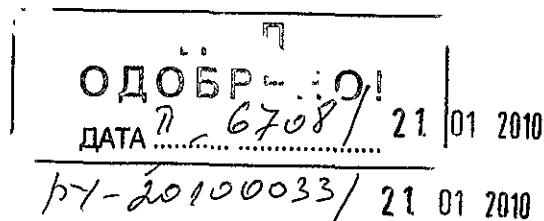


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аторгамма 10 mg филмирани таблетки
Аторгамма 20 mg филмирани таблетки
Аторгамма 40 mg филмирани таблетки

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



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа: 10 mg, 20 mg или 40 mg аторвастатин (като аторвастатин калций).

За пълния списък на помощните вещества, вижте т.б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

10 mg: Бели, кръгли, двойноизпъкнали, с диаметър 7 mm, филмирани таблетки.

20 mg: Бели, кръгли, двойноизпъкнали, с диаметър 9 mm, филмирани таблетки.

40 mg: Бели, овални, двойноизпъкнали, с размери 8.2 x 17 mm, филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Аторгамма се използва като допълнение към промяна в диетата, с цел намаляване на повишените нива на общ холестерол, холестерол в LDL, аполипопротеин В или триглицеридите при пациенти с първична хиперхолестеролемия, хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (като тип IIa и IIb по класификацията на Фредриксен), в случай че не са постигнати задоволителни резултати след проведена специална диета или друго медикаментозно лечение.

Аторгамма се използва и в комбинирана терапия, например с други редуциращи холестерола в LDL лекарствени продукти или в случай, че не са постигнати задоволителни резултати след друго проведено лечение за редуциране на общия холестерол и холестерола в LDL при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Пациентите трябва бъдат подлагани на стандартна холестеролпонижаваща диета преди да им бъде предписана Аторгамма, като е нужно да продължат диетата и по време на лечението с Аторгамма. Дозировката трябва да бъде определяна индивидуално, в зависимост от базовите стойности на холестерола в LDL, целта на лечението и терапевтичния отговор.



Обичайната начална доза е 10 mg веднъж дневно. Адаптирането на дозата трябва да се осъществява на интервали от 4 седмици и повече. Максималната доза е 80 mg веднъж дневно. Дневната доза трябва да бъде приемана наведнъж по всяко време на деня, с или без храна.

Целта на лечението при пациенти с потвърдена диагноза на коронарно заболяване, както и при пациенти с повишен риск от исхемия са постигане на стойности за холестерол в LDL <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 Аторгамма дневно. Доказан е терапевтичен отговор в рамките на 2 седмици, а максимален терапевтичен отговор се постига обикновено в рамките на 4 седмици. Отговорът се запазва при продължително лечение.

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Началната доза е 10 mg Аторгамма на ден. Дозата трябва да бъде определяна индивидуално за всеки пациент и адаптирана на интервали от 4 седмици до 40 mg дневно. След това дозата аторвастатин може да бъде увеличена или до 80 mg дневно, или до 40 mg дневно, но в комбинация с хелираци жлъчните киселини агенти.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В клинично изпитване при 64 пациенти, от които 46 с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, аторвастатин беше прилаган в дози до 80 mg. За тези 46 пациенти средната редукция на холестерола в LDL беше 21%.

Пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия получавали аторвастатин в дози от 10-80 mg дневно, в допълнение на друго понижаващо липидите в кръвта лечение (напр. други холестерол-понижаващи лекарствени продукти), в случаите когато не са постигнати задоволителни резултати от друго лечение.

Пациенти с увредена бъбречна функция

Бъбречните заболявания не оказват влияние нито върху плазмената концентрация, нито върху ефекта на аторвастатин върху липидите в кръвта и поради това не се изисква адаптиране на дозата.

Пациенти в старческа възраст

Ефикасността и безопасността при употреба в препоръчаните дози за пациенти над 70 годишна възраст са подобни, както при други възрастни пациенти.

Деца и юноши

Употребата при деца трябва да се осъществява под наблюдение на специалист.

Опитът при употреба на този лекарствен продукт от деца е ограничен и се свежда до малка група пациенти (на възраст между 4-17 години) със сериозна абнормна хиперлипидемия, като хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Препоръчаната начална доза при тази група пациенти е 10 mg аторвастатин дневно. Въз основа на терапевтичния отговор и толеранс, дозата може да бъде увеличена до 80 mg дневно. Няма анализирани данни относно безопасността и ефектите върху развитието на тази група пациенти, при употреба на аторвастатин.

4.3 Противопоказания

Аторгамма е противопоказан при:



- Пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества.
- Пациенти с активно чернодробно заболяване или необяснимо високи стойности на серумните трансминази (три пъти по-високи от горната референтна граница).
- Пациенти с миопатия.
- Бременност и кърмене.
- Жени в репродуктивна възраст, които не използват контрацептиви.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху черния дроб

Лабораторните показатели, даващи информация за функцията на черния дроб е нужно да бъдат изследвани преди началото на лечението и периодично по време на терапията. Тези показатели трябва да се изследват, в случай че се наблюдават симптоми на увреждане на черния дроб. Пациентите с повишени нива на трансминазите трябва да се проследяват до възстановяване на стойностите до референтни граници. В случай, че нивата на трансминазите са повече от три пъти по-високи от горната референтна граница, се препоръчва редуциране на дозата или прекратяване на лечението с Аторгамма (вижте т.4.8).

Аторгамма трябва да се прилага с внимание при пациенти, които консумират големи количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

Ефекти върху скелетната мускулатура

Аторвастатин, подобно на други HMG-CoA-редуктазни инхибитори, може много рядко да повлияе скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, което може да премине в потенциално фаталното заболяване – рабдомиолиза, характеризираща се с повишени стойности на креатинкиназа (превишаващи десет пъти горната референтна граница), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат да причинят бъбречна недостатъчност.

Преди започване на лечението:

Аторвастатин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с предиспозиция към рабдомиолиза. Нивата на креатинин фосфокиназа (СРК) трябва да бъдат измерени преди началото на терапията със статини в случаите на:

- Бъбречно увреждане.
- Хипотиреоидизъм.
- Миопатия, доказана с генетични изследвания
- Анамнеза за миопатия свързана с предишна терапия със статини или фибрати.
- Чернодробно увреждане и/или прекомерна употреба на алкохол.
- Пациенти в старческа възраст (70 години и по-възрастни). Изисквания за такива мерки трябва да бъдат оценявани по отношение на горепосоченото.

В тези случаи рискът от лечението трябва да бъде преценен внимателно, като съотношение на възможни ползи и потенциален риск. Препоръчва се цялостно клинично проследяване. Ако стойностите на СРК са значително високи (превишаващи пет пъти горната референтна граница), не трябва да се започва лечение.

Определяне на креатинин фосфокиназата (СРК)

СРК не трябва да се определя след усилен физически упражнения или в случаи на повишени нива на СРК вследствие на друга подобна причина, тъй като това може да затрудни интерпретацията на резултатите. Ако стойностите на СРК са значително високи (превишаващи пет пъти горните референтни граници) определянето трябва да бъде повторено след 5-7 дни за потвърждение

По време на лечението:



- Трябва да бъде обяснено на пациентите, че е нужно да съобщят незабавно за симптоми на миалгия, крампи или умора и особено в случаите, когато са последвани от чувство за неразположение и висока температура.
- Ако тези симптоми се появят по време на лечението с аторвастатин, е необходимо да бъдат определени стойностите на СРК и в случаи на значителни увеличения (повече от пет пъти над горната референтна граница) лечението трябва да бъде преустановено.
- Ако симптомите от страна на мускулите са тежки или водят до ежедневен дискомфорт, трябва да се обмисли прекратяване на лечението, дори стойностите на СРК да не надвишават пет пъти горната референтна граница.
- Ако симптомите преминават и стойностите на СРК се възстановят в референтни граници, лечението с аторвастатин или друг статин може да се има предвид, но с минимална доза и внимателно наблюдение.
- Ако стойностите на СРК се повишат значително (повече от пет пъти над горна референтна граница) или се появят или подозират симптоми на рабдомиолиза, лечението с аторвастатин трябва да бъде прекратено.

Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременната употреба на аторвастатин с лекарствени продукти като циклоспорин, еритромицин, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, ниацин, гемфиброзил, други фибрати и НІV-протеазни инхибитори (вж. 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 употреба на HMG-CoA-редуктазни инхибитори е повишен при едновременното използване на циклоспорин, фибрати, макролидни антибиотици, включително еритромицин, азолни антимикотични средства или ниацин и много рядко водят до рабдомиолиза и бъбречна недостатъчност причинена от миоглобинурия. Възможните ползи и потенциалният риск при едновременната терапия трябва да бъдат преценени внимателно (вж. т. 4.4).

Инхибитори на Цитохром P450 3A4: Аторвастатин се метаболизира чрез цитохром P450 3A4. Могат да възникнат взаимодействия при едновременната употреба на аторвастатин и инхибитор на цитохром P450 3A4 (напр. циклоспорин, макролидни антибиотици, включително еритромицин и кларитромицин, нефазодон, азолни антимикотици, включително итраконазол и НІV протеазни инхибитори). Повишено внимание е необходимо по време на едновременната употреба на аторвастатин и тези продукти, тъй като това може да доведе до повишени нива на аторвастатин в плазмата (вж. също т. 4.4).

Еритромицин, кларитромицин: Едновременната употреба на 10 mg дневно аторвастатин и еритромицин (500 mg четири пъти дневно) или кларитромицин (500 mg два пъти дневно) - известни инхибитори на цитохром P450 3A4, води до повишени стойности на плазмената концентрация на аторвастатин. Кларитромицин повишава C_{max} на аторвастатин с 56% и AUC с 80%.

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

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

Протеазни инхибитори: Едновременната употреба на аторвастатин и протеазни инхибитори, известни като СУР3А4 инхибитори, води до повишени нива на аторвастатин в плазмата.

Сок от грейпфрут: Съдържа един или повече СУР3А4 инхибитори и може да доведе до повишени нива на плазмената концентрация на лекарствени продукти метаболизирани от СУР3А4. AUC на аторвастатин се повишава с 37%, а AUC на активния ортохидрокси метаболит намалява с 20.4% след прием на 240 ml сок от грейпфрут. Големи количества сок от грейпфрут (повече от 1.2 l на ден/в

продължение на 5 дни) обаче водят до 2.5 пъти по-високи стойности на AUC за аторвастатин и 1.3 пъти по-високи стойности на AUC за активните HMG-CoA-редуктазни инхибитори (аторвастатин и активни метаболити). Поради тази причина приемането 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 познати, но трябва да се прави преценка в случай на употреба на лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс, напр. антиаритмични лекарствени средства от клас III, включително амиодарон.

Едновременна употреба на други лекарствени продукти:

Гемфиброзил/фибрати: Рискът аторвастатин да индуцира миопатия може да се повиши при едновременна употреба с фибрати. *In vitro* изследвания показват, че гемфиброзил инхибира глюкуронизацията на аторвастатин и това може да доведе до повишени плазмени нива на аторвастатин (вж. също т. 4.4).

Дигоксин: Многократното прилагане на дигоксин и аторвастатин 10 mg по едно и също време не влияе върху плазмените концентрации на дигоксин в равновесно състояние. Концентрацията на дигоксин обаче, се повишава с 20% при едновременна употреба на дигоксин и аторвастатин 80 mg дневно. Това взаимодействие може да се обясни с инхибирането на мембранен трансфериращ протеин на Р-гликопротеин. Пациентите лекувани с дигоксин е необходимо да бъдат мониторираны внимателно.

Орални контрацептиви: Едновременната употреба на аторвастатин и орални контрацептиви повишава концентрацията на норетистерон и етинил естрадиол. Тези повишени концентрации трябва да се вземат под внимание при избора на орални контрацептиви.

Колестипол: Плазмената концентрация на аторвастатин и неговите активни метаболити се понижават (приблизително 25%) при прилагане на колестипол и аторвастатин. Обаче ефектите върху липидемията са по-големи, когато колестипол и аторвастатин се прилагат заедно, отколкото самостоятелно.

Антиациди: Едновременната употреба на аторвастатин и течни антиациди за перорално приложение, съдържащи магнезиеви и алуминиеви хидроксида, понижават плазмените концентрации на аторвастатин с приблизително 35%; обаче редукцията на холестерол в LDL не се променя.

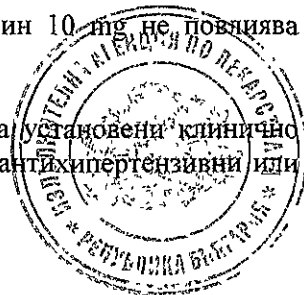
Варфарин: Едновременната употреба на аторвастатин и варфарин води до известно скъсяване на протромбиновото време през първите дни от лечението, но то достига до прицелните си стойности в рамките на 15 дни. Независимо от това, пациентите получаващи варфарин трябва да бъдат мониторираны внимателно, когато аторвастатин се включи в тяхното лечение.

Феназон: Едновременната употреба на аторвастатин и феназон понякога води до малки или незначителни ефекти върху клирънса на феназон.

Циметидин: При проведеното единствено клинично изпитване за специфично взаимодействие между симетидин и аторвастатин не се установи такава.

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

Други лекарствени продукти: В проведени клинични изпитвания не бяха установени клинично значими взаимодействия при едновременното прилагане на аторвастатин и антихипертензивни или хипогликемизиращи агенти.



4.6 Бременност и кърмене

Аторгамма е противопоказана при бременност и кърмене. Жените в репродуктивна възраст трябва да прилагат ефективна контрацепция по време на лечението.

Профилът на безопасност за аторвастатин при употреба по време на бременност и кърмене не е установен.

Проучвания върху животни показват, че НМГ-СоА-редуктазните инхибитори могат да повлияят развитието на ембриона и фетуса. Развитието на потомството при плъхове показва закъснение и постнаталното преживяване беше редуцирано след прилагане на аторвастатин на майката в дози по-високи от 20 mg/kg/ден. При плъховете концентрацията на аторвастатин и неговите активни метаболити в плазмата и млякото е сходна. Не е известно дали аторвастатин се екскретира в кърмата при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно аторвастатин да оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции, които могат да се очакват са симптоми от гастроинтестиналната система, включително констипация, флатуленция, диспепсия и абдоминална болка, които отзвучават в хода на лечението. По-малко от 2% от пациентите бяха изключвани от клинични изпитвания в резултат на нежелани лекарствени реакции, свързани с аторвастатин.

Посоченият по-долу списък от нежелани лекарствени реакции е направен въз основа на резултати от клинични изпитвания и докладвани съобщения от постмаркетинговия период.

Установената честота на нежеланите лекарствени реакции е следната: 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, замаяност, 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, сърбеж.

Нечести: Уртикария.

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

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: Миалгия, артралгия.

Нечести: Миопатия.



Редки: Миозит, рабдомиолиза.

Нарушения на ендокринната система:

Нечести: Алопеция, хипер- или хипогликемия, панкреатит.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: Умора, болка в гърдите, болка в гърба, периферна едема.

Нечести: Неразположение, покачване на теллото.

Нарушения на имунната система:

Чести: Хиперсензитивност.

Много редки: Анафилаксия.

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: Хепатит, холестатична жълтеница.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: Импотентност.

Психични нарушения:

Чести: Инсомния.

Нечести: Амнезия.

Изследвания:

Повишени нива на серумните трансминази са докладвани при пациенти приемащи аторвастатин, както при пациенти приемащи други HMG-CoA-редуктазни инхибитори. Тези промени бяха в повечето случаи слаби и преходни и не се наложи преустановяване на лечението. Повишени нива на серумните трансминази с клинична значимост (превишаващи три пъти горните референтни граници) бяха наблюдавани при 0.8% от пациентите, употребяващи аторвастатин. Тези повишения бяха дозозависими и нормалните стойности бяха възстановени при всички пациенти.

В клинични изпитвания беше наблюдавано повишение на серумната креатинин фосфокиназа (СРК) (превишаващо три пъти горната референтна граница) при 2.5% от пациентите получаващи аторвастатин, което е подобно на другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори. Стойности превишаващи десет пъти горните референтни граници бяха наблюдавани при 0.4% от пациентите приемащи аторвастатин (вж. т. 4.4).

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение при предозиране с Аторгамма. В случаи на предозиране пациентите трябва да бъдат лекувани симптоматично, като в случай на необходимост бъдат предприети съответните действия. Трябва да бъдат мониторираны функцията на черния дроб и серумните стойности на СРК. Поради високата степен на свързване с плазмените протеини, не се очаква хемодиализата да повиши в значителна степен клирънса на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Аторвастатин е селективен, конкуритивен инхибитор на HMG-CoA редуктазата – скоростноопределящ ензим отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А в мевалонат, който е прекурсор на стероли, включително холестерол. Триглицеридите и холестерола в черния дроб са



включени в състава на VLDL (липопротеини с много ниска плътност) и се освобождават в кръвта, за да достигнат периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се катаболизират главно чрез LDL-рецептор с висок афинитет.

Аторвастатин понижава нивата на холестерол и липопротеини в кръвта чрез инхибиране на HMG-CoA-редуктазата и холестероловата синтеза в черния дроб. Аторвастатин също повишава броя на чернодробните LDL-рецептори на повърхността на чернодробните клетки, което води до увеличаване на захващането и катаболизма на LDL.

Аторвастатин редуцира продукцията на LDL и броя на LDL-частиците. Аторвастатин води до продължително повишение на LDL-рецепторната активност и благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL-частици. Аторвастатин редуцира в значителна степен холестерола в LDL при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, само при тази група пациенти обикновено не се наблюдава отговор по отношение на липидопонижаваща терапия.

Аторвастатин редуцира общия холестерол (30-46%), холестерола в LDL(41-61%), аполипопротеин В (34-50%) и триглицеридите (14-33%), но в различна степен повишава холестерола в HDL и аполипопротеин А1, което беше установено в проучвания за определяне на дозата. Тези резултати са получени и приложими при лечение на пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилна хиперхолестеролемия и комбинирана хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулинозависим диабет.

Беше потвърдено, че понижаването на общия холестерол, холестерола в LDL и аполипопротеин В редуцира риска от сърдечна недостатъчност, съответно свързания с нея леталитет. Продължават изследванията за влиянието на аторвастатин върху заболяемостта и смъртността.

В продължението с профилактична цел на клиничното изпитване „Early Recurrent Ischaemic Events in Acute coronary Syndromes (MIRACL)” беше оценено прилагането на аторвастатин 80 mg при 3086 пациенти (аторвастатин n=1538; плацебо=1548) с остър коронарен синдром, включително ангина пекторис. Лечението е започнало 24-96 часа след приема на пациентите в болницата. Рискът от повторен прием за болнично лечение, в резултат на ангина пекторис с ясно изразени признаци на сърдечна исхемия, беше редуциран в значителна степен - с 26% (p=0.018).

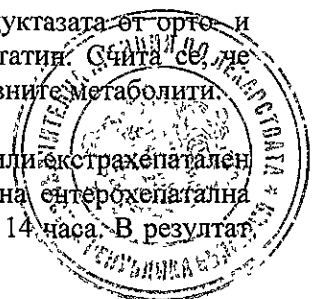
5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: Аторвастатин се абсорбира бързо след орално приложение; максимала плазмена концентрация (C_{max}) се постига в рамките на 1-2 часа. Степента на абсорбция се повишава пропорционално на прилаганата доза аторвастатин. Бионаличността на аторвастатин след прием на филмирани таблетки е 95-99% в сравнение с бионаличността при прилагане на разтвори от аторвастатин. Абсолютната бионаличност е около 12%, а системната наличност на активния HMG-CoA-редуктазен инхибитор е около 30%. Ниската системна наличност е в резултат на пресистемен клирънс в гастроинтестиналната мукоза и/или в резултат на метаболизма при първо преминаване през черния дроб.

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

Метаболизъм: Аторвастатин се метаболизира чрез цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани деривати и различни бета-оксидирани продукти. Тези съединения по нататък се метаболизират чрез глюкуронизация. Ин витро инхибирането на HMG-CoA-редуктазата от орто- и парахидроксилираните метаболити е еквивалентно на инхибирането с аторвастатин. Счита се, че приблизително 70% от инхибирането на HMG-CoA-редуктазата се дължи на активните метаболити.

Екскреция: Аторвастатин се екскретира предимно в жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Лекарственият продукт обаче, изглежда не претърпява значителна екстрахепатална рециркулация. Средното време на полуживот на аторвастатин е приблизително 14 часа. В резултат



на активните метаболити времето на полуживот на инхибиторната активност за HMG-CoA- редуктаза е приблизително 20-30 часа.

Специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст: Концентрацията на аторвастатин и неговите активни метаболити в плазмата е по-висока при здрави хора в старческа възраст в сравнение с такива в по-млада възраст, но ефектите върху липидите в кръвта са подобни и при двете групи пациенти.

Деца: Не са известни фармакокинетични данни при деца.

Пол: Концентрацията на аторвастатин и неговите активни метаболити е различна при жени (максималната плазмена концентрация е с около 20% по-висока, а стойността на AUC е с около 10% по-ниска) и мъже. Различията нямат клинично значение, а така също няма клинична значимост и разликата в ефектите върху липидите в кръвта между мъже и жени.

Бъбречно увреждане: Бъбречните заболявания не влияят върху плазмената концентрация и ефектите върху липидите в кръвта на аторвастатин и неговите активни метаболити.

Чернодробно увреждане: Плазмената концентрация на аторвастатин и неговите активни метаболити се повишават значително (C_{max} с около 16 пъти, а AUC с 11 пъти) при пациенти с хронично алкохолно чернодробно заболяване (Child-Pugh B).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Аторвастатин не показва канцерогенен ефект при плъхове. Максимална приложена доза беше 63 пъти по-висока от максималната доза, прилагана при хора (80 mg/дневно) на база mg/kg телесно тегло и 8 до 16 пъти по-висока въз основа на стойностите на AUC (0-24) определени на база обща инхибиторна активност. В двегодишно проучване върху мишки, случаите на хепатоцелуларен аденом при мъжките индивиди и хепатоцелуларен карцином при женските индивиди се повишиха при прилагане на максималната доза, която беше 250 пъти по-висока от най-високата човешка доза прилагана на mg/kg телесно тегло. Въз основа на стойностите на AUC (0-24), ефектите върху мишки бяха с 6 до 11 пъти по-силни. Аторвастатин не показва нито мутагенни ефекти, нито малформации на репродуктивните органи в четири ин витро и едно ин vivo проучване. В проучвания върху животни аторвастатин не показва влияние нито върху мъжката фертилност в прилагани дози от 175 mg/kg дневно, нито върху женския фертилитет, където приложените дози бяха до 225 mg/kg на ден, както и не доведе до поява на малформации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Манитол (E 421)

Микрокристална целулоза

Калциев карбонат (E 170)

Повидон (тип K-30)

Кроскармелоза натрий

Натриев лаурилеулфат

Силициев диоксид колоиден, безводен

Магнезиев стеарат

Покритие 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): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 (10 x 20), 500 за всички концентрации.

Пластмасова бутилка (HDPE) с щракваща капачка (LDPE): 10, 20, 30, 50, 100, 200 за всички концентрации.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се унищожат в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
D-71034 Böblingen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2009

