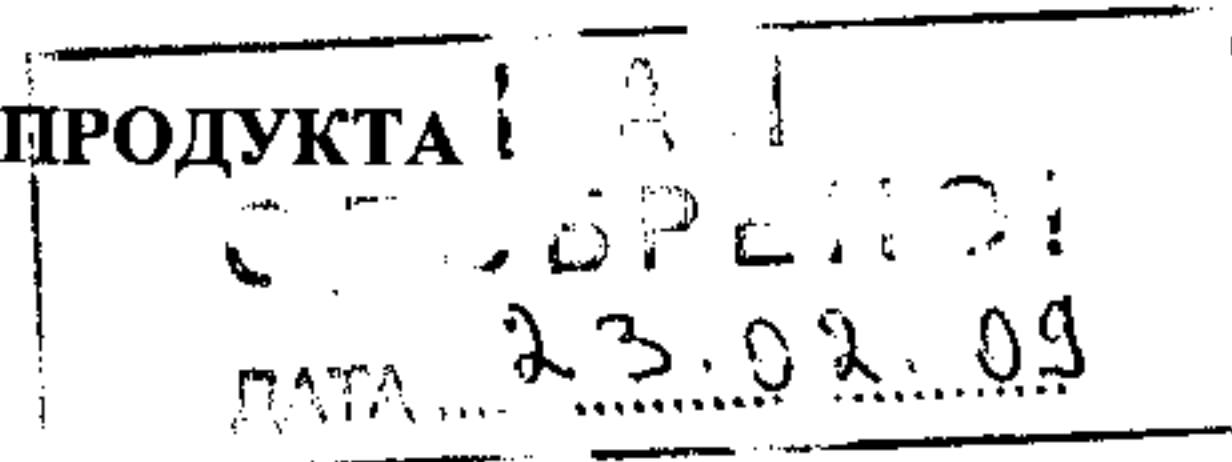


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АСТАТ 10 mg филмирани таблетки
АСТАТ 20 mg филмирани таблетки
АСТАТ 40 mg филмирани таблетки

ASTAT 10 mg film-coated tablets
ASTAT 20 mg film-coated tablets
ASTAT 40 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg, 20 mg или 40 mg аторвастатин (*atorvastatin*) като калциев аторвастатин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

АСТАТ 10 mg: бели, кръгли, биконвексни филмирани таблетки, 7 mm в диаметър.

АСТАТ 20 mg: бели, кръгли, биконвексни филмирани таблетки 9 mm в диаметър.

АСТАТ 40 mg: бели, овални биконвексни филмирани таблетки с размери 8,2 x 17 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

АСТАТ се прилага като допълнение към промяна в диетата за намаляване на повишения общ холестерол, LDL-холестерола, аполипопротеин В или триглицеридите, при пациенти с първична хиперхолестеролемия, хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (отговаряща на тип IIa или тип IIb съгласно класификацията на Frederickson), ако резултатите от специална диета или други мерки или лекарства е незадоволителен.

При пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, в комбинираната терапия с напр. други понижаващи LDL-холестерола лекарствени продукти, или, ако не са постигнати задоволителни резултати от други мерки, понижаващи общия холестерол и LDL-холестерола.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Пациентът трябва да бъде поставен на стандартна, понижаваща холестерола диета, преди да започне приема на АСТАТ и да продължи да спазва тази диета и по време на лечението. Дозите трябва да се определят индивидуално, съобразно изходните стойности на LDL-холестерола, целта на лечението и отговора от страна на пациента

Обичайната начална доза е 10 mg веднъж дневно. По-нататъшно адаптиране на дозата трябва да се извършва на интервали от 4 седмици или повече. Максималната доза е 80 mg веднъж дневно. Дневната доза трябва да се прилага еднократно и може да бъде приемана по всяко време на деня, с или без храна.

Терапевтичните цели за пациенти с доказано коронарно заболяване или други пациенти с повишен риск от исхемия са LDL-холестерол <3 mmol/l (или <115 mg/dl) и общ холестерол <5 mmol/l (или <190 mg/dl).



Първична хиперхолестеролемия и комбинирана (смесена) хиперлипидемия

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

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

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

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В клинично изпитване, включващо 64 пациенти, от които 46 с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, аторвастатин е бил прилаган в дози до 80 mg. Средното намаление на LDL-холестерола за тези 46 пациента е било 21%.

Пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са получавали аторвастатин в дози 10-80 mg дневно, като допълнение към друга терапия за понижаване на мастите в кръвта (напр. други лекарствени продукти, понижаващи LDL-холестерола) в случаите, когато от друг вид лечение не са получени задоволителни резултати.

Пациенти с увредена бъбречна функция

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

Пациенти в старческа възраст

Ефикасността и безопасността от употребата в препоръчаните дози при пациенти на възраст над 70 години, са подобни на тези при другите възрастни пациенти.

Деца и юноши

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

Опитът от употребата на този лекарствен продукт при деца е недостатъчен и ограничен до малка група пациенти (на възраст 4-17 години) с тежка абнормна хиперлипидемия, като хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Препоръчителната начална доза за тази група е 10 mg аторвастатин дневно. Въз основа на отговора и поносимостта, дозата може да бъде повишена до 80 mg дневно. Информацията за безопасността по отношение периода на развитие и съзряване за тази група пациенти не е оценявана.

4.3 Противопоказания

АСТАТ е противопоказан при:

- пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества
- пациенти с активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо повишение на серумните трансаминази, когато повишението е повече от трикратно над горната граница на нормата
- пациенти с миопатия
- по време на бременност и кърмене
- жени с детороден потенциал, които не използват контрацептиви.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху черния дроб



Преди започване на лечението и периодично по време на лечението трябва да се провеждат изследвания на чернодробните функции. Чернодробни функционални тестове трябва да се провеждат и ако се наблюдават признаци и симптоми за възможно чернодробно увреждане. Пациенти, при които се наблюдава повишение на нивата на трансаминазите трябва да се наблюдават до нормализиране на стойностите. В случай на повишение на нивото на трансаминазите над три пъти над горната граница на нормата, се препоръчва понижаване на дозата или прекъсване на лечението с АСТАТ (вж. точка 4.8).

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

Влияние върху скелетната мускулатура

В редки случаи аторвастатин, подобно на другите HMG-CoA редуктазни инхибитори може да повлияе скелетната мускулатура и да предизвика миалгия, миозит и миопатия, които да прогресират до рабдомиолиза, потенциално фатално състояние, характеризиращо се с повишена стойност на СРК (повече от 10 пъти над горната граница на нормата), миоглобинемия и миоглобинурия, водещи до бъбречна недостатъчност.

Преди започване на лечението:

Аторвастатин трябва да се предписва внимателно на пациенти с предразположение към рабдомиолиза. Нивата на креатин фосфокиназата (СРК) трябва да се измерват преди започване на лечението със статини в случаи на:

- бъбречно увреждане
- хипотиреоидизъм
- анамнеза за генетична миопатия
- анамнеза за миопатия, свързана с предишна употреба на статини или фибрати
- чернодробно увреждане или прекомерна употреба на алкохол
- пациенти в старческа възраст (на и над 70 годишна възраст). Необходимостта от подобно изследване трябва да се оценява във връзка с казаното по-горе.

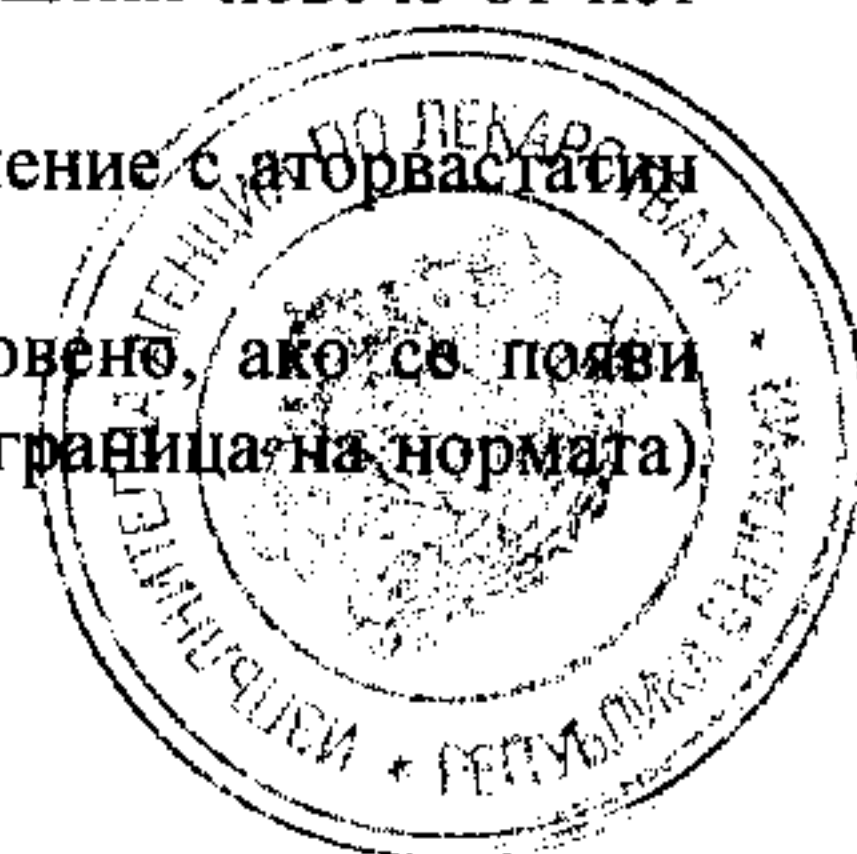
В тези случаи трябва внимателно да се прецени риска от лечението спрямо възможните ползи. Препоръчва се внимателно клинично мониториране. Лечение не трябва да се започва, ако стойността на СРК е значително повишена (повече от пет пъти над горната граница на нормата).

Измерване на креатин фосфокиназата (СРК)

СРК не трябва да се измерва след физическо натоварване или наличие на друга възможна причина за нейното повишаване, тъй като това може да затрудни интерпретацията. Ако стойността на СРК е значително повишена (повече от пет пъти над горната граница на нормата), изследването трябва да се повтори след 5-7 дни, за да се потвърдят резултатите.

По време на лечението:

- на пациента трябва да бъде обяснено колко е важно незабавно да съобщава за миалгия, крампи или слабост, особено, ако са придружени от отпадналост и повишена температура
- ако тези симптоми се появят по време на лечението с аторвастатин, трябва да се измери нивото на СРК и в случай на значително повишение (повече от пет пъти над горната граница на нормата) лечението трябва да бъде прекъснато
- ако симптомите от страна на мускулите са тежки или предизвикват дискомфорт, трябва да се обсъди прекратяване на лечението, дори и ако стойностите на СРК не са повишени повече от пет пъти над горната граница на нормата
- ако симптомите изчезнат и СРК се нормализира, може да се обмисли лечение с аторвастатин или други статини, с минимална доза и непосредствено наблюдение
- лечението с аторвастатин или други статини трябва да бъде преустановено, ако се появи значително повишаване на стойностите на СРК (повече от 10 пъти над горната граница на нормата) или рабдомиолиза, или при съмнение за рабдомиолиза.



Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременната употреба на аторвастатин и други лекарствени продукти като циклоспорин, еритромици, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, ниацин, гемфиброзил, други фибрати и HIV-протеазни инхибитори (вж. точка 4.5 и точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Рискът от миопатия по време на употреба на HMG-CoA-редуктазни инхибитори се повишава от едновременното приложение на циклоспорин, фибрати, макролидни антибиотици, включително еритромицин, азолови антимикотици или ниацин и много рядко води до рабдомиолиза и бъбречна недостатъчност, причинена от миоглобинурия. Трябва много внимателно да се прецени ползата от едновременното лечение спрямо потенциалния риск (вж. точка 4.4).

Инхибитори на цитохром P450 3A4: Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4. По време на едновременната употреба на аторвастатин с инхибитори на цитохром P450 3A4 (напр. циклоспорин, макролидни антибиотици, включително еритромицин и кларитромицин, нефазодон, азолови антимикотици, включително итраконазол и HIV-протеазни инхибитори) може да възникнат взаимодействия. По време на едновременната употреба на аторвастатин и тези продукти се изискват специални предпазни мерки, тъй като то може да доведе до повишена плазмена концентрация на аторвастатин (вж. също точка 4.4).

Еритромици, кларитромицин: Едновременната употреба на аторвастатин 10 mg веднъж дневно и еритромицин (500 mg четири пъти дневно) или кларитромицин (500 mg два пъти дневно), които са известни инхибитори на цитохром P450 3A4, води до по-висока плазмена концентрация на аторвастатин. Кларитромицин повишава C_{max} на аторвастатин с 56%, а AUC с 80%.

Инхибитори на P-гликопротеин: Аторвастатин и неговите метаболити са субстрати на P-гликопротеин. Инхибиторите на P-гликопротеин (напр. циклоспорин) могат да повишат бионаличността на аторвастатин.

Итраконазол: Едновременното приложение на аторвастатин 40 mg и итраконазол 200 mg дневно води до трикратно повишаване на AUC на аторвастатин.

Протеазни инхибитори: Едновременната употреба на аторвастатин и протеазни инхибитори, които са известни инхибитори на цитохром P450 3A4 води до повишаване на плазмената концентрация на аторвастатин.

Сок от грейпфрут: Съдържа едно или повече вещества, които са инхибитори на CYP3A4 и може да предизвика повишаване на плазмената концентрация на лекарствен продукт, който се метаболизира от CYP3A4. След прием на 240 ml сок от грейпфрут, AUC на аторвастатин се повишава с 37%, а AUC на неговия активен ортохидрокси метаболит намалява с 20,4%. Голямо количество сок от грейпфрут (повече от 1,2 l дневно, за пет дни) обаче, предизвиква 2,5-кратно повишаване на AUC на аторвастатин и 1,3-кратно повишаване на AUC на активните HMG-CoA редуктазни инхибитори (аторвастатин и неговите активни метаболити). Затова, пиенето на големи количества сок от грейпфрут не се препоръчва по време на лечението с аторвастатин.

Индуктори на цитохром P450 3A4: Ефектите на индукторите на цитохром P450 3A4 (напр. рифампицин или фенитоин) върху аторвастатин не са известни. Възможни взаимодействия с други субстрати на този изоензим не са известни, но трябва да се имат в предвид в случай на лекарствени продукти с малка терапевтична ширина, като напр. антиаритмични средства от клас III, включително амиодарон.

Едновременна употреба на други лекарствени продукти:

Гемфиброзил/фибрати: Рискът от миопатия, предизвикана от аторвастатин може да се повиши при едновременно приложение на фибрати. *In vitro* проучванията показват, че гемфиброзил инхибира



глюкуронизацията на аторвастатин и затова е възможно да предизвика повишена плазмена концентрация на аторвастатин (вж. точка 4.4).

Дигоксин: При многократно приложение на дигоксин едновременно с аторвастатин в доза 10 mg, плазмената концентрация на дигоксин в стационарно състояние не се променя. Концентрацията на дигоксин обаче се повишава с 20% при едновременно приложение на дигоксин и аторвастатин, в доза 80 mg дневно. Това взаимодействие може да бъде обяснено с инхибиране на мембранный транспортен Р-гликопротеин. Пациентите, лекувани с дигоксин трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

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

Колестипол: Плазмената концентрация на аторвастатин и неговите активни метаболити се понижава (с приблизително 25%) при едновременното приложение на колестипол и аторвастатин. Все пак, липидемичните ефекти са били по-високи, когато двете лекарства са прилагани едновременно, отколкото всеки лекарствен продукт поотделно.

Антиациди: Едновременното приложение на аторвастатин и перорални антиациди в течна лекарствена форма, съдържащи магнезиев и алуминиев хидроксид, понижава плазмената концентрация на аторвастатин с приблизително 35%; понижаването на LDL-холестерола обаче не се повлиява.

Варфарин: Едновременното прилагане на аторвастатин и варфарин води до леко понижаване на протромбиновото време през първите дни от лечението, но се връща до нормалните стойности в рамките на 15 дни. Независимо от това, пациентите, получаващи варфарин трябва да бъдат внимателно мониториран при добавяне на аторвастатин към лечението им.

Феназон: Едновременното приложение на аторвастатин и феназон за известно време има незначителен или няма ефект върху клирънса на феназон.

Циметидин: В едно проучване за взаимодействие между циметидин и аторвастатин не е наблюдавано взаимодействие.

Амлодипин: Едновременната употреба на аторвастатин 80 mg и амлодипин 10 mg не повлиява фармакокинетичните свойства на аторвастатин в стационарно състояние.

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

4.6 Бременност и кърмене

АСТАТ е противопоказан по време на бременност и кърмене. Жени с детороден потенциал по време на лечението трябва да използват ефективни контрацептивни средства.

Безопасността на аторвастатин по време на бременност и кърмене не е установена.

Проучванията при животни показват, че HMG-CoA редуктазните инхибитори могат да повлияят ембрионалното и феталното развитие. След прилагане на аторвастатин в дози по-високи от 20 mg/kg телесно тегло дневно на бременни плъхове, е било установено, че се забавя матurationта на поколението и е била намалена пост-наталната преживяемост. При плъхове, концентрацията на аторвастатин и неговите активни метаболити е подобна в плазмата и млякото. Не е известно дали аторвастатин се екскретира в кърмата при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите очаквани нежелани реакции са симптоми от страна на стомашно-чревния тракт, включително констипация, флатуленция, диспепсия, коремна болка, обичайно изчезващи при продължаване на терапията.

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

Следният списък с нежелани реакции е въз основа на резултатите от клинични изпитвания и пост-маркетингови съобщения.

В зависимост от честотата са класифицирани както следва: чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: тромбоцитопения.

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, замаяване, парестезии, хипоестезия.

Нечести: периферна невропатия.

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: тинитус.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: констипация, флатуленция, диспепсия, гадене, диария.

Нечести: анорексия, повръщане.

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Чести: обрив, пруритус.

Нечести: уртикария.

Много редки: ангиоедем, булозни ерупции (включително еритема мултиформе, синдром на Steven-Johnson и токсична епидермална некролиза).

Мускуло-скелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан

Чести: миалгия, артралгия.

Нечести: миопатия.

Редки: миозит, рабдомиолиза.

Ендокринни нарушения

Нечести: алопеция, хипер- или хипогликемия, панкреатит.

Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение

Чести: умора, гръдна болка, болка в гърба, периферен оток.

Нечести: отпадналост, наддаване на тегло.

Нарушения на имунната система

Чести: свръхчувствителност.

Много редки: анафилаксия.

Хепато-билиарни нарушения

Редки: хепатит, холестазна жълтеница.



Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: импотентност.

Психиатрични нарушения

Чести: безсъние.

Нечести: амнезия.

Лабораторни изследвания

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

По време на клинични изпитвания при 2,5% от пациентите, получаващи аторвастатин, който е подобен на всички други HMG-CoA редуктазни инхибитори, е било наблюдавано повишаване на серумната креатин фосфокиназа (СРК) (повече от три пъти над горната граница на нормата). Стойности, надвишаващи повече от 10 пъти горната граница на нормата са били наблюдавани при 0,4% от пациентите с аторвастатин (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

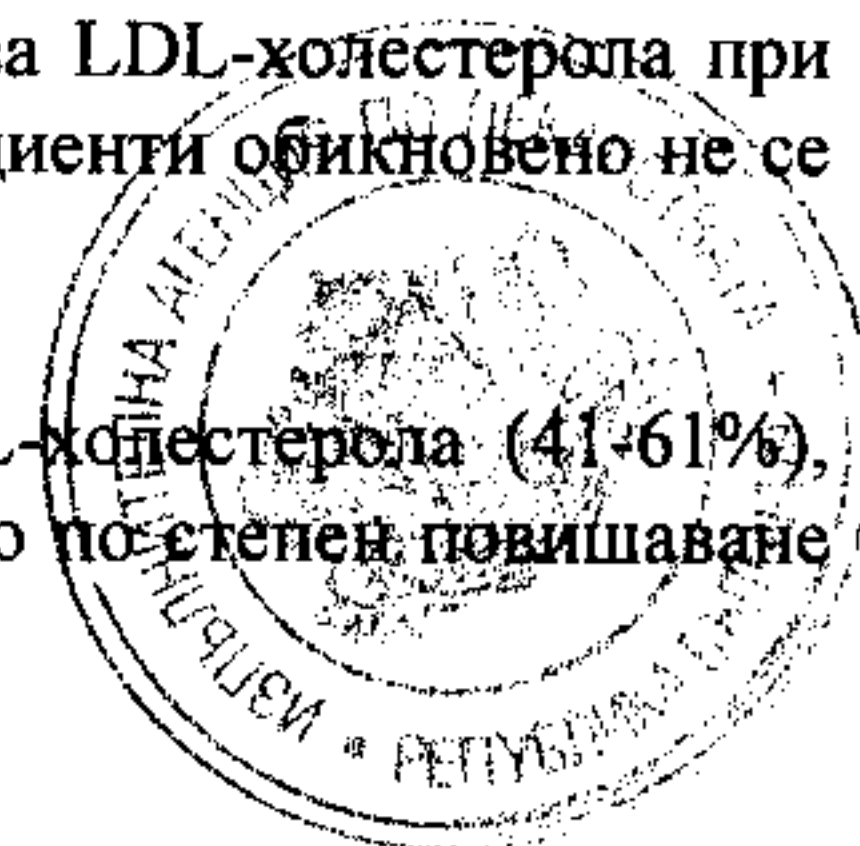
Фармакотерапевтична група: HMG-CoA редуктазни инхибитори, АТС код: С10АА05

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

Аторвастатин понижава кръвните нива на холестерол и липопротеините чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и синтеза на холестерол в черния дроб. Освен това аторвастатин повишава броя на LDL-рецепторите по клетъчната повърхност в черния дроб, което води до повишаване на захващането и катаболизма на LDL.

Аторвастатин намалява производството на LDL и понижава броя на LDL частиците. Аторвастатин води до дълбоко и трайно повишаване на активността на LDL-рецепторите, свързано с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL-частици. Значително намалява LDL-холестерола при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, но тази група от пациенти обикновено не се повлиява от хиполипидемична терапия.

Установено е, че аторвастатин намалява общия холестерол (30-46%), LDL-холестерола (41-61%), аполипопротеин В (34-50%) и триглицеридите (14-33%), но води до различно по-степенно повишаване



на HDL-холестерола и аполипопротеин А1 в дозо-определящи клинични изпитвания. Тези резултати са валидни за пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилна хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с не-инсулино зависим захарен диабет.

Беше потвърдено, че понижаването на общия холестерол, LDL-холестерола и аполипопротеин В намалява риска от сърдечни пристъпи и като резултат от сърдечна смърт. Проучванията на влиянието на аторвастатин върху заболяемост и смъртност са в процес.

Приложението на аторвастатин в доза 80 mg е било оценено в профилактично, проследяващо ранните рецидиви на ихсемични атаки при остър коронарен синдром (MIRACL) проучване, включващо 3 086 пациенти с остро коронарно заболяване, включително ангина пекторис. Лечението е било започвано 24-96 часа след пристигането на пациента в болницата. Рискът от повторна хоспитализация вследствие на ангина с ясни признаци на сърдечна исхемия е бил намален с 26% ($p=0,018$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение; максималната плазмена концентрация (C_{max}) се достига в рамките на 1-2 часа. Степента на абсорбция нараства право пропорционално на дозата на аторвастатин.

Бионаличността на аторвастатин след приемане на филмирана таблетка е 95-99% в сравнение с бионаличността на аторвастатин разтвор. Абсолютната бионаличност е около 12%, а системната наличност на активен HMG-CoA редуктазен инхибитор е около 30%. Ниската системна наличност се дължи на пресистемното почистване от стомашно-чревната лигавица и/или ефекта на първо преминаване при чернодробния метаболизъм.

Разпределение: Средният обем на разпределение на аторвастатин е приблизително 38 l. Аторвастатин се свързва с плазмените протеини в 98%.

Метаболизъм: Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани деривати и различни бета-оксидационни продукти. Тези съставки допълнително се преработват посредством глюкуронизация. *In vitro* инхибирането на HMG-CoA редуктазата от орто- и парахидроксилирани метаболити е еквивалентно на това, получено с аторвастатин. Приблизително 70% от инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата се дължи на активните метаболити.

Екскреция: Аторвастатин се екскретира главно с жлъчката след чернодробен и/или екстрачернодробен метаболизъм. Лекарственият продукт обаче изглежда не подлежи на значителен ентерохепатален кръговрат. Средният плазмен полуживот на аторвастатин е приблизително 14 часа. Благодарение на активните метаболити, плазменния живот на инхибиторната активност по отношение на HMG-Co-A редуктазата е приблизително 20-30 часа.

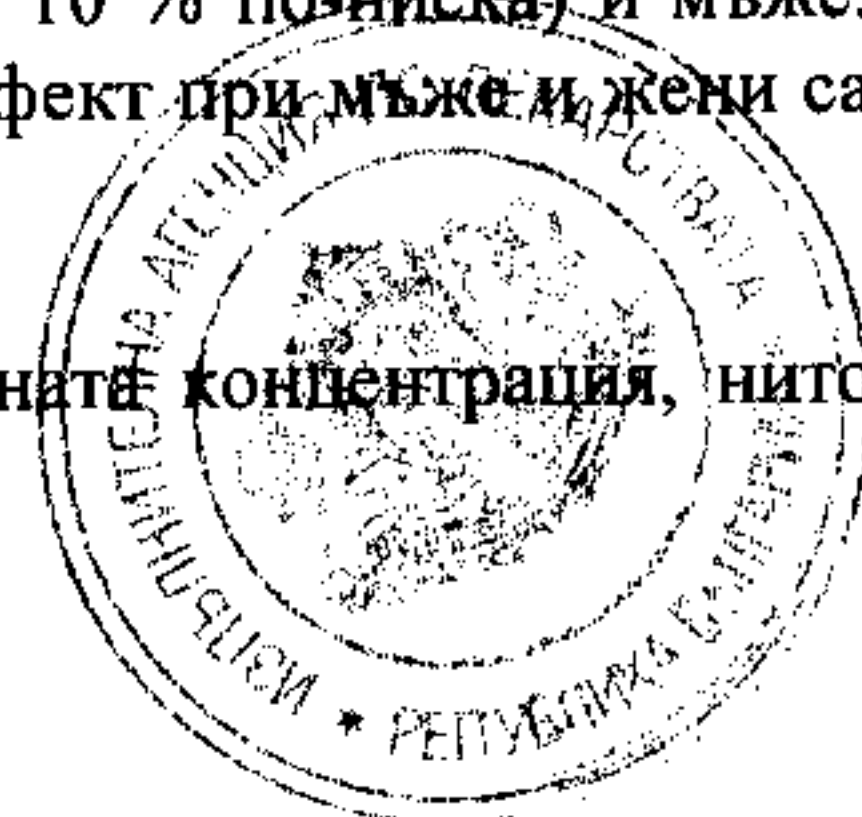
Специални групи пациенти:

Пациенти в старческа възраст: концентрацията на аторвастатин и неговите метаболити е по-висока при здрави пациенти в старческа възраст, отколкото при по-младите, но липидопонижаващите ефекти при двете възрастови групи са сходни.

Деца: Не са налични данни за фармакокинетиката при деца.

Пол: Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити са различни при жени (максимална плазмена концентрация е около 20% по-висока, а AUC около 10 % по-ниска) и мъже. Разликата не е от клинично значение и различията в липидопонижаващия ефект при мъже и жени са незначителни.

Бъбречно увреждане: Бъбречните заболявания не повлияват нито плазмената концентрация, нито липидопонижаващия ефект на аторвастатин и неговите активни метаболити.



Чернодробно увреждане: Плазмената концентрация на аторвастатин и неговите активни метаболити значително се повишава (C_{max} приблизително 16-кратно, а AUC 11-кратно) при пациенти с хронична алкохолна болест на черния дроб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Аторвастатин не е бил карциногенен при плъхове. Използваната максимална доза е била 63 пъти по-висока от човешката (80 mg/дневно) в mg/kg телесно тегло и 8 до 16 пъти по-висока, основана на стойностите за AUC (0-24), като е определена посредством тоталната инхибиторна активност. В двегодишно проучване върху мишки, честотата на хепатоцелуларния аденом при мъжки индивиди и хепатоцелуларен карцином при женски е била повишена при използваната максимална доза, която е била 250 пъти по-висока от най-високата доза за хора, определена на база mg/kg телесно тегло. Ефектите върху мишки са били 6 до 11 пъти по-изразени въз основа на AUC (0-24). Аторвастатин не е показал мутагенни ефекти, нито малформации на репродуктивните органи в четири изпитвания *in vitro*. По време на изпитвания при хора в дози до 175 mg/kg телесно тегло дневно, аторвастатин не е повлиял мъжкия фертилитет нито в дози от 225 mg/kg дневно, нито е променил фертилитета при жени, и не е предизвикал появата на малформации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Манитол (E 421)
Микрокристална целулоза
Калциев карбонат (E 170)
Повидон (тип K-30)
Кроскармелоза натрий
Натриев лаурилсулфат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза 6 cP (E 464)
Титанов диоксид (E 171)
Макрогол 6000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката



Блистери (OPA-Al-PVC/Al) по 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 (10 x 20), 500 за всяка различна концентрация.

Пластмасови бутилки (HDPE) със snap-on капаче (LDPE) по 10, 20, 30, 50, 100, 200 за всяка различна концентрация.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medis ehf
Reykjavíkurvegi 78
220 Hafnarfjörður
Исландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2009

