни на фибриновата киселина: самостоятелната употреба на фибрати понякога се свързва с мускулно-свързани събития, включително рабдомиолиза. Рискът от тези събития може да бъде повишен при едновременна употреба на производни на фибриновата киселина и аторвастатин.

Езетимиб: употребата на езетимиб самостоятелно се свързва с мускулно-свързани събития, включително рабдомиолиза. Следователно рискът от тези събития може да бъде повишен от едновременната употреба на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се подходящо клинично проследяване при тези пациенти.



Колестипол: плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-ниски (с приблизително 25%), когато колестипол се прилага едновременно с аторвастатин. Липидните ефекти обаче са по-големи, когато аторвастатин и колестипол се прилагат едновременно, отколкото при самостоятелно приложение на всеки от лекарствените продукти.

Фузидова киселина: рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при едновременното приложение на фузидова киселина за системно приложение и статини. Механизмът на това взаимодействие (дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен, или и двете) все още не е известен. При пациенти, приемащи тази комбинация, са съобщавани случаи на рабдомиолиза (включително някои с фатален изход).

Ако се налага лечение с фузидова киселина за системно приложение, лечението с аторвастатин трябва да бъде прекратено по време на лечението с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

Колхицин: въпреки че не са провеждани проучвания на взаимодействията на аторвастатин с колхицин, са съобщавани случаи на миопатия при едновременно приложение на аторвастатин с колхицин и трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се предписва аторвастатин с колхицин.

Даптомицин: рискът от миопатия и/или рабдомиолиза може да се повиши при едновременно приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори с даптомицин. Трябва да се обмисли временно спиране на Аванор Плюс при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от едновременното приложение не превишават риска (вж. точка 4.4).

Боцепревир: експозицията на аторвастатин се увеличава, когато се прилага с боцепревир. Когато се изисква едновременно приложение с Аванор Плюс, трябва да се обмисли започване на терапия с най-ниската възможна доза Аванор Плюс и титриране до желания клиничен ефект, с едновременно проследяване на безопасността, без да се надвишава дневна доза от 20 mg/10 mg. При пациенти, които в момента приемат Аванор Плюс, дозата на Аванор Плюс не трябва да надвишава дневна доза от 20 mg/10 mg по време на едновременното приложение с боцепревир.

Ефекти на Аванор Плюс върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Езетимиб

В предклинични проучвания е установено, че езетимиб не индуцира цитохром P450 лекарство-метаболизиращите ензими. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между езетимиб и лекарства, за които е известно, че се метаболизират от цитохромите P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансферазата.

Антикоагуланти: в едно проучване при дванадесет здрави възрастни мъже, едновременното приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) не е имало значителен ефект върху бионаличността на варфарин и протромбиновото време. Въпреки това има постмаркетингови съобщения за повишено международно нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR) при пациенти, при които езетимиб е добавен към варфарин или флуиндион. Ако Аванор Плюс се приема с варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, INR трябва да бъде контролирано по подходящ начин (вж. точка 4.4).

Аторвастатин

Дигоксин: при многократно прилагане на дигоксин едновременно с аторвастатин 10 mg, концентрациите в стационарно състояние на дигоксин се увеличават леко. Пациенти, приемащи дигоксин трябва да бъдат проследявани по подходящ начин.



Перорални контрацептиви: едновременно приложение на аторвастатин с перорален контрацептив води до повишаване на плазмените концентрации на норетистерон и етинилестрадиол.

Варфарин: в клинично проучване при пациенти, получаващи продължителна терапия с варфарин, едновременно приложение на аторвастатин 80 mg дневно с варфарин причинява леко намаление от 1,7 секунди на протромбиновото време през първите 4 дни на дозиране, което се нормализира в рамките на 15 дни от лечението с аторвастатин. Въпреки че много рядко са съобщавани клинично значими взаимодействия с антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се определи преди започване на Аванор Плюс при пациенти, получаващи кумаринови антикоагуланти и достатъчно често в началото на терапията, за да се гарантира, че не възниква значителна промяна в протромбиновото време. Когато се документира стабилно протромбиново време, то може да бъде мониторирано на интервали, което обикновено се препоръчва при пациенти на кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на Аванор Плюс е променена или преустановена, същата процедура трябва да бъде повторена. Терапията с аторвастатин не се свързва с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

Таблица 1. Ефект на едновременно приложение на лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин

Едновременно приложен лекарствен продукт и дозов режим	Аторвастатин		Аванор Плюс
	Доза (mg)	Промяна в AUC ^a	Клинична препоръка
Типранавир 500 mg два пъти дневно/ритонавир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (от ден 14 до 21)	40 mg на ден 1, 10 mg на ден 20	↑ 9,4-пъти	В случаите, в които е необходимо едновременно приложение с Аванор Плюс не трябва да се надвишава 10 mg/10 mg Аванор Плюс дневно.
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, стабилна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	↑ 8,7-пъти	Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Лопинавир 400 mg два пъти дневно/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 5,9-пъти	В случаите, в които е необходимо едновременно приложение с Аванор Плюс се препоръчват по-ниски поддържащи дози Аванор Плюс. При дози надвишаващи 20 mg/10 mg Аванор Плюс се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти.
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg веднъж дневно за 8 дни	↑ 4,4-пъти	



Едновременно приложен лекарствен продукт и дозов режим	Аторвастатин		Аванор Плюс
	Доза (mg)	Промяна в AUC ^a	Клинична препоръка
Саквинавир 400 mg два пъти дневно/ритонавир (300 mg два пъти дневно от дни 5-7, увеличен до 400 mg два пъти дневно на ден 8), дни 5-18, 30 min след прием на аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,9-пъти	В случаите, в които е необходимо едновременно приложение с Аванор Плюс се препоръчват по-ниски поддържащи дозы. При дози Аванор Плюс надвишаващи 40 mg/10 mg се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти
Дарунавир 300 mg два пъти дневно/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,3-пъти	
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 4 дни	40 mg еднократна доза	↑ 3,3-пъти	
Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 2,5-пъти	
Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 2,3-пъти	
Нелфинавир 1250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	↑ 1,7-пъти [^]	Няма специфична препоръка
Сок от грейпфрут, 240 ml веднъж дневно*	40 mg, еднократна доза	↑ 37%	Не се препоръчва едновременен прием на големи количества сок от грейпфрут и Аванор Плюс
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg, еднократна доза	↑ 51%	След започване на терапията или след адаптиране на дозата на дилтиазем се препоръчва подходящо клинично проследяване на тези пациенти.
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	10 mg, еднократна доза	↑ 33% [^]	Препоръчва се по-ниска максимална доза и клинично наблюдение на тези пациенти.
Амлодипин 10 mg, еднократна доза	80 mg, еднократна доза	↑ 18%	Няма специфична препоръка
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	↓ по-малко от 1% [^]	Няма специфична препоръка
Антиацидна суспензия от магнезиев и алуминиев хидроксид, 30 ml четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	↓ 35% [^]	Няма специфична препоръка
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	↓ 41%	Няма специфична препоръка



Едновременно приложен лекарствен продукт и дозов режим	Аторвастатин		Аванор Плюс
	Доза (mg)	Промяна в AUC ^{&}	Клинична препоръка
Рифампицин 600 mg веднъж дневно, 7 дни (едновременно приложение)	40 mg еднократна доза	↑ 30%	Ако едновременното приложение не може се избегне, се препоръчва приемите на Аванор Плюс и рифампицин да са по едно и също време при клинично проследяване.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно, 5 дни (разделени дозы)	40 mg еднократна доза	↓ 80%	
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	↑ 35%	Не се препоръчва
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	↑ 3%	Не се препоръчва
Боцепревир 800 mg три пъти дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	↑ 2,3-пъти	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично наблюдение на тези пациенти. Дозата на Аванор Плюс не трябва да надвишава дневна доза от 20 mg/10 mg
Елбасвир 50 mg веднъж дневно /гразопревир 200 mg веднъж дневно, 13 дни	10 mg еднократна доза	↑ 1,94-пъти	Дозата на Аванор Плюс не трябва да надвишава дневна доза от 20 mg/10 mg по време на едновременното приложение с продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир.
Глекапревир 400 mg веднъж дневно/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно за 7 дни	↑ 8,3-пъти	Едновременното приложение с продукти, съдържащи глекапревир или пибрентасвир, е противопоказано (вж. точка 4.3).

& Данните, посочени като х-кратна промяна, представляват просто съотношение между едновременно приложение и самостоятелното приложение на аторвастатин (т.е. 1-пъти = без промяна). Данните, посочени като %-на промяна, представляват %-ната разлика спрямо аторвастатин самостоятелно (т.е. 0% = без промяна)

Вижте точки 4.4 и 4.5 за клинична значимост

* Съдържа една или повече съставки, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазменните концентрации на лекарствени продукти метаболизирани от CYP3A4. Приемът на една чаша 240 ml сок от грейпфрут също води до понижаване на AUC с 20,4% за активния ортохидроксиметаболит. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 l дневно в продължение на 5 дни) повишават AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активните (аторвастатин и метаболити) HMG-CoA редуктазни инхибитори 1,3 пъти.

^ Обща еквивалентна активност на аторвастатин

Повишението е отбелязано с "↑", а понижението с "↓"



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

Аторвастатин и схема на дозиране	Едновременно приложен лекарствен продукт		Аванор Плюс Клинична преоръка
	Лекарствен продукт/доза (mg)	Промяна в AUC ^{&}	
80 mg веднъж дневно за 10 дни	Дигоксин 0.25 mg веднъж дневно, 20 дни	↑ 15 %	Пациентите, приемащи дигоксин, трябва да бъдат внимателно проследявани
40 mg веднъж дневно за 22 дни	Перорален контрацептив веднъж дневно, 2 месеца -норетиндрон 1 mg -етинилестрадиол 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Няма специфична препоръка
80 mg веднъж дневно за 15 дни	*Феназон, 600 mg еднократна доза	↑ 3 %	Няма специфична препоръка
10 mg, веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	↓ 27 %	Няма специфична препоръка

[&] Данните, посочени като %-на промяна, представляват %-ната разлика спрямо аторвастатин самостоятелно (т.е. 0% = без промяна)

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

Повишението е отбелязано с "↑", а понижението с "↓"

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват подходящи средства за контрацепция по време на лечението (вж. точка 4.3).

Бременност

Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекратяването на липидопонижаващите лекарствени продукти по време на бременност би трябвало да има слабо влияние върху дългосрочния риск, свързан с първична хиперхолестеролемия.

Аванор Плюс

Аванор Плюс е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Няма налични клинични данни относно употребата на Аванор Плюс по време на бременност. Аванор Плюс не трябва да се използва при жени, които са бременни, опитват се да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с Аванор Плюс трябва да бъде спряно по време на бременността или докато се установи, че жената не е бременна (вижте точка 4.3).

Едновременното приложение на езетимиб и аторвастатин, описано в статия към проучване при бременни плъхове, показва увеличение на скелетната вариация „намалена осификация на гръдни прешлени“ в групата с високи дози езетимиб/аторвастатин. Това може да е свързано с наблюдаваното намаляване на телесното тегло на плода. При бременни зайци се наблюдава ниска честота на скелетни деформации (слети гръдни прешлени, слети опашни прешлени и асиметрични вариации на гръдни прешлени).

Аторвастатин

Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични проучвания с аторвастатин при бременни жени. Получени са редки съобщения за вродени аномалии вследствие на втроматочна експозиция към HMG-CoA редуктазни инхибитори. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Лечението на



майката с аторвастатин може да намали феталните нива на мевалонат, който е прекурсор в биосинтеза на холестерола.

Езетимиб

Няма налични клинични данни относно употребата на езетимиб по време на бременност. Проучванията при животни за употребата на езетимиб като монотерапия, не показват доказателства за директни или индиректни вредни ефекти върху бременността, ембриофеталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Кърмене

Аванор Плюс е противопоказан по време на кърмене. Поради възможността от сериозни нежелани реакции, жените, приемащи Аванор Плюс, не трябва да кърмят своите деца. Проучванията върху плъхове показват, че езетимиб се секретира в кърмата. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са подобни на тези в млякото. Не е известно дали активните съставки на Аванор Плюс се секретират в човешката кърма (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефектите на Аванор Плюс върху фертилитета.

Аторвастатин

В проучванията при животни аторвастатин няма ефект върху мъжкия или женския фертилитет.

Езетимиб

Езетимиб няма ефект върху фертилитета при мъжки или женски плъхове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Аванор Плюс повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при шофиране или работа с машини е необходимо да се има предвид, че е съобщавана замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

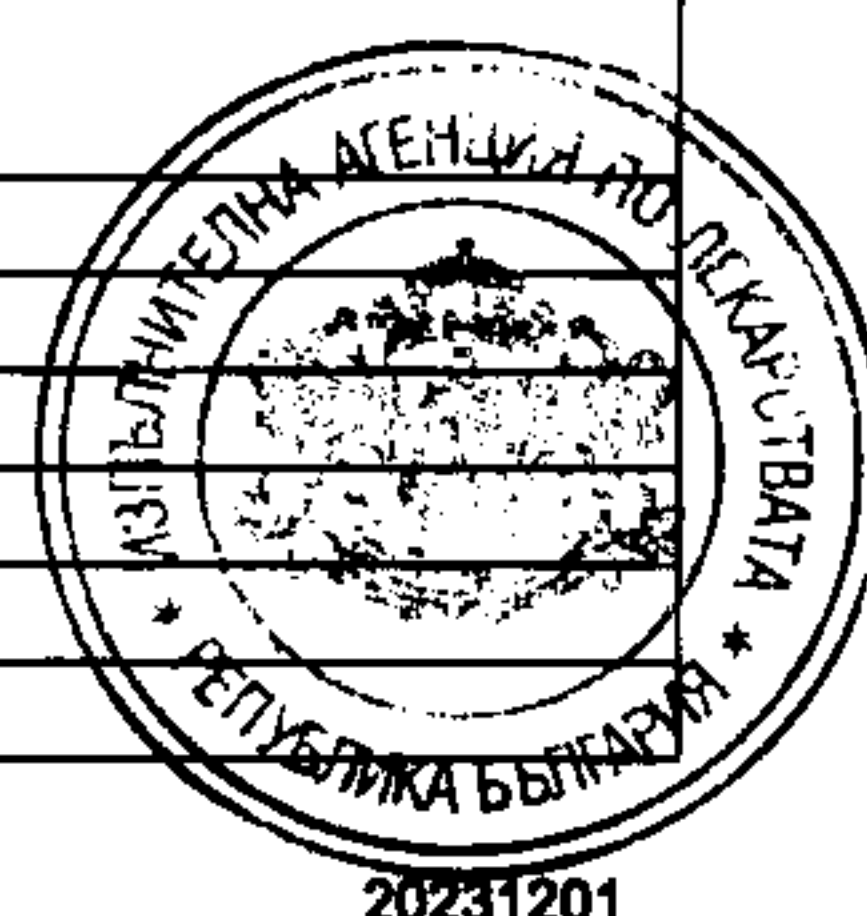
Аванор Плюс (или едновременно приложение на езетимиб и аторвастатин, еквивалентно на Аванор Плюс) е оценено за безопасност при повече от 2400 пациенти в 7 клинични проучвания.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при клинични проучвания с Аванор Плюс (или при едновременно приложение на езетимиб и аторвастатин, еквивалентни на Аванор Плюс) или езетимиб, или аторвастатин, или съобщени при постмаркетингова употреба на Аванор Плюс, или езетимиб, или аторвастатин, са изброени в Таблица 3. Тези реакции са представени по системно-органни класове и по честота. Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$); 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 (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

Таблица 3. Нежелани реакции

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	
Нечести	грип
С неизвестна честота	назофарингит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	



Системо-органичен клас Честота	Нежелана реакция
С неизвестна честота	свръхчувствителност, включително анафилаксия, ангиоедем, обрив и уртикария,
Нарушения на метаболизма и храненето	
С неизвестна честота	намален апетит; анорексия; хипергликемия; хипогликемия
Психични нарушения	
Нечести	депресия; инсомния; нарушение на съня
С неизвестна честота	кошмари
Нарушения на нервната система	
Нечести	световъртеж; дисгеузия; главоболие; парестезия
С неизвестна честота	хипоестезия; амнезия; периферна невропатия, миастения гравис
Нарушения на очите	
С неизвестна честота	замъглено виждане; нарушено зрение, очна миастения
Нарушения на ухото и лабиринта	
С неизвестна честота	тинитус; загуба на слуха
Сърдечни нарушения	
Нечести	синусова брадикардия
Съдови нарушения	
Нечести	горещи вълни
С неизвестна честота	хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея
С неизвестна честота	кашлица; фаринголарингеална болка; епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	диария
Нечести	коремни дискомфорт; подуване на корема; болка в корема; болка в долната част на корема; болка в горната част на корема; констипация; диспепсия; метеоризъм; често изхождане; гастрит; гадене; стомашен дискомфорт
С неизвестна честота	панкреатит; гастроезофагеална рефлуксна болест; оригване; повръщане; сухота в устата
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	хепатит; холелитиаза; холецистит; холестаза; фатална и нефатална чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	акне; уртикария
С неизвестна честота	алопеция; кожен обрив; пруритус; еритема мултиформе; ангионевротичен оток; булеозен дерматит, включително еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза



Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	миалгия
Нечести	артралгия; болка в гърба; мускулна умора; мускулни спазми; мускулна слабост; болка в крайниците
С неизвестна честота	миопатия/рабдомиолиза; мускулна руптура; тендинопатия, понякога усложнена от разкъсване; болка във врата; подуване на ставите; миозит; синдром подобен на лупус; имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
С неизвестна честота	гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести	астения; умора; неразположение; оток
С неизвестна честота	болка в гърдите; болка; периферен оток; пирексия
Изследвания	
Нечести	повишени ALAT и/или ASAT; повишена алкална фосфатаза; повишена КФК в кръвта; повишена гама-глутамилтрансфераза; повишени чернодробни ензими; отклонения в чернодробните функционални тестове; повишаване на телото
С неизвестна честота	бели кръвни клетки в урината

Лабораторни стойности

При контролирани клинични изпитвания, честотата на клинично значими повишения на серумните трансаминази (ALAT и/или ASAT ≥ 3 x ГГН, последователно) е 0,6% при пациенти, лекувани с Аванор Плюс. Тези повишения обикновено са асимптоматични, не са свързани с холестаза и се връщат към изходното ниво спонтанно или след преустановяване на лечението (вж. точка 4.4).

Следните нежелани реакции са съобщени при някои статини:

- сексуална дисфункция
- изключителни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4)



- захарен диабет: честотата ще зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (кръвна захар на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, ИТМ > 30 kg/m², повишени триглицериди, 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.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Аванор Плюс

В случай на предозиране трябва да се предприемат поддържащи и симптоматични мерки. Трябва да се направят чернодробни функционални тестове и нивата на КФК трябва да бъдат проследявани.

Езетимиб

В клинични проучвания, приложението на езетимиб в доза 50 mg дневно на 15 здрави доброволци за време до 14 дни, или в доза 40 mg дневно на 18 пациенти с първична хиперлипидемия за време до 56 дни, като цяло е добре понасяно. Докладвани са няколко случая на предозиране, повечето от които не са асоциирани с нежелани реакции. Съобщените нежелани реакции не са сериозни. При животни не е наблюдавана токсичност след еднократна перорална доза от 5 000 mg/kg езетимиб при плъхове и мишки и 3 000 mg/kg при кучета.

Аторвастатин

Поради високата степен на свързване на аторвастатин с плазмените протеини, не се очаква хемодиализата да ускори значително клирънса на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, понижаващи серумните липиди, комбинации, АТС код: C10BA05

Аванор Плюс (аторвастатин/езетимиб) е липидопонижаващ продукт, който селективно инхибира интестиналната абсорбция на холестерол и свързани растителни стероли и инхибира ендогенната синтеза на холестерола.

Механизъм на действие

Аванор Плюс

Холестеролът в плазмата се получава от интестинална абсорбция и ендогенен синтез. Аванор Плюс съдържа аторвастатин и езетимиб, две липидопонижаващи съставки с допълващи се механизми на действие. Аванор Плюс намалява повишения общ холестерол (общ-С), LDL-С, аполипопротеин В (Апо В), триглицеридите (TG) и холестерола в липопротеините с невисока плътност (не-HDL-С), и повишава холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL-С) чрез двойно инхибиране на абсорбцията и синтеза на холестерола.

Езетимиб

Езетимиб инхибира интестиналната абсорбция на холестерол. Езетимиб е активен при перорално приложение и притежава механизъм на действие, който се различава от този на други класове, понижаващи холестерола средства (напр. статини, секвестранти на жлъчните киселини [смоли], производни на фибриновата киселина и растителни станоли). При целната



точка на молекулно ниво на езетимиб е транспортерът на стероли Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който е отговорен за абсорбцията на холестерол и фитостероли в тънките черва.

Езетимиб се позиционира на границата на власинките в тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерол, което води до намаление на количеството холестерол, което се доставя от червата към черния дроб; статините намаляват синтеза на холестерол в черния дроб и заедно посредством тези два отделни механизма на действие се постига допълнително намаление на холестерола. При 2-седмично клинично проучване с 18 пациенти с хиперхолестеролемия, езетимиб инхибира интестиналната абсорбция на холестерол с 54% в сравнение с плацебо.

Проведена е серия от предклинични проучвания за установяване на селективността на езетимиб при инхибиране на абсорбцията на холестерол. Езетимиб инхибира абсорбцията на [¹⁴C]-холестерол без да влияе върху абсорбцията на триглицеридите, мастните киселини, жлъчните киселини, прогестерона, етинилестрадиола или мастно разтворимите витамини А и D.

Аторвастатин

Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, ограничаващ скоростта ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А в мевалонат, прекурсор на стероли, включително холестерол. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб са включени в липопротеини с много ниска плътност (very low-density lipoproteins, VLDL) и се освобождават в плазмата, за да се доставят холестерол на периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се катаболизират главно чрез рецептора с висок афинитет към LDL (LDL-рецептор).

Аторвастатин понижава холестерола в плазмата и концентрациите на липопротеини в серума чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и последващата биосинтеза на холестерол в черния дроб и увеличава броя на чернодробните LDL рецептори на клетъчната повърхност за увеличено усвояване и катаболизъм на LDL.

Аторвастатин намалява образуването на LDL и броя на LDL частиците. Аторвастатин причинява значително и продължително повишение на активността на LDL рецепторите, свързано с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL частици. Аторвастатин е ефективен за намаляване на LDL-C при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, популация, която обикновено не отговаря на лечението с понижаващи липидите лекарствени продукти.

Установено е, че аторвастатин понижава концентрациите на общия-C (30% - 46%), LDL-C (41%-61%), аполипопротеин В (34%-50%) и триглицериди (14%-33%), като същевременно води до променливо повишаване на HDL-C и аполипопротеин А1 в доза-отговор проучване. Тези резултати са приложими при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилна хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

Клинична ефикасност и безопасност

В контролирани клинични проучвания аторвастатин/езетимиб значително намалява общи-C, LDL-C, Апо В и триглицеридите и повишава HDL-C при пациенти с хиперхолестеролемия.

Първична хиперхолестеролемия

В плацебо-контролирано проучване 628 пациенти с хиперлипидемия са рандомизирани да получават плацебо, езетимиб (10 mg), аторвастатин (10 mg, 20 mg, 40 mg или 80 mg) или едновременно прилагани аторвастатин и езетимиб, еквивалентни на Авантор Плюс (10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg и 80 mg/10 mg) за до 12 седмици.

Пациентите, получаващи всички дози едновременно приложен аторвастатин/езетимиб, са сравнени с тези, получаващи всички дози аторвастатин. Едновременно прилаганият



аторвастатин/ezetимиб понижава общи-С, LDL-С, Апо В, триглицеридите и не-HDL-С и повишава HDL-С значително повече, отколкото аторвастатин самостоятелно (вж. Таблица 4.).

Таблица 4. Отговор към аторвастатин/ezetимиб при пациенти с първична хиперлипидемия
(Средна промяна в %^a от изходно ниво без терапия^b след 12 седмици)

Treatment (Daily Dose)	N	Общ-С	LDL-С	Апо В	TG ^a	HDL-С	не-HDL-С
Обобщени данни (всички дози аторвастатин/ezetимиб) ^c	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Обобщени данни (всички дози аторвастатин) ^c	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Еzetимиб 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Плацебо	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
Аторвастатин/ezetимиб според дозата							
10 mg/10 mg	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
20 mg/10 mg	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
40 mg/10 mg	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
80 mg/10 mg	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
Аторвастатин според дозата							
10 mg	60	-26	-37	-28	-21	+6	-34
20 mg	60	-30	-42	-34	-23	+4	-39
40 mg	66	-32	-45	-37	-24	+4	-41
80 mg	62	-40	-54	-46	-31	+3	-51

^a За триглицериди, средна промяна в % от изходно ниво

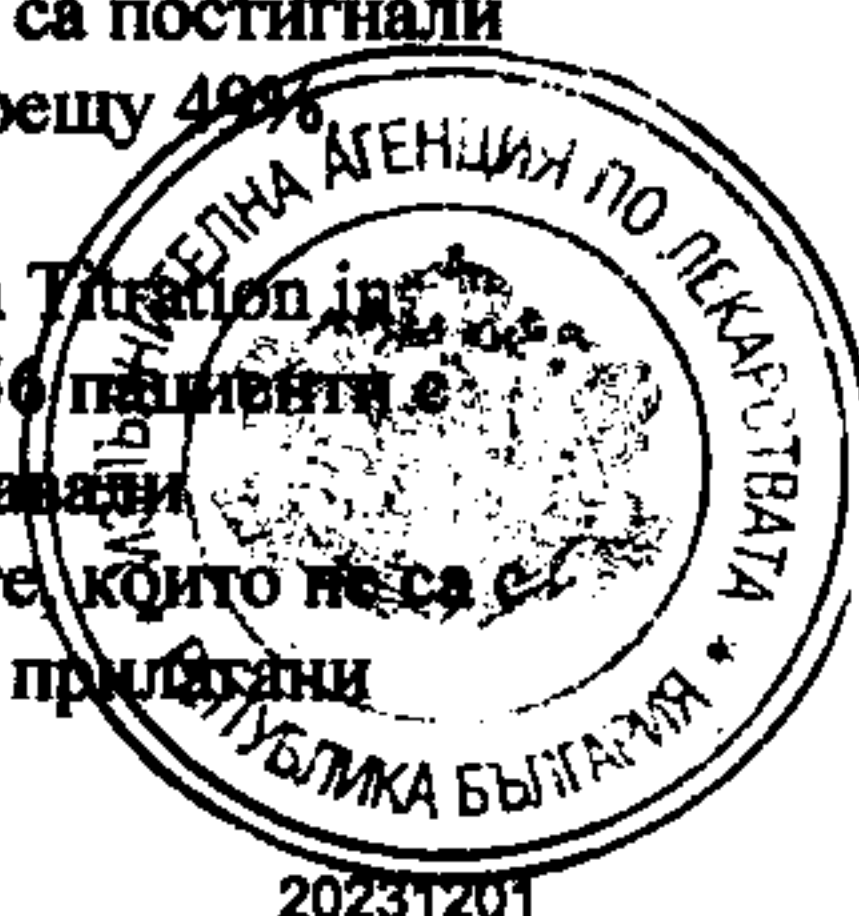
^b Изходно ниво – без липидопонижаваща терапия

^c Обединените аторвастатин/ezetимиб (10 mg/10 mg – 80 mg/10 mg) значително намаляват общия-С, LDL-С, Апо В, триглицеридите, не-HDL-С и значително повишават HDL-С в сравнение с всички обединени дози аторвастатин (10 mg -80 mg)

В контролираното проучване Titration of Atorvastatin Versus Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia (TEMPO), 184 пациенти с ниво на LDL-С $\geq 2,6$ mmol/l и $\leq 4,1$ mmol/l и с умерен висок риск от ИБС, са получавали аторвастатин 20 mg за минимум 4 седмици преди рандомизирането. Пациентите, които не са с ниво на LDL-С $< 2,6$ mmol/l, са рандомизирани да получават или едновременно прилагани ezetимиб и аторвастатин (еквивалент на Аванор Плюс 20 mg/10 mg) или аторвастатин 40 mg за 6 седмици.

Аторвастатин/ezetимиб 20 mg/10 mg е значително по-ефективен от удвояването на дозата на аторвастатин до 40 mg за по-нататъшно намаляване на общия-С (-20% спрямо -7%), LDL-С (-31% спрямо -11%), Апо В (-21% спрямо -8%) и не-HDL-С (-27% спрямо -10%). Резултатите за HDL-С и TG между двете групи на лечение не се различават значително. Освен това, значително повече пациенти, получаващи аторвастатин/ezetимиб 20 mg/10 mg, са постигнали LDL-С $< 2,6$ mmol/l в сравнение с тези, получаващи аторвастатин 40 mg, 84% срещу 49%.

В контролираното проучване The Ezetimibe Plus Atorvastatin Versus Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients (EZ-PATH), 556 пациенти с висок сърдечносъдов риск с ниво на LDL-С $\geq 1,8$ mmol/l и $\leq 4,1$ mmol/l са получавали аторвастатин 40 mg за минимум 4 седмици преди рандомизирането. Пациентите, които не са с ниво на LDL-С $< 1,8$ mmol/l, са рандомизирани да получават или едновременно прилагани



аторвастатин и езетимиб (еквивалентни на Аванор Плюс 40 mg/10 mg) или аторвастатин 80 mg за 6 седмици.

Аторвастатин/езетимиб 40 mg/10 mg е значително по-ефективен от удвояването на дозата на аторвастатин до 80 mg за по-нататъшно намаляване на общия-С (-17% спрямо -7%), LDL-С (-27% спрямо -11%), Аро В (-18% спрямо -8%), TG (-12% спрямо -6%) и не-HDL-С (-23% спрямо -9%). Резултатите за HDL-С между двете групи на лечение не се различават значително. Също така, значително повече пациенти, получаващи аторвастатин/езетимиб 40 mg/10 mg, са постигнали LDL-С <1,8 mmol/l в сравнение с тези, получаващи аторвастатин 80 mg, 74% срещу 32%.

В плацебо-контролирано, 8-седмично проучване, 308 пациенти с хиперхолестеролемиа, получаващи аторвастатин и не постигнали целта за LDL-С (цел за LDL-С въз основа на изходния LDL-С и рисков статус за ИБС) на Националната образователна програма за холестерола (National Cholesterol Education Program, NCEP), са рандомизирани да получават или езетимиб 10 mg, или плацебо в допълнение към текущата им терапия с аторвастатин.

Сред пациентите, които не са достигнали целта за LDL-С на изходно ниво (~83%), значително повече пациенти, получаващи езетимиб, прилаган едновременно с аторвастатин, са постигнали целта си за LDL-С в сравнение с пациентите, получаващи плацебо, прилаган едновременно с аторвастатин, 67% срещу 19%. Езетимиб, добавен към терапията с аторвастатин, понижава LDL-С значително повече спрямо плацебо, добавено към терапията с аторвастатин, 25% срещу 4%. Езетимиб, добавен към терапията с аторвастатин, също значително понижава общия-С, Аро В и TG в сравнение с плацебо, добавено към терапията с аторвастатин.

В контролирано, 12-седмично, двуфазово проучване, 1 539 пациенти с висок сърдечносъдов риск, с ниво на LDL-С между 2,6 и 4,1 mmol/l, на аторвастатин 10 mg дневно, са рандомизирани да получават: аторвастатин 20 mg, розувастатин 10 mg или аторвастатин/езетимиб 10 mg/10 mg. След 6 седмици лечение (фаза I), пациентите, приемащи аторвастатин 20 mg, които не са успели да постигнат ниво на LDL-С <2,6 mmol/l, преминават или на аторвастатин 40 mg, или на аторвастатин/езетимиб 20 mg/10 mg за 6 седмици (фаза II) и подобни пациенти, приемащи розувастатин 10 mg по време на фаза I, са преминали или на розувастатин 20 mg, или на аторвастатин/езетимиб 20 mg/10 mg. Понижението на LDL-С и сравненията между групата на аторвастатин/езетимиб и други изследвани групи на лечение са показани в Таблица 5.

Table 5. Отговор към аторвастатин/езетимиб* при високорискови пациенти с ниво на LDL-С между 2,6 и 4,1 mmol/l на аторвастатин 10 mg дневно на изходно ниво

Терапия	N	Процентна промяна от изходно ниво†					
		Общ-С	LDL-С	Апо В	TG	HDL-С	не-HDL-С
Фаза I							
Прехвърлени от аторвастатин 10 mg							
Аторвастатин/езетимиб 10 mg/10 mg	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Аторвастатин 20 mg	480	6,4§	9,5§	6,0¶	3,9	-1,1	8,1
Розувастатин 10 mg	939	7,7§	13,0§	6,9#	1,1	-1,1	10,6
Фаза II							
Прехвърлени от аторвастатин 20 mg							
Аторвастатин/езетимиб 10 mg/10 mg	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	-1,1	-15,1



езетимиб 10 mg/20 mg								
Аторвастатин 40 mg	124	3,8 ^b	-6,9 ^b	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 ^b	
Прехвърлени от розувастатин 10 mg								
Аторвастатин/ езетимиб 10 mg/20 mg	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2	
Розувастатин 20 mg	205	4,5 ^b	-7,5 ^b	-4,1 ^b	-3,2 ^b	+0,8	-6,4 ^b	

*Едновременно прилагани аторвастатин и езетимиб, еквивалентни на Аванор Плюс 10 mg/10 mg или Аванор Плюс 20 mg/10 mg

† М-оценки (по метода на Huber; 95% доверителен интервал и р-стойност са получени чрез напасване на обширен регресивен модел с условия за лечение и изходно ниво)

‡ Средните геометрични процентни промени спрямо изходното ниво в TG са изчислени на базата на обратна трансформация чрез степенуване на средните стойности базирани на модела на най-малките квадрати (least square, LS) и изразени като (средно геометрично - 1), умножено по 100

§ p<0.001 спрямо аторвастатин/езетимиб 10 mg/10 mg

¶ p<0.01 спрямо аторвастатин/езетимиб 10 mg/10 mg

p<0.05 спрямо аторвастатин/езетимиб 10 mg/10 mg

Р p<0.001 спрямо аторвастатин/езетимиб 20 mg/10 mg

В p<0.05 спрямо аторвастатин/езетимиб 20 mg/10 mg

Таблица 5 не съдържа данни, сравняващи ефектите на аторвастатин/езетимиб 10 mg/10 mg или 20 mg/10 mg с дози, по-високи от аторвастатин 40 mg или розувастатин 20 mg.

В плацебо-контролирано проучване Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering, MIRACL), пациенти с ОКС (инфаркт на миокарда без Q-вълна или нестабилна ангина) са рандомизирани да получават аторвастатин 80 mg/ден (n = 1 538) или плацебо (n = 1 548). Лечението започва по време на острата фаза след приемане в болница и продължава 16 седмици. Аторвастатин 80 mg/ден осигурява 16% (p = 0,048) намаление на риска от комбинираната първична крайна точка: смърт поради каквато и да е причина, нефатален инфаркт на миокарда, реанимиран сърдечен арест или ангина пекторис с данни за миокардна исхемия, изискващи хоспитализация. Това се дължи основно на 26% намаление на повторната хоспитализация за ангина пекторис с данни за миокардна исхемия (p = 0,018).

Аванор Плюс съдържа аторвастатин. В плацебо-контролирано проучване Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA), ефектът на аторвастатин 10 mg върху фаталната и не-фаталната ИБС е оценен при 10 305 пациенти с хипертония, на възраст 40-80 години, с нива на общия-С ≤ 6,5 mmol/l и с поне 3 сърдечносъдови рискови фактора. Пациентите са проследявани средно 3,3 години. Аторвастатин 10 mg значимо намалява (p < 0,001) относителният риск от: фаталната ИБС плюс нефаталният инфаркт на миокарда с 36% (понижение на абсолютния риск = 1,1%); общите сърдечно съдови инциденти и процедури по реваскуларизация с 20 % (понижение на абсолютния риск = 1,9%); и общите коронарни инциденти с 29% (понижение на абсолютния риск = 1,4%).

В плацебо-контролирано проучване Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), ефектът на аторвастатин 10 mg върху крайните точки за сърдечносъдови заболявания е оценена при 2 838 пациенти, на възраст 40-75 години, с диабет тип 2, един или повече сърдечносъдови рискови фактора, LDL ≤ 4,1 mmol/l, и TG ≤ 6,8 mmol/l. Пациентите са проследявани средно 3,9 години. Аторвастатин 10 mg значимо намалява (p < 0,05): честотата на сериозни сърдечносъдови инциденти с 37% (понижение на абсолютния риск = 3,2%); рискът от инсулт с 48% (понижение на абсолютния риск = 1,3%); и рискът от инфаркт на миокарда с 42% (понижение на абсолютния риск = 1,9%).



Предотвратяване на сърдечно-съдови инциденти

В многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано проучване на симвастатин/езетимиб, 18 144 пациенти са включени в рамките на 10 дни от хоспитализацията за ОКС (ОКС; или остър инфаркт на миокарда или нестабилна ангина). Всички пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или симвастатин/езетимиб 40 mg/10 mg (n = 9 067) или симвастатин 40 mg (n = 9 077) и са проследени за средно 6,0 години.

Пациентите са били на средна възраст 63,6 години; 76% мъже, 84% европейци и 27% диабетици. Средната стойност на LDL-C по време на квалифициращото за проучването събитие е 80 mg/dl (2,1 mmol/l) за тези на липидо-понижаваща терапия (n = 6 390) и 101 mg/dl (2,6 mmol/l) за тези, които не са на предишна липидо-понижаваща терапия (n = 11 594). Преди хоспитализацията за квалифициращото за проучването ОКС събитие, 34% от пациентите са били на терапия със статини. След една година средният LDL-C за пациенти, продължаващи лечението, е 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) за групата на симвастатин/езетимиб и 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) за групата на монотерапия със симвастатин.

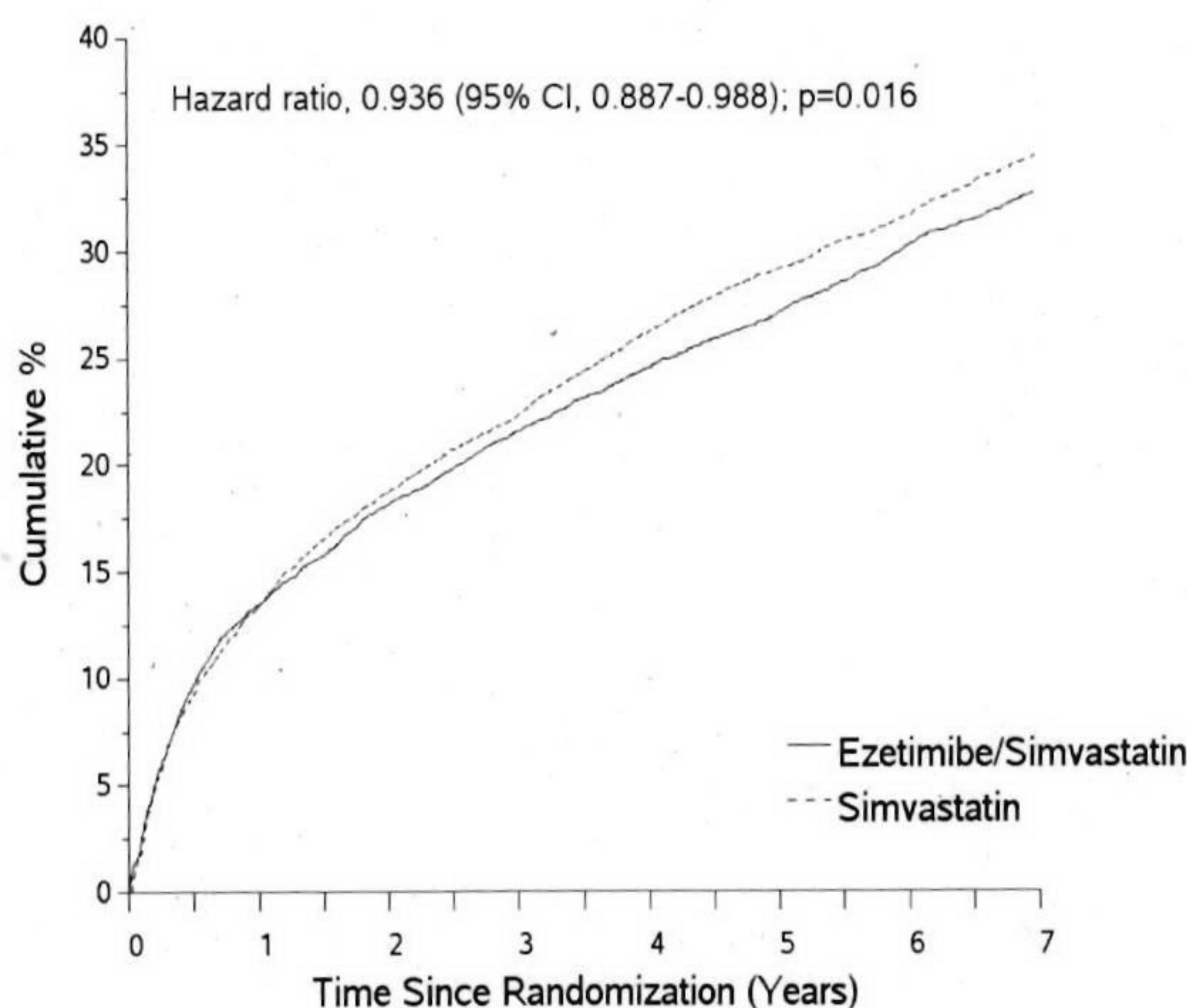
Първичната крайна точка е комбинирана от сърдечносъдова смърт, тежък коронарен инцидент (тежки коронарни инциденти; дефинирани като нефатален инфаркт на миокарда, документирана нестабилна стенокардия, изискваща хоспитализация, или всяка процедура на коронарна реваскуларизация, настъпила най-малко 30 дни след рандомизиране на назначеното лечение) и не-фатален инсулт. Проучването демонстрира, че лечението със симвастатин/езетимиб осигурява нарастваща полза при намаляване на първичната комбинирана крайна точка сърдечносъдова смърт, тежък коронарен инцидент и нефатален инсулт в сравнение със самостоятелно прилагане на симвастатин (относително намаление на риска от 6,4%, p = 0,016). Първичната крайна точка настъпва при 2 572 от 9 067 пациенти (7-годишна честота по Kaplan-Meier 32,72%) в групата на симвастатин/езетимиб и 2 742 от 9 077 пациенти (7-годишна честота по Kaplan-Meier 34,67%) в групата на симвастатин самостоятелно. (Вижте Фигура 1 и Таблица 6.) Тази допълнителна полза се очаква да бъде подобна при едновременното приложение на езетимиб и аторвастатин. Общата смъртност е непроменена в тази високорискова група.

Отчетена е полза за всички инсулти; въпреки това има малко незначително увеличение на хеморагичния инсулт в групата на езетимиб-симвастатин в сравнение със симвастатин самостоятелно. Рискът от хеморагичен инсулт за езетимиб, приложен едновременно със статини с по-висока ефикасност, в дългосрочни проучвания за резултат не е оценен.

Ефектът от лечението със симвастатин/езетимиб като цяло е в съответствие с общите резултати в много подгрупи, включително пол, възраст, раса, анамнеза за захарен диабет, изходни нива на липидите, предшестваща терапия със статини, предишен инсулт и хипертония.



Фигура 1. Ефект на симвастатин езетимиб върху първичната комбинирана крайна точка сърдечносъдова смърт, тежък коронарен инцидент и нефатален инсулт



Subjects at risk								
Ezetimibe/Simvastatin	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatin	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Hazard ratio – коефициент на риска
CI – доверителен интервал
Cumulative % - общо %
Time since randomization (Years) – време след рандомизация (години)
Subjects at risk – Пациенти в риск

Таблица 6. Тежки сърдечносъдови инциденти при всички рандомизирани пациенти по групи на терапия в IMPROVE-IT

Изход	Симвастатин/езетимиб 40 mg/10 mg* (N=9 067)		Simvastatin 40 mg† (N=9,077)		Коефициент на риска (95% CI)	p- стой ност
	N	Kaplan- Meier %†	N	Kaplan-Meier %†		
Първична комбинирана крайна точка за ефикасност (сърдечносъдова смърт, тежък сърдечносъдов инцидент и нефатален инсулт)		32,72%	2 742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Компонент на първичната комбинирана крайна точка и избрани крайни точки за ефикасност (първи прояви на определено събитие по всяко време)						
Сърдечносъдова смърт	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Тежък сърдечносъдов инцидент:						
Нефатален инфаркт на миокарда	945	12,77%	1 083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Нестабилна ангина изискваща хоспитализация	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618

Коронарна реваскуларизация след 30 дни	1 690	21,84%	1 793	23,36%	0.947 (0.886, 1.012)	0,107
Нефатален инсулт	245	3,49%	305	4,24%	0.802 (0.678, 0,949)	0,010

* 6% са титрирани до симвастатин/ezetимиб 80 mg

† 27% са титрирани до симвастатин 80 mg

‡ Оценка по Kaplan-Meier на 7-мата година

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HoFH)

Проведено е двойно-сляпо, рандомизирано, 12-седмично проучване при пациенти с клинична и/или генотипна диагноза HoFH. Данните са анализирани от подгрупа пациенти (n = 36), получаващи аторвастатин 40 mg на изходно ниво. Увеличаването на дозата на аторвастатин от 40 на 80 mg (n = 12) води до намаляване на LDL-C с 2% от изходното ниво при аторвастатин 40 mg. Едновременното приложение на аторвастатин и есетимиб, еквивалентни на Аванор Плюс (общо 40 mg/10 mg и 80 mg/10 mg, n = 24), предизвиква намаление на LDL-C с 19% от изходното ниво при аторвастатин 40 mg. При тези пациенти, на които са прилагани едновременно аторвастатин и есетимиб, еквивалентни на Аванор Плюс (80 mg/10 mg, n = 12), е постигнато намаление на LDL-C с 25% от изходното ниво при аторвастатин 40 mg.

След завършване на 12-седмичното проучване, пациентите, които отговарят на условията (n = 35), които са получавали аторвастатин 40 mg на изходно ниво, са назначени на едновременно прилагани аторвастатин и есетимиб, еквивалентни на Аванор Плюс 40 mg/10 mg за до допълнителни 24 месеца. След поне 4 седмици лечение дозата на аторвастатин може да бъде удвоена до максимална доза от 80 mg. В края на 24-те месеца Аванор Плюс (общо 40 mg/10 mg и 80 mg/10 mg) води до намаляване на LDL-C, което е в съответствие с това, наблюдавано в 12-седмичното проучване.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ аторвастатин/ezetимиб във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Аторвастатин/ezetимиб е доказано биоеквивалентен на едновременно приложение на съответните дози аторвастатин и есетимиб таблетки.

Абсорбция

Аванор Плюс

Ефектите на храна с високо съдържание на мазнини върху фармакокинетиката на аторвастатин и есетимиб, когато се прилагат като Аванор Плюс таблетки, са сравними с тези, докладвани за отделните таблетки.

Есетимиб

След перорално приложение, есетимиб се абсорбира бързо и се конюгира в голяма степен, като се образува фармакологично активният фенолов глюкуронид (ezetимиб-глюкуронид). Средните максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат за 1 до 2 часа за есетимиб-глюкуронида и за 4 до 12 часа за есетимиб. Абсолютната бионаличност на есетимиб не може да бъде определена, тъй като съединението е неразтворимо във водна среда, годна за изготвяне на инжекционни разтвори.

Едновременното приложение с храна (с високо съдържание на мазнини или без мазнини) няма ефект върху бионаличността на перорално приложения есетимиб като таблетки от 10 mg.



Аторвастатин

Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение, максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат за 1 до 2 часа. Степента на абсорбция се увеличава пропорционално на дозата на аторвастатин. След перорален прием, бионаличността на аторвастатин филмирани таблетки е 95% до 99% в сравнение с тази на пероралния разтвор. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12%, а системната наличност на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 30%. Ниската системна наличност се дължи на пресистемен клирънс в стомашно-чревна лигавица и/или чернодробен „first-pass“ метаболизъм.

Разпределение

Езетимиб

Езетимиб и езетимиб-глюкуронид се свързват съответно в 99,7% и в 88 до 92% с плазмените протеини при хора.

Аторвастатин

Средният обем на разпределение на аторвастатин е приблизително 381 l. Аторвастатин се свързва с плазмените протеини в $\geq 98\%$.

Биотрансформация

Езетимиб

Езетимиб се метаболизира основно в тънките черва и черния дроб чрез глюкуронова конюгация (реакция фаза II) с последваща билиарна екскреция. Минимален оксидативен метаболизъм (реакция фаза I) е описан при всички наблюдавани видове. Езетимиб и езетимиб-глюкуронид са основните производни на лекарството, които се установяват в плазмата, представляват съответно от 10 до 20% и от 80 до 90% от общото количество на лекарствения продукт в плазмата. И езетимиб и езетимиб-глюкуронид бавно се елиминират от плазмата, като е доказано, че участват в голяма степен в ентерохепатален кръговрат. Полуживотът на езетимиб и езетимиб-глюкуронид е приблизително 22 часа.

Аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани производни и различни бета-окислителни продукти. Освен по други пътища, тези продукти допълнително се метаболизират чрез глюкурониране. *In vitro* инхибиране на HMG-CoA редуктазата от орто- и парахидроксилираните метаболити е еквивалентно на това на аторвастатин. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата се дължи на активните метаболити.

Елиминиране

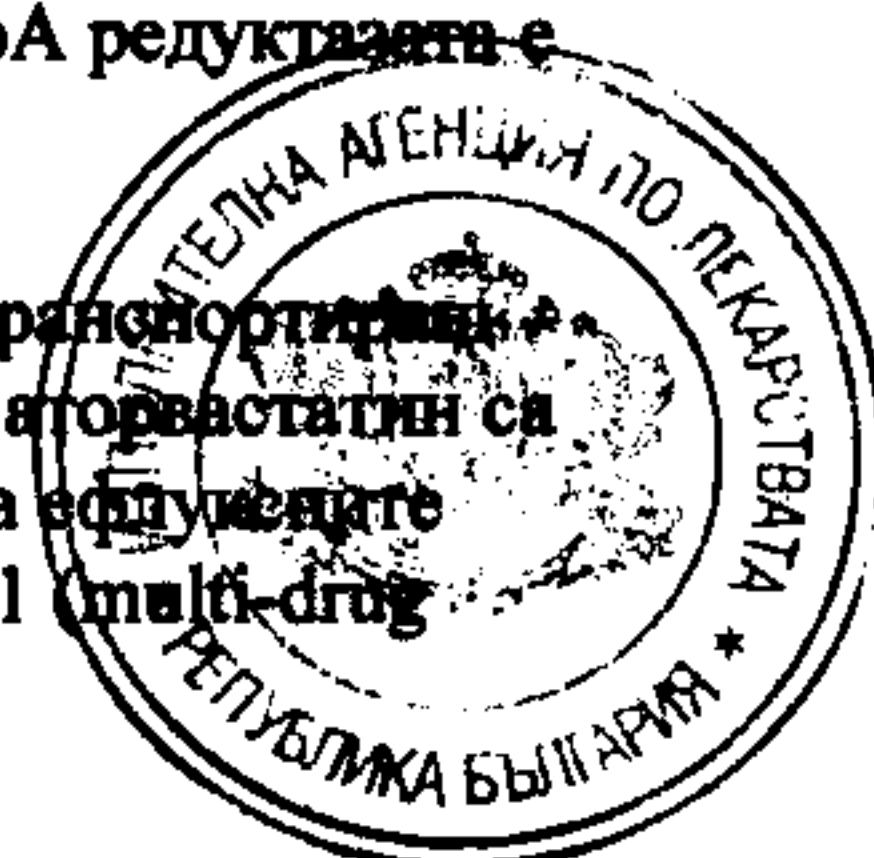
Езетимиб

След перорален прием на ^{14}C -езетимиб (20 mg) при хора, общият езетимиб е свързан с около 93% от общата радиоактивност в плазмата. Приблизително 78% и 11% от радиоактивността на приложената доза се установяват съответно в изпражненията и урината за 10 дневен период на събиране. След 48 часа не се установяват доловими нива на радиоактивност в плазмата.

Аторвастатин

Аторвастатин се елиминира предимно с жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Въпреки това, лекарственият продукт не претърпява значителен ентерохепатален кръговрат. Средният плазмен елиминационен полуживот на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Полуживотът на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 20-30 часа, поради участието на активните метаболити.

Аторвастатин е субстрат на чернодробните транспортери, органичния анион-транспортен полипептид 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) транспортер. Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Аторвастатин е идентифициран също като субстрат на ефузните транспортери на протеина, свързан с множествена лекарствена резистентност 1 (multi-drug



resistance protein 1, MDR1) и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), които могат да ограничат чревната абсорбция и билиарния клирънс на аторвастатин.

Педиатрична популация

Езетимиб

Фармакокинетиката на езетимиб е сходна при деца ≥ 6 години и възрастни. Няма налични фармакокинетични данни при педиатрична популация на възраст < 6 години. Клиничният опит при педиатрични пациенти и юноши включва пациенти с хомозиготната фамилна хиперхолестеролемия, хетерозиготната фамилна хиперхолестеролемия или ситостеролемия.

Аторвастатин

В отворено, 8-седмично проучване, педиатрични пациенти (на възраст 6-17 години) стадий I по Танер (N = 15) и стадий II по Танер (N = 24) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходно ниво на LDL-C ≥ 4 mmol/l са лекувани с 5 или 10 mg таблетки за дъвчене или съответно с 10 или 20 mg филмирани таблетки аторвастатин веднъж дневно. Единствената значима промяна във фармакокинетичния модел на популацията, лекувана с аторвастатин е телесното тегло.

Привидният перорален клирънс на аторвастатин при педиатрични пациенти изглежда подобен на този при възрастни след алометрично измерване на телесното тегло. Съответно понижения на LDL-C и TC са наблюдавани в диапазона на експозиция на аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

Старческа възраст

Езетимиб

Плазмените концентрации на общия езетимиб са около 2 пъти по-високи при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) в сравнение с по-младите (от 18 до 45 години). Намалението на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти, които се лекуват с езетимиб.

Аторвастатин

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-високи при здрави индивиди в старческа възраст, отколкото при млади, докато липидните ефекти са сравними с тези наблюдавани при по-млада група пациенти.

Чернодробно увреждане

Езетимиб

След еднократна доза от 10 mg езетимиб, средната AUC за общия езетимиб е нараснала приблизително 1,7 пъти при пациентите с лека чернодробна недостатъчност (скор по Child-Pugh 5 или 6) в сравнение със здрави участници. При 14-дневно проучване с многократно дозиране (10 mg дневно), пациентите с умерена чернодробна недостатъчност (скор по Child-Pugh 7 до 9) имат увеличение на средната AUC за общия езетимиб приблизително 4 пъти през първия ден и четиринадесетия ден в сравнение със здравите доброволци. Не се налага коригиране на дозата за пациентите с лека чернодробна недостатъчност. Тъй като не са известни ефектите на увеличената експозиция на езетимиб при пациентите с умерена или тежка чернодробна недостатъчност (скор по Child-Pugh > 9), езетимиб не се препоръчва за приложение при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4).

Аторвастатин

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са значително повишени (около 16 пъти за C_{max} и около 11 пъти за AUC) при пациенти с хронично алкохолно чернодробно заболяване (Childs-Pugh B).

Бъбречно увреждане

Езетимиб

След еднократна доза езетимиб от 10 mg при пациенти с тежко бъбречно заболяване (среден CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m²), средната AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 1,5 пъти в сравнение със здравите участници (n = 9).



Един пациент в това проучване (след бъбречна трансплантация и на лечение с множество лекарствени продукти включително циклоспорин) е имал 12 пъти по-висока експозиция на общия езетимиб.

Аторвастатин

Бъбречно заболяване не оказва влияние върху плазмените концентрации или върху липидните ефекти на аторвастатин и неговите активни метаболити.

Пол

Езетимиб

Плазмените концентрации на общия езетимиб са малко по-високи (приблизително 20%) при жените в сравнение с мъжете. Намалението на LDL-C и профилът на безопасност при мъже и жени са сравними при лечението с езетимиб.

Аторвастатин

Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити при жените се различават от тези при мъжете (жени: приблизително 20% по-високи за C_{max} и приблизително 10% по-ниски за AUC). Тези разлики нямат клинично значение, в резултат на което не са наблюдавани клинично значими разлики в липидните ефекти сред мъже и жени.

SLCO1B1 полиморфизъм

Аторвастатин

Чернодробното захващане на всички инхибитори на HMG-CoA редуктазата, включително аторвастатин, се извършва посредством OATP1B1 транспортер. При пациенти със SLCO1B1 полиморфизъм има риск от повишена експозиция на аторвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизмът в гена, кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) се свързва с 2,4 пъти по-висока системна експозиция на аторвастатин (AUC), в сравнение с индивиди без този генотипен вариант (c.521TT). При тези пациенти е възможно генетично да е нарушено чернодробното захващане на аторвастатин. Възможни последиствия върху ефикасността са неизвестни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Аванор Плюс

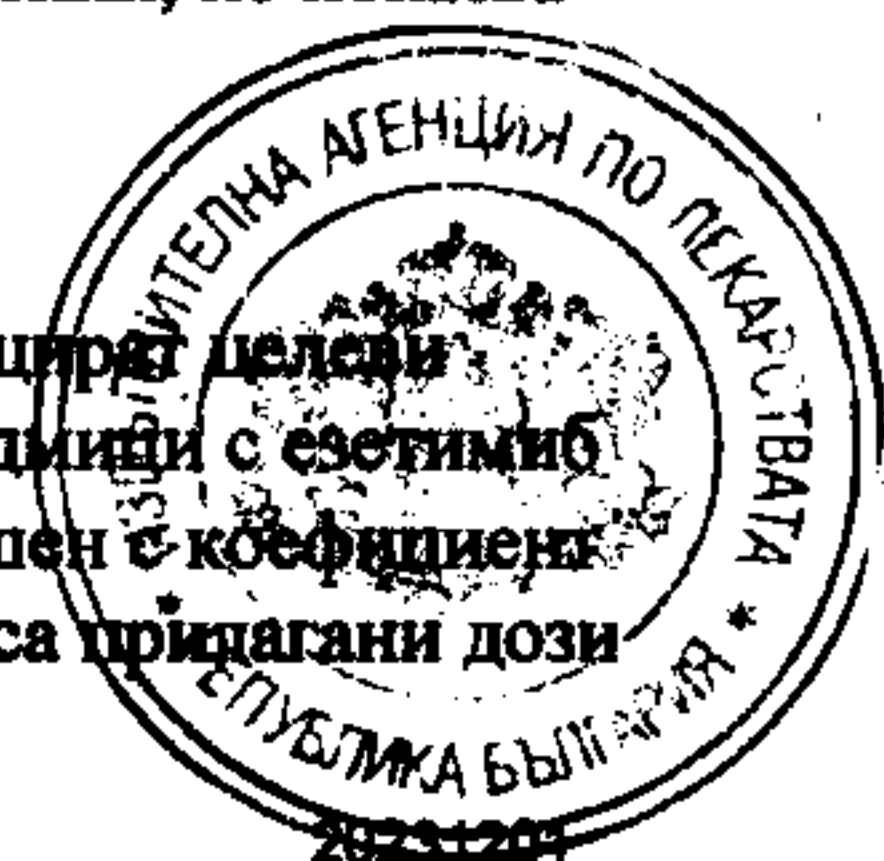
При тримесечни проучвания за едновременно приложение на аторвастатин и езетимиб при плъхове и кучета, наблюдаваните токсични ефекти са по същество тези, които обикновено се свързват със статините. Статиноподобните хистопатологични находки са ограничени до черния дроб. Някои от токсичните ефекти са по-изразени от тези, наблюдавани по време на лечение само със статини. Това се дължи на фармакокинетични и/или фармакодинамични взаимодействия след едновременно приложение.

Едновременното приложение на аторвастатин и езетимиб при бременни плъхове показва, че има свързано с тестовото изделие увеличение на скелетната вариация „намалена осификация на гръдни прешлени“ в групата с висока доза (1 000/108,6 mg/kg) аторвастатин/езетимиб. Това може да е свързано с наблюдаваното намаляване на телесното тегло на плода. При бременни зайци се наблюдава ниска честота на скелетни деформации (слети гръдни прешлени, слети опашни прешлени и асиметрични вариации на гръдни прешлени).

В серия *om in vivo* и *in vitro* анализи езетимиб, прилаган едновременно със статини, не показва генотоксичен потенциал.

Езетимиб

Проучвания при животни за хроничната токсичност на езетимиб не идентифицират целеви органи за токсичен ефект. При кучета, третиран в продължение на четири седмици с езетимиб ($\geq 0,03$ mg/kg/ден), концентрацията на холестерол в кистозната жлъчка е повишен с коефициент от 2,5 до 3,5. Въпреки това, в едногодишно проучване върху кучета, на които са прилагани дози



до 300 mg/kg/ден, не се наблюдава повишена честота на холелитиаза или други хепатобилиарни ефекти. Значението на тези данни за хората не е известно. Не може да се изключи литогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб.

Дългосрочните тестове за карциногенност на езетимиб са отрицателни.

Езетимиб няма ефект върху фертилитета на мъжки или женски плъхове, нито е установена тератогенност при плъхове или зайци, нито повлиява пренаталното или постнаталното развитие. Езетимиб преминава през плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, на които са прилагани многократни дози от 1 000 mg/kg/ден.

Аторвастатин

Аторвастатин е отрицателен за мутагенен и кластогенен потенциал при набор от 4 *in vitro* теста и 1 *in vivo* анализ. Не е установена канцерогенност на аторвастатин при плъхове, но високи дози при мишки (което води до 6-11 пъти AUC_{0-24 h}, достигнато при хора при най-високите препоръчани дози) показват хепатоцелуларни аденоми при мъжки и хепатоцелуларни карциноми при женски. Има доказателства от експериментални проучвания върху животни, че инхибиторите на HMG-CoA редуктазата могат да повлияят на развитието на ембриони или фетуси. При плъхове, зайци и кучета аторвастатин няма ефект върху фертилитета и не е тератогенен, но при токсични за майката дози се наблюдава фетална токсичност при плъхове и зайци. Развитието на потомството на плъхове се забавя и постнаталната преживяемост намалява по време на излагане на майките на високи дози аторвастатин. При плъхове има данни за трансфер през плацентата. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин са подобни на тези в млякото. Не е известно дали аторвастатин или неговите метаболити се екскретират в човешката кърма.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза 101 (E460)
Манитол (E 421)
Калциев карбонат (E170)
Кроскармелоза натрий (E468)
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Полисорбат 80 (E433)
Жълт железен оксид (E172)
Магнезиев стеарат
Повидон K29/32 (E1201)
Натриев лаурилсулфат (E487)

Филмово покритие

Аванор Плюс 40 mg/10 mg
Лактоза монохидрат
Хипромелоза 2910 (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 4000 (E1521)

Аванор Плюс 80 mg/10 mg

Хипромелоза 2910 (E464)
Титанов диоксид (E171)
Талк (E553b)
Макрогол 400 (E1521)
Жълт железен оксид (E172)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Al/PVC//Al блистери и перфорирани еднородови блистери, опаковани в картонени кутии.

Аванор Плюс 40 mg/10 mg

Опаковки от 10, 30, 30 x 1, 45 x 1, 90, 90 x 1 и 100 филмирани таблетки.

Аванор Плюс 80 mg/10 mg

Опаковки от 10, 30, 30 x 1, 45 x 1, 90, 90 x 1 и 100 филмирани таблетки и групови опаковки съдържащи 90 (2 опаковки по 45), 90 x 1 (2 опаковки по 45 x 1), 100 (2 опаковки по 50), 100 x 1 (2 опаковки по 50 x 1) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Аванор Плюс 40 mg/10 mg - Рег. №
Аванор Плюс 80 mg/10 mg - Рег. №

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

Дата на първо разрешаване: ..

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

