

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фармастатин 10 mg филмирани таблетки/ Pharmastatin 10 mg film-coated tablets  
Фармастатин 20 mg филмирани таблетки / Pharmastatin 20 mg film-coated tablets  
Фармастатин 40 mg филмирани таблетки/ Pharmastatin 40 mg film-coated tablets

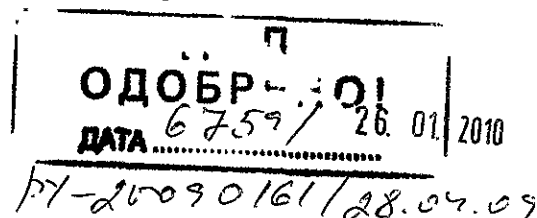
## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа: 10 mg, 20 mg 40 mg аторвастатин (като аторвастатин калций)  
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

10 mg: бели, кръгли, двойноизпъкнали, 7 mm, филмирани таблетки  
20 mg: бели, кръгли, двойноизпъкнали, 9 mm, филмирани таблетки  
40 mg: бели, кръгли, двойноизпъкнали, 8.2 x 17 mm, филмирани таблетки



## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Фармастатин се използва като добавка към промяна в хранителния режим за намаляване на повишените нива на общия холестерол, LDL-холестерола, аполипопротеин В или триглицериди при пациенти с първична хиперхолестеролемия, хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (като тип Фредериксон IIa и IIb), когато не са постигнати задоволителни резултати със специална диета или с други нефармакологични средства.

В комбинирана терапия с други понижаващи LDL-холестерола лекарствени продукти или в случай, че не са постигнати задоволителни резултати с други средства за понижаване на общия холестерол и LDL-холестерола при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Пациентът трябва да се постави на стандартна диета за понижаване на холестерола преди да започне лечението с Фармастатин и тази диета трябва да продължи и по време на лечението с Фармастатин. Дозите трябва да се определят индивидуално в съответствие с изходните стойности на LDL-холестерола, целта на лечението и терапевтичния отговор на пациента.

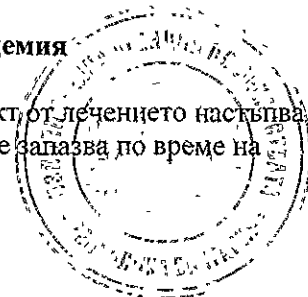
Обичайната начална доза е 10 mg веднъж дневно. Дозата може да се коригира през интервали от 4 седмици или повече. Максималната доза е 80 mg веднъж дневно. Дневната доза трябва да се прилага като еднократна и може да се взима по всяко време на деня, със или без храна.

Целите на лечението при пациенти с потвърдена коронарна болест на сърцето или при 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

Подходящата доза за повечето пациенти е 10 mg Фармастатин на ден. Ефект от лечението настъпва след 2 седмици, а максимален ефект се постига след 4 седмици. Ефектът се запазва по време на продължителното лечение.

### Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия



Началната доза е 10 mg Фармастатин на ден. Дозите се определят индивидуално за всеки пациент и се коригират на 4-седмичен интервал до 40 mg на ден. След това дозата може да се увеличава или до максималната доза от 80 mg на ден или да се прилага 40 mg аторвастатин веднъж дневно в комбинация със секвестрант на жлъчните киселини.

### **Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия**

В клинично проучване с 64 пациенти, от които 46 с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, аторвастатин е прилаган в дози до 80 mg. При тези 46 пациенти средната редукция на LDL-холестерола е 21%.

Пациентите с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са получавали аторвастатин в дози 10-80 mg на ден като допълнение към лечение с други липидопонижаващи средства (например други лекарства за понижаване на LDL-холестерола), когато не са постигнати адекватни резултати с друго лечение.

### **Пациенти с увредена бъбречна функция**

Бъбречните заболявания не оказват въздействие върху плазмените концентрации или върху ефекта на аторвастатин върху липидите в кръвта, затова не се налага корекция на дозата при тези пациенти.

### **Пациенти в напреднала възраст**

Ефикасността и безопасността при прилагане на препоръчителните дози при пациенти над 70-годишна възраст са сходни с тези при останалите възрастни пациенти.

### **Деца и подрастващи**

Приложението на това лекарство при деца трябва да става само под надзора на специалист.

Опитът от приложението на лекарството при деца е ограничен до една малка група пациенти (на възраст 4-17 години) с тежка патологична хиперлипидемия, например хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Препоръчваната начална доза за тази група пациенти е 10 mg аторвастатин дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимост, дозата може да се увеличи до 80 mg дневно. Няма оценка на информацията за безопасността на лекарството във връзка с възрастта на пациентите в тази група.

## **4.3 Противопоказания**

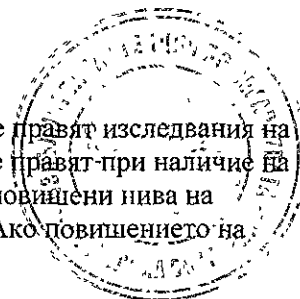
Фармастатин е противопоказан при:

- Пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества
- Пациенти с активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на серумните трансминази, когато повишението е три пъти повече от средната горна граница
- Пациенти с миопатия
- Бременни и кърмещи жени
- Жени в детеродна възраст, които не ползват контрацептиви.

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

### **Чернодробни ефекти**

Преди началото на лечението и периодично по време на лечението трябва да се правят изследвания на чернодробната функция. Изследвания на чернодробната функция трябва да се правят при наличие на симптоми за възможно увреждане на чернодробната функция. Пациентите с повишени нива на трансминазите трябва да бъдат мониторираны до изчезване на симптомите. Ако повишението на



нивата на трансминазите е повече от три пъти над средната горна граница, се препоръчва намаляване на дозата или прекратяване на лечението с Фармастатин (виж т. 4.8). Фармастатин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които консумират значително количество алкохол и/или имат анамнеза за бъбречно заболяване.

### Ефекти, свързани със скелетната мускулатура

Аторвастатин, подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, може в редки случаи да окаже влияние върху скелетните мускули и да причини миалгия, миозит и миопатия, водещи до рабдомиолиза, която представлява потенциално опасно състояние и се характеризира с повишена стойност на креатин киназата активност в серума (надвишаваща десет пъти измерените горни граници), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат да доведат до бъбречна недостатъчност.

Преди започване на лечението:

Аторвастатин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с предразположение към рабдомиолиза. Нивата на креатин киназата трябва да се измерват преди започване на лечението със статини в случай на:

- Бъбречно увреждане
- Хипотиреоидизъм
- Анамнеза за генетична миопатия
- Анамнеза за миопатия във връзка с предишно лечение със статини или фибрати
- Чернодробно увреждане и/или прекомерна консумация на алкохол
- Пациенти в напреднала възраст (над 70-годишна възраст). Необходимостта от такова изследване се оценява във връзка с горното.

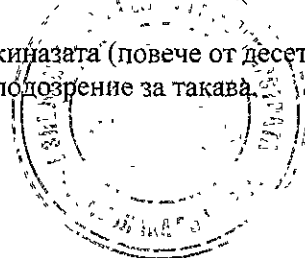
В тези случаи трябва внимателно да се прецени потенциалния риск от лечението по отношение на възможната полза. Препоръчва се клинично мониториране. Ако стойностите на креатин киназата са значително повишени (над пет пъти повече от измерените горни граници), лечението трябва да бъде преустановено.

### Измерване на креатин фосфокиназата

Креатин фосфокиназата не трябва да се измерва след напрегнато физическо усилие или при наличие на възможна алтернативна причина за повишени стойности на креатин киназата, тъй като това затруднява интерпретацията на резултатите. Ако нивото на креатин киназата е значително повишено (пет пъти над измерените горни граници), измерването трябва да се повтори след 5-7 дни за потвърждаване на резултата.

По време на лечението:

- Необходимо е да се обясни на пациентите колко е важно да съобщават за симптоми на миалгия, крампи или умора, особено ако са последвани от неразположение и повишена температура.
- Ако тези симптоми се появят по време на лечението с аторвастатин, стойностите на креатин киназата трябва да се измерят и в случай на тяхното значително повишение (повече от пет пъти над измерените горни граници), лечението трябва да се преустанови.
- Ако симптомите в мускулите са сериозни или причиняват ежедневен дискомфорт, трябва да се помисли за преустановяване на лечението, даже и ако стойностите на креатин киназата не надхвърлят пет пъти измерените горни граници.
- Ако симптомите изчезнат и стойностите на креатин киназата се нормализират, може да се обсъди възможността за лечение с аторвастатин или с друг статин, с минимални дози и строго мониториране.
- Ако се наблюдава значително повишение на стойностите на креатин киназата (повече от десет пъти над измерените горни граници) или настъпи рабдомиолиза или подозрение за такова, лечението с аторвастатин трябва да бъде преустановено.



Рискът от рабдомиолиза нараства от едновременното приложение на аторвастатин и лекарствени продукти като циклоспорин, еритромицин, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, ниацин, гемфиброзил, други фибрати и HIV-протеазни инхибитори (виж т. 4.5 и т. 4.8).

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

Рискът от миопатия по време на приложението на инхибитори на HMG-CoA редуктазата нараства при едновременното приложение на циклоспорин, фибрати, макролидни антибиотици, включително еритромицин, азили – противогъбични лекарства или ниацин и много рядко води до рабдомиолиза и бъбречна недостатъчност причинени от миоглобинурия. Необходимо е внимателно да се прецени възможната полза и риска от едновременното приложение (виж т. 4.4).

**Инхибитори на цитохром P450 3A4:** Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4. Взаимодействия са възможни при едновременното приложение на аторвастатин и инхибитор на цитохром P450 3A4 (например циклоспорин, макролидни антибиотици, включително еритромицин и кларитромицин, нефазодон, противогъбични лекарства азолни, в това число итраконазол и HIV протеазни инхибитори). Едновременното приложение на аторвастатин с тези продукти трябва да става с повишено внимание, защото може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин (виж също т. 4.4).

**Еритромицин, кларитромицин:** Едновременното приложение на аторвастатин 10 mg веднъж на ден и еритромицин (500 mg четири пъти на ден) или кларитромицин (500 mg два пъти на ден), познати като инхибитори на цитохром P450 3A4, води до повишени плазмени концентрации на аторвастатин. Кларитромицин увеличава  $C_{max}$  на аторвастатин с 56% , а AUC с 80%.

**Инхибитори на P-глюкопротеин:** Аторвастатин и неговите метаболити са субстрати на P-глюкопротеин. Инхибиторите на P-глюкопротеин (например циклоспорин) могат да увеличат бионаличността на аторвастатин.

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

**Сок от грейпфрут:** Съдържа един или повече инхибитори на CYP3A4 и може да доведе до повишение в плазмените концентрации на лекарствените продукти метаболизирани от CYP3A4. AUC на аторвастатин се увеличава с 37%, а AUC на активния ортохидрокси метаболит намалява с 20.4% след прием на 240 ml сок от грейпфрут. Консумацията на голямо количество сок от грейпфрут (повече от 1.2 литра на ден в продължение на пет дни) води до увеличение на AUC с 2.5 пъти при аторвастатин и 1.3 пъти увеличение на AUC за активните инхибитори на HMG CoA редуктазата (аторвастатин и активните му метаболити). Ето защо не е препоръчително да се консумира сок от грейпфрут в големи количества по време на лечение с аторвастатин.

**Индуктори на цитохром P450 3A4:** Не са известни ефектите на индукторите на цитохром P450 3A4 (например рифампицин или фенитоин) върху аторвастатин. Не е известно дали са възможни взаимодействия с други субстрати на този изоензим, но тази възможност трябва да се вземе под внимание при лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс, например антиаритмични средства клас III, включително амиодарон.

#### Едновременно прилагане с други лекарствени продукти:

**Гемфиброзил/фибрати:** Рискът от индуцирана от аторвастатин миопатия може да се увеличи при едновременен прием на фибрати. Проучвания *in vitro* показват, че гемфиброзил инхибира глюкуронирането на аторвастатин и затова може да причини повишени плазмени концентрации на аторвастатин (виж също т.4.4).

**Дигоксин:** Многократното приложение на дигоксин и аторвастатин 10 mg едновременно не повлиява плазмените концентрации на дигоксин в равновесно състояние. Концентрациите на дигоксин, обаче, се повишават с 20% при едновременен прием на дигоксин и аторвастатин 80 mg дневно. Това

взаимодействие може да се обясни чрез инхибиране на Р-глюкопротеин. Пациентите на лечение с дигоксин трябва да бъдат внимателно мониторирани.

**Орални контрацептиви:** Едновременният прием на аторвастатин и орални контрацептиви повишава концентрацията на норетистерон и етинил естрадиол. Тези увеличени концентрации трябва да се вземат под внимание при определяне дозировката на контрацептивите.

**Колестипол:** Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити намаляват (приблизително с 25%) когато колестипол се прилага с аторвастатин. Липидните ефекти, обаче, са големи, когато колестипол се прилага едновременно с аторвастатин отколкото когато всяко лекарство се прилага по отделно.

**Антиациди:** Едновременният прием на аторвастатин и орален антиацид в течна форма съдържащ магнезиеви и алуминиеви хидроксида, намалява плазмените концентрации на аторвастатин с приблизително 35%; понижението на LDL-холестерола не се променя.

**Варфарин:** Едновременното приложение на аторвастатин и варфарин води до леко понижаване на протромбиновото време през първите дни от лечението, но то се нормализира след 15 дни. Все пак пациентите, които приемат варфарин, трябва да бъдат мониторирани, когато към лечението се добави и аторвастатин.

**Феназон:** Едновременният прием на аторвастатин и феназон за известно време дава слаб или невидим ефект върху клирънса на феназона.

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

**Амлодипин:** Едновременното приложение на аторвастатин 80 mg и амлодипин 10 mg не влияе върху фармакокинетичния профил на аторвастатин в равновесно състояние.

**Други лекарствени продукти:** В клинични проучвания не се наблюдават клинично значими взаимодействия при едновременното приложение на аторвастатин и антихипертензивни или хипогликемични средства.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Фармастатин е противопоказан по време на бременност и кърмене. Жени в репродуктивна възраст трябва да използват ефективни контрацептивни средства по време на лечението. Не е установена безопасността на аторвастатин по време на бременност и кърмене.

Изпитвания с животни показват, че инхибиторите на HMG-CoA редуктазата могат да повлияят ембрионалното и фетално развитие. Съзряването на новородените пълхове е било забавено и постнаталното оцеляване е намалено след като на майката е даван аторвастатин в дози над 20 mg/kg/ден. При пълхове концентрацията на аторвастатин и неговите активни метаболити е сходна в плазмата и млякото. Не е известно дали аторвастатин се екскретира в майчиното мляко при хора.

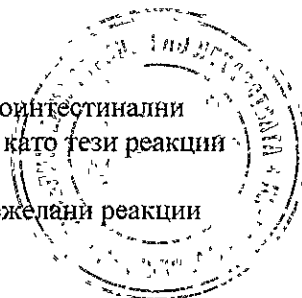
#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно аторвастатин да повлиява способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции, които могат да се очакват, са гастроинтестинални нарушения, в това число констипация, флатуленция, диспепсия, коремна болка, като тези реакции обикновено отшумяват при продължително лечение.

По-малко от 2% от пациентите са отпаднали от клинични проучвания поради нежелани реакции свързани с приложението на аторвастатин.



Следният списък на нежелани лекарствени реакции се базира на клинични проучвания и съобщения от постмаркетинговия период.

Нежеланите реакции се групират по честота 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, парестезия, 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 подкожната тъкан:**

Чести: обрив, пруритус

Нечести: уртикария

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

**Мускулоскелетни и съединително-тъканни нарушения:**

Чести: миалгия, артралгия

Нечести: миопатия

Редки: миозит, рабдомиолиза

**Нарушения на ендокринната система:**

Нечести: алоpecia, хипергликемия или хипогликемия, панкреатит

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:**

Чести: умора, гръдна болка, болки в гърба, периферен едем

Нечести: неразположение, повишение на телесното тегло

**Нарушения на имунната система:**

Чести: свръхчувствителност

Много редки: анафилаксия

**Хепато-билниарни нарушения:**

Редки: хепатит, холестатична жълтеница

**Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:**

Нечести: импотентност

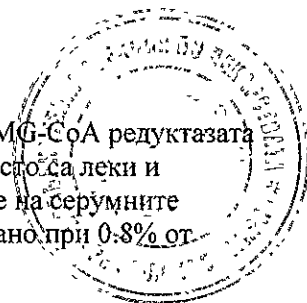
**Психични нарушения:**

Чести: безсъние

Нечести: амнезия

**Изследвания:**

При пациенти, които приемат аторвастатин, както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата се съобщава за повишени нива на серумните трансминази. Тези промени най-често са леки и преходни и не налагат прекратяване на лечението. Клинично значимо повишение на серумните трансминази (три пъти над средните стойности на горната граница) е наблюдавано при 0.8% от



пациентите на аторвастатин. Тези повишени стойности са дозозависими и изчезват при всички пациенти.

В клинични проучвания повишение на серумния креатин фосфокиназа (СРК) се наблюдава (три пъти над средните стойности на горната граница) при 2.5% от пациентите на аторвастатин, което е подобно при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Стойности над десет пъти над горните средни стойности са наблюдавани при 0.4% от пациентите на аторвастатин (виж т. 4.4).

#### 4.9 Предозиране

Няма специфично лечение за предозиране с Фармастатин. В случай на предозиране лечението е симптоматично и при необходимост се прилагат поддържащи мерки. Необходимо е да се мониторира чернодробната функция и стойностите на серумната креатин фосфокиназа. Поради екстензивното свързване с плазмените протеини се предполага, че хемодиализата няма да увеличи значително клирънса на аторвастатина.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на HMG-CoA редуктазата, АТС код: С 10 AA05

Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата – ензим, който отговаря за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил коензим А до мевалонат – прекурсор на стеролите, в това число на холестерола. Триглицеридите и холестерола в черния дроб са инкорпорирани в липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и се освобождават в кръвта, за да достигнат до периферните тъкани. Липопротеинът с ниска плътност (LDL) се образува от VLDL и се катаболизира основно чрез LDL рецептора с висок афинитет.

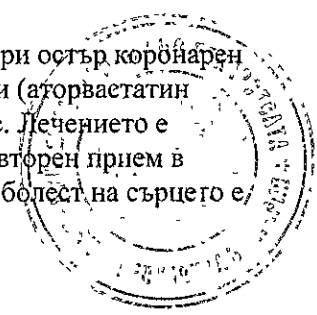
Аторвастатин понижава нивата на холестерола и липопротеините в кръвта чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и синтезата на холестерола в черния дроб. Аторвастатин също така увеличава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност на черния дроб, което води до повишен отговор и катаболизъм на LDL.

Аторвастатин намалява производството на LDL и броя на LDL-частиците. Аторвастатин предизвиква устойчиво засилване на дейността на LDL рецепторите заедно с благоприятни промени в качеството на циркулиращите LDL-частици. Аторвастатин понижава значително нивото на LDL-холестерола при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, но тази група пациенти обикновено не се повлиява от лечение с липидо-понижаващи средства.

Аторвастатин понижава общия холестерол (3—46%), LDL-холестерола (41-61%), аполипопротеин В (34-50%) и триглицеридите (14-33%), но води до променливи увеличения на HDL-холестерола и аполипопротеин А1 при дозосвързани проучвания. Тези резултати са приложими за пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилна хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, в това число и пациенти с неинсулино-зависим захарен диабет.

Доказано е, че понижаването на общия холестерол, LDL-холестерола и аполипопротеин В намалява риска от инфаркт и свързания с него смъртен изход. Продължават да се правят проучвания за влиянието на аторвастатин върху заболявания и смъртност.

В едно профилактично проучване „Ранно рецидивирание на исхемични събития при остър коронарен синдром“ е изследвано приложението на аторвастатин 80 mg при 3,086 пациенти (аторвастатин n=1538; плацебо =1548) с остра коронарна болест, включително ангина пекторис. Лечението е започнало 24 - 96 часа след постъпването на пациента в болницата. Рискът от повторен прием в болницата поради наличието на ангина пекторис с ясни симптоми на исхемична болест на сърцето е намален значително с 26% (p=0.018).



## 5.2 Фармакокинетични свойства

**Абсорбция:** Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение, като максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) се достига след 1-2 часа. Степента на абсорбция се увеличава пропорционално на дозата на аторвастатина. Бионаличността на аторвастатин след приема на филмирани таблетки е 95-99% в сравнение с бионаличността на аторвастатин като разтвор. Абсолютната бионаличност е около 12%, а системната наличност на активния редуктазен инхибитор на HMG-CoA е около 30%. Ниската системна наличност се дължи на пресистемния клирънс в гастроинтестиналната лигавица и/или first pass метаболизъм в черния дроб.

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

**Метаболизъм:** Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилни деривати и различни бета-оксидантни продукти. Тези съединения след това се метаболизират от глюкуроанирането. Инхибирането *in vitro* на HMG-CoA –редуктазата от орто- и парахидроксилните метаболити е също като при аторвастатин. Приблизително 70% от инхибиторната активност на HMG-CoA –редуктазата се дължи на активните метаболити.

**Екскреция:** Аторвастатин се екскретира главно в жлъчката след хепатален и екстрахепатален метаболизъм. Лекарственият продукт обаче не претърпява значителна ентерохепатална рециркулация. Средният период на полуелиминиране на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Поради активните метаболити, полуживотът на инхибиторната активност на HMG-CoA –редуктазата е приблизително 20-30 часа.

### Специални популации

#### *Пациенти в напреднала възраст:*

Концентрацията на аторвастатин и неговите активни метаболити в плазмата е по-висока при здрави индивиди в напреднала възраст отколкото при по-млади, но стойностите на липидите в кръвта са сходни в двете възрастови групи.

#### *Деца:*

Няма фармакокинетични данни за деца.

#### *Пол:*

Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити се различават при жени (максималната плазмена концентрация е с около 20% по-висока и AUC с около 10% по-ниска) и при мъже. Тази разлика не е клинично значима и разликите в ефектите върху липидите в кръвта между мъже и жени не са значителни.

#### *Бъбречно увреждане:*

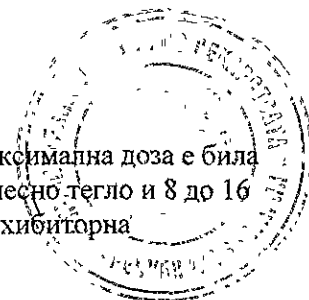
Бъбречните заболявания нямат ефект върху плазмените концентрации или върху стойностите на липидите в кръвта на аторвастатин и неговите активни метаболити.

#### *Чернодробно увреждане:*

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити значително се повишават ( $C_{max}$  приблизително 16-кратно и AUC 11-кратно) при пациенти с хронично чернодробно заболяване свързано със злоупотреба с алкохола (Childs-Pugh B).

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Аторвастатин не показва карциногенен потенциал при плъхове. Използваната максимална доза е била 63 пъти по-висока от най-високата човешка доза (80 mg на ден) на база mg/kg/телесно тегло и 8 до 16 пъти по-висока на базата на стойностите на AUC (0-24) определени от общата инхибиторна





активност. В едно 2-годишно проучване при мишки, случаите на хепатоцелуларен аденом при мъжки индивиди и хепатоцелуларен карцином при женски са се увеличили при максималната използвана доза, която е била 250 пъти по-висока от най-високата човешка доза използвана на база mg/kg/телесно тегло. Ефектите върху мишки са 6 до 11 пъти по-големи на база AUC (0-24). Аторвастатин не показва мутагенни ефекти или малформации на репродуктивните органи в четири изпитвания in vitro и едно in vivo. В проучвания с животни аторвастатин не показва данни за увреждане на фертилността при мъжките екземпляри при приложени дози до 175 mg/kg на ден или фертилността при женските при приложени дози до 225 mg/kg на ден и не води до малформации.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката:

Mannitol (E 421)  
Cellulose, microcrystalline  
Calcium carbonate (E 170)  
Povidone (type K-30)  
Croscarmellose sodium  
Sodium laurylsulphate  
Sillica colloidal, anhydrous  
Magnesium stearate

#### Таблетна обвивка:

Hypromellose 6 cP (E 464)  
Titanium dioxide (E 171)  
Macrogol 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): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 (10 x 20), 500 за всички разфасовки.

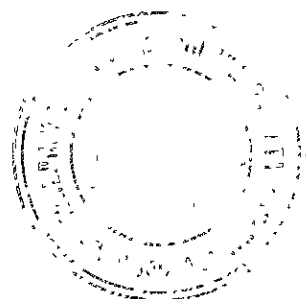
Пластмасови бутилки (HDPE) с капачки (LDPE): 10, 20, 30, 50, 100, 200 за всички разфасовки.

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**



STADA Arzneimittel AG,  
Stadastrasse 2-18,  
D-61118 Bad Vilbel  
Германия  
Тел: 0049-6101-6030  
Факс: 0049 6101 603259

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Декември 2009

