

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gletor 10 mg film-coated tablets
Глетор 10 mg филмирани таблетки

Gletor 20 mg film-coated tablets
Глетор 20 mg филмирани таблетки

Gletor 40 mg film-coated tablets
Глетор 40 mg филмирани таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100151
Разрешение №	П-8071, 10 03 2010
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg, 20 mg, 40 mg аторвастатин (*atorvastatin*) като калциева сол (*atorvastatin calcium*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Глетор 10 mg: бели, кръгли, двойно изпъкнали, диаметър 7 mm, филмирани таблетки.

Глетор 20 mg: бели, кръгли, двойно изпъкнали, диаметър 9 mm, филмирани таблетки.

Глетор 40 mg: бели, елипсовидни, двойно изпъкнали, 8,2 x 17 mm, филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Глетор се прилага като допълнение към диетата за намаляване на повишения общ холестерол, LDL-холестерол, аполиipoprotein В или на триглицеридите при пациенти с първична хиперхолестеролемия, хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (като тип IIa и IIb съгласно класификацията на Frederickson), когато ефектът от диетата и другите нефармакологични средства е незадоволителен.

Комбинирана терапия, напр. с други понижаващи LDL-холестерола лекарствени продукти, или когато не са постигнати задоволителни резултати чрез други методи за понижаване на общия холестерол и LDL-холестерол при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Преди началото на лечението с Глетор пациентът трябва да се постави на стандартна понижаваща холестерола диета и трябва да продължи да я спазва по време на лечението. Дозировката трябва да се определя индивидуално в зависимост от изходните стойности на LDL-холестерол, целта на лечението и отговора на пациента.

Обичайната начална доза е 10 mg веднъж дневно. Корекция на дозировката трябва да се прави на интервали от 4 или повече седмици. Максималната доза е 80 mg веднъж дневно. Дневната



доза трябва да се прилага еднократно и може да се приема по всяко време на деня независимо от приема на храна.

При пациенти с потвърдена коронарна болест или при пациенти с повишен риск от развитие на исхемични епизоди целта на лечението е 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

Подходяща доза при повечето пациенти е 1 таблетка Глетор 10 mg на ден. Терапевтичният ефект се забелязва след 2 седмици, а максималният обикновено се наблюдава в рамките на 4 седмици. Ефектът се запазва по време на продължително лечение

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Началната доза е 1 таблетка Глетор 10 mg дневно. Дозировката трябва да се определя индивидуално за всеки пациент и да се коригира на всеки 4 седмици до 40 mg на ден. След това дозата може да бъде повишена до максимум 80 mg дневно или да се комбинират 40 mg аторвастатин един път на ден и секвестрант на жлъчните киселини.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

При клинично проучване, включващо 64 пациенти, от които 46 с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, е прилаган аторвастатин в дози до 80 mg. При тези 46 пациенти средното понижение на LDL-холестерол е 21%.

При пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, дозировката на аторвастатин е 10-80 mg дневно като допълнение към друго лечение, понижаващо липидите (напр. друг лекарствен продукт, който намалява LDL-холестерол), когато не са постигнати адекватни резултати с други терапевтични методи.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Бъбречните заболявания не влияят нито на плазмените концентрации, нито на действието на аторвастатин върху липидите в кръвта и не е необходимо адаптиране на дозировката.

Пациенти в старческа възраст

Ефикасността и безопасността при използването на препоръчителните дози при пациенти над 70 годишна възраст са сходни с тези при другите възрастни.

Деца и юноши

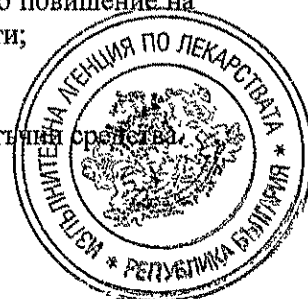
Употребата от деца трябва да се наблюдава от специалист.

Опитът при лечение на деца е ограничен до малък брой пациенти (на възраст 4-17 години) с тежка хиперлипидемия, такава като хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Препоръчвата начална доза аторвастатин при тези пациенти е 10 mg на ден. Дозата може да се увеличи до 80 mg дневно в зависимост от отговора и поносимостта. Все още няма данни за безопасността по отношение на развитието на тези пациенти.

4.3 Противопоказания

Глетор е противопоказан при:

- пациенти с установена свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества;
- пациенти с активно чернодробно заболяване или с неясно персистиращо повишение на серумните трансаминази до повече от три пъти над нормалните стойности;
- пациенти с миопатия;
- бременност и кърмене;
- жени в репродуктивна възраст, които не използват сигурни противозачатъчни средства.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Влияние върху черния дроб

Трябва да се правят функционални чернодробни изследвания преди започване на лечението и след това периодично по време на лечението. Пациентите, показващи признаци или симптоми на чернодробно увреждане трябва да се контролират чрез изследвания на черния дроб. Пациентите с увеличени нива на трансминази трябва да бъдат наблюдавани докато стойностите се нормализират. Ако стойностите на трансминазите продължават да бъдат повече от три пъти по-високи от горната граница на нормалните стойности, препоръчва се да се намали дозировката на Глетор или да се прекрати лечението (виж т. 4.8).

Пациентите, консумиращи значително количество алкохол или такива с анамнеза за чернодробно увреждане трябва да бъдат лекувани с Глетор много предпазливо.

Влияние върху скелетната мускулатура

В редки случаи аторвастатин, подобно на другите HMG-CoA редуктазни инхибитори може да повлияе неблагоприятно скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдомиолиза, която е потенциално животозастрашаващо състояние и се характеризира с повишени нива на креатин фосфокиназа (СРК)(превишаващи 10 пъти горната граница на нормалните стойности), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат да доведат до бъбречна недостатъчност.

Преди започване на лечението

Аторвастатин трябва да се предписва внимателно при пациенти, предразположени към рабдомиолиза. Нивата на СРК трябва да се изследват преди започване на лечението със статини в следните случаи:

- бъбречно увреждане
- хипотиреоидизъм
- анамнеза за наследствена миопатия
- анамнеза за миопатия, свързана с предишна употреба на статини или фибрати
- анамнеза за чернодробно заболяване и/или употреба на значителни количества алкохол
- пациенти в старческа възраст (над 70 години). Трябва да се има предвид необходимостта от това изследване в зависимост от наличието на другите фактори, описани по-горе.

В описаните случаи трябва да се прецени риска от лечението спрямо възможните ползи и се препоръчва клинично мониториране. Не трябва да се започва лечение, ако изходните нива на СРК са значително повишени (повече от 5 пъти над нормата).

Измерване на креатин фосфокиназа (СРК)

СРК не трябва да се измерва след физическо натоварване или при наличие на друга вероятна причина за нейното увеличаване, тъй като интерпретацията на резултатите може да е неточна. Ако нивата на СРК са значително повишени (повече от 5 пъти над нормата), те трябва да се измерят повторно в рамките на следващите 5-7 дни, за да се потвърдят резултатите.

По време на лечението

- Пациентите трябва да бъдат предупреждени да съобщават незабавно за мускулни болки, крампи или слабост, особено когато са придружени с отпадналост и повишена температура;
- Ако такива симптоми се появят по време на лечението с аторвастатин, трябва да се изследват нивата на СРК. Ако те са значително повишени (повече от 5 пъти над нормата), лечението трябва да бъде прекратено;
- Ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват затруднения в ежедневното лечение, трябва да бъде прекъснато дори и в случаите, когато нивото на СРК е повишено до по-малко от 5 пъти над нормата;



- Ако симптомите отшумяват и нивата на СРК се нормализират, може да се обмисли повторно приложение на аторвастатин или друг статин, като се прилага най-ниската доза и се провежда стриктно мониториране;
- Лечението с аторвастатин трябва да се прекъсне, ако нивата на СРК се повишат значително (повече от 10 пъти над нормата) или, ако се диагностицира, или подозира рабдомиолиза.

Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременна употреба на аторвастатин и циклоспорин, еритромицин, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, ниацин, гемфиброзил, други фибрати и HIV протеазни инхибитори (виж т.4.5 и 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Рискът от миопатия при употребата на статини е по-висок при едновременно приложение на циклоспорин, фибрати, макролидни антибиотици, антимикотични азоли или ниацин, като много рядко се стига до рабдомиолиза с увреждане на бъбречната функция в следствие на миоглубинурия. Трябва внимателно да се прецени ползата от едновременното лечение спрямо потенциалния риск (виж също т. 4.4).

Инхибитори на цитохром P450 3A4: Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4. Взаимодействията могат да възникнат при едновременно приложение на аторвастатин с инхибитори на цитохром P450 3A4 (като циклоспорин, макролидни антибиотици, вкл. еритромицин и кларитромицин, нефазодон, азолов тип антибиотици, вкл. итраконазол и HIV протеазни инхибитори). Необходимо е повишено внимание при комбинирането с такива лекарствени продукти, тъй като едновременното приложение може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на аторвастатин (виж също т. 4.4).

Еритромицин, кларитромицин: Едновременната употреба на аторвастатин, 10 mg веднъж дневно и еритромицин (500 mg четири пъти дневно) или кларитромицин (500 mg два пъти дневно), известни като инхибитори на цитохром P450 3A4, води до повишаване на плазмените концентрации на аторвастатин. Кларитромицин повишава C_{max} и AUC на аторвастатин съответно с 56% и 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: Едновременното приложение на аторвастатин и протеазни инхибитори, известни като инхибитори на цитохром P450 3A4, води до повишаване на плазмените нива на аторвастатин.

Сок от грейпфрут: Той съдържа едно или повече вещества, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A4. Приемът на 240 ml сок от грейпфрут води до увеличаване с 37% на AUC на аторвастатин и съответно до намаляване с 20,4% на AUC на активния ортохидрокси-метаболит. По-големи количества сок от грейпфрут (повече от 1,2 литра на ден в продължение на 5 дни) води до повишаване на AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активните $HMG-CoA$ редуктазни инхибитори (аторвастатин и активните метаболити) 1,3 пъти. Ето защо не се препоръчва едновременното приемане на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин.

Индуктори на цитохром P450 3A4: Ефекта на индукторите на цитохром P450 3A4 (като рифампицин, фенитоин) върху аторвастатин не е изяснен. Потенциални въздействия на този субстрати на този изоензим не са известни, но трябва да се имат предвид при едновременно



прилагане на други лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс, като напр. антиаритмични средства от клас III, вкл. амиодарон.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Гемфиброзил/фибрати: Рискът от миопатия, дължаща се на аторвастатин, може да се повиши при едновременната употреба на фибрати. Съгласно резултатите от *in vitro* проучвания метаболизирането на аторвастатин чрез глюкурнизация се инхибира от гемфиброзил и това може да доведе до повишени плазмени нива на аторвастатин (виж също т. 4.4).

Дигоксин: При многократно приложение на дигоксин едновременно с 10 mg аторвастатин плазмената концентрация на дигоксин не се повлиява при достигане на равновесни концентрации. Въпреки това, концентрацията на дигоксин се повишава с около 20% при едновременно приложение на дигоксин и 80 mg аторвастатин, веднъж дневно. Това взаимодействие може да бъде обяснено с потискането на мембрания транспортен Р-гликопротеин. Пациентите, лекувани едновременно с дигоксин, трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Перорални контрацептиви: Едновременната употреба на перорални контрацептиви с аторвастатин води до повишена концентрация на норетистерон и етинилестрадиол. Това повишаване на концентрацията трябва да се има предвид когато се определя дозировката на пероралния контрацептив.

Колестипол: Плазмената концентрация на аторвастатин и неговите активни метаболити се понижава (около 25%) при едновременното му приложение с колестипол. Въпреки това липидемичният ефект е по-висок когато аторвастатин и колестипол се прилагат заедно, отколкото при самостоятелния прием на двата продукта.

Антиациди: При едновременно използване на аторвастатин с антиациди, съдържащи магнезиев и алуминиев хидроксид, плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити се понижават с около 35%. Независимо от това понижаването на LDL-холестерола остава непроменено.

Варфарин: Едновременното приложение на аторвастатин и варфарин води до леко понижаване на протромбиновото време в първите дни на лечението и връщане до нормалните стойности до 15-ия ден. Независимо от това пациентите, приемащи варфарин трябва да бъдат внимателно наблюдавани при добавянето на аторвастатин към лечението им.

Феназон: Едновременното приложение на аторвастатин и феназон има слабо или няма никакво влияние върху елиминирането на феназон.

Циметидин: При проведено проучване с циметидин и аторвастатин не е установено взаимодействие.

Амлодипин: Фармакокинетиката на аторвастатин остава непроменена при едновременно приложение на 80 mg аторвастатин и 10 mg амлодипин при достигане на равновесни концентрации.

Други лекарствени продукти: При клинични изследвания не са отчетени взаимодействия между аторвастатин и антихипертензивни или антидиабетични средства.

4.6 Бременност и кърмене

Глетор е противопоказан по време на бременност и кърмене. Жените в репродуктивна възраст трябва да използват подходящи контрацептиви.

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



Проучвания при животни показват, че HMG-CoA редуктазни инхибитори могат да повлияят на развитието на ембриона и плода. Развитието на поколението на плъхове получавали аторвастатин в дози по-високи от 20 mg/kg/дневно е забавено и пост-наталните загуби са по-високи. При плъхове концентрацията на аторвастатин и неговите активни метаболити в плазмата и млякото е подобна. Не е известно дали аторвастатин преминава в човешката кърма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Аторвастатин не оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции са гастроинтестинални разстройства, включващи констипация, флатуленция, диспепсия, коремни болки и обикновено отшумяват в хода на лечението. По-малко от 2% от пациентите са били изключени от клиничните изследвания поради нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на аторвастатин.

Списъкът с нежелани лекарствени реакции е съставен въз основа на резултатите получени при клинични проучвания и пост-маркетингови доклади.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани в зависимост от честотата на тяхната проява по следния начин: чести (>1/100, <1/10), нечести (>1/1000, <1/100), редки (>1/10000, <1/1000), много редки (<1/10000).

Нарушения на кръвта и лимфната системи

Нечести: тромбоцитопения

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, замаяност, парестезия, хипотензия

Нечести: периферна невропатия.

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: тинитус.

Стомачно-чревни нарушения

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

Нечести: анорексия, повръщане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: кожен обрив, пуритус.

Нечести: уртикария.

Много редки: ангионевротичен едем, булозен обрив (вкл. erythema multi forme, синдром на Stevens-Johnson, 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, хипергликемия, хипогликемия, панкреатит.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

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

Нечести: физически дискомфорт, повишаване на телното.



Нарушения на имунната система

Чести: свръхчувствителност.

Много редки: анафилаксия.

Хепато-билиарни нарушения

Редки: хепатит, холестатична жълтеница.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: импотентност.

Психични нарушения

Чести: безсъние

Нечести: амнезия.

Изследвания

При пациенти, лекувани с аторвастатин, е наблюдавано повишаване на серумните трансминази, както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори. Тези промени обикновено са леки, преходни и не изискват преустановяване на лечението. Клинично значимо повишаване на серумните трансминази (повече от три пъти над нормалните стойности) е наблюдавано при 0,8% от пациентите, приемащи аторвастатин. Това повишение е доза-зависимо и е преходно при всички пациенти.

При клинични проучвания е наблюдавано повишаване на серумната креатин фосфокиназа (СРК), до стойности повече от три пъти над нормата, при 2,5% от пациентите, приемащи аторвастатин, подобно както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори. Стойности, които са повече от десет пъти по-високи от нормалните, са наблюдавани при 0,4% от пациентите, приемащи аторвастатин (виж т. 4.4)

4.9 Предозиране

Специфично лечение при предозиране на Глетор няма. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и при необходимост да се приложи поддържащо лечение. Чернодробната функция и стойностите на СРК трябва да бъдат мониториранни. Лекарственото вещество се свързва в значителна степен с плазмените протеини и проди това хемодиализата не е от значение за ускоряване на екскрецията на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

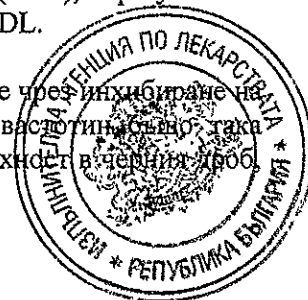
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на ензима HMG-CoA

АТС код: C10AA05

Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктаза, ензим, който катализира превръщането на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А до мевалонат, прекурсор на стеролите, включително на холестерол. В черния дроб триглицеридите и холестеролът се включват в VLDL (липопротеини с много ниска плътност) и посредством плазмата се транспортират до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL), образувани от VLDL, се катаболизират предимно чрез рецептори с висок афинитет към LDL.

Аторвастатин понижава плазмения холестерол и нивата на липопротеините чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и синтеза на холестерол в черния дроб. Аторвастатин също така повишава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност в черния дроб, ускорявайки по този начин абсорбцията и катаболизма на LDL.



Аторвастатин намалява образуването на LDL и броя на LDL частиците. Той предизвиква значително и дълготрайно повишаване на активността на LDL рецепторите, свързано с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL частици. Аторвастатин понижава ефективно нивата на LDL-холестерола при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, група болни, които обикновено не се повлияват от хиполипедимична терапия.

Установено е, че аторвастатин понижава общия холестерол (30-46%), LDL-холестерола (41-61%), аполипопротеин В (34-50%) и триглицеридите (14-33%), като същевременно води до вариабилни повишения на HDL холестерола и аполипопротеин А1 в доза-зависими проучвания. Тези резултати са потвърдени при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилна хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително при пациенти с неинсулинозависим диабет.

Доказано е, че понижението на общия холестерол, LDL-холестерола и аполипопротеин В намалява риска от сърдечни инциденти и смъртността, резултата от тези инциденти. Изследванията на влиянието на аторвастатин върху заболяванията и смъртността продължават. В профилактично проследяващо проучване Early Recurrent Ischaemic Events in Acute coronary Syndromes (MIRACL) е оценяван аторвастатин 80 mg при 3086 пациенти (аторвастатин n=1538; плацебо n=1548) с остра коронарна болест, включително ангина. Лечението е започнато 24-96 часа след постъпване на пациента в болница. Рискът от повторно постъпване в болница поради ангина с ясни данни за сърдечна исхемия е редуциран значимо с 26% (p=0.018).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Аторвастатин се абсорбира бързо след перорален прием; максимална плазмена концентрация (C_{max}) се достига след 1-2 часа. Степента на абсорбция се повишава пропорционално на дозата на аторвастатин. Бионаличността на аторвастатин след прием на филмирани таблетки е 95-99% при сравнение с бионаличността на аторвастатин разтвор. Абсолютната бионаличност е 12% и системната наличност на активен инхибитор на HMG-CoA редуктаза е около 30%. Ниската системна наличност се дължи на пресистемен клирънс в стомашно-чревната лигавица и/или first pass метаболизъм в черния дроб.

Разпределение

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

Метаболизъм

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани деривати и различни бета-осиклителни продукти. тези съединения по-нататък се метаболизират чрез глюкуронизация. *In vitro* инхибирането на HMG-CoA редуктазата чрез орто- и парахидроксилирани метаболити е еквивалентно на това от аторвастатин. Приблизително 70% от инхибиращата активност за HMG-CoA редуктазата се отдава на активните метаболити.

Екскреция

Аторвастатин се излъчва предимно в жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Изглежда, че лекарственият продукт не претърпява значителна ентерохепатална рециркулация. Средният плазмен полуживот на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Поради активните метаболити полуживотът на инхибиращата активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 20-30 часа.

Специални групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст: Плазмената концентрация на аторвастатин и неговите активни метаболити е по-висока при здрави индивиди в напреднала възраст отколкото при по-млади, но ефектите по отношение на липидите са сравними при двете групи.



Деца: Няма налични фармакокинетични данни за деца.

Пол: Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити са различни при жени и мъже (при жени максималната плазмена концентрация е около 20% по-висока и AUC е около 10% по-ниска). Тази разлика няма клинично значение и няма клинично значими разлики между ефектите по отношение на липидите при жени и мъже.

Бъбречно увреждане: Бъбречните заболявания не засягат плазмените концентрации или ефекта върху липидите на аторвастатин и неговите активни метаболити.

Чернодробно увреждане: плазмената концентрация на аторвастатин и неговите активни метаболити се повишават значително (C_{max} приблизително 16 пъти и AUC 11 пъти) при пациенти с хронична алкохолна чернодробна болест (Childs-Pugh B).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Аторвастатин не е канцерогенен за плъхове. Максималната използвана доза е 63 пъти по-висока от най-високата доза при хора (80 mg/дневно), изчислена на база mg/kg телесно тегло, и 8 до 16 пъти по-висока на база стойностите на AUC (0-24), определени чрез общата инхибиторна активност. В двугодишно проучване при мишки са се увеличили случаите на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женските животни когато е прилагана максималната доза, която е 250 пъти по-висока от най-високата доза за хора, изчислена на база mg/kg телесно тегло. Ефектите върху мишките са 6 до 11 пъти по-големи на база AUC (0-24). Аторвастатин не е показал мутагенни ефекти или малформации на репродуктивните органи при четири *in vitro* и едно *in vivo* проучвания. При изследвания върху животни аторвастатин не е повлиял нито мъжкия нито женския фертилитет в дози респективно до 175 mg/kg дневно и до 225 mg/kg дневно и не е предизвикал 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 лаурилсулфат

Силициев диоксид, колоидален безводен

Магнезиев стеарат

Обвивка:

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.

Пластмасови бутилки (HDPE) със защитена 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

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
City Tower, Hvězdova 1716/2b
140 78 Praha 4
Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

