

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Tulip® 10 mg, 20 mg

стр. 1 от 13	
МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към	08-11-09
разрешение за употреба №	11-14747-8
706/07.11.09	<i>Меню</i>

1. Търговско име на лекарствения продукт
Tulip®
/Гюлип/

2. Количествен и качествен състав

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 или 20 mg atorvastatin (като калциева сол).

За помощните вещества вж. 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки.

Tulip® 10 mg - бели до почти бели, кръгли, двойно изпъкнали, с надпис "HLA 10" от едната страна.

Tulip® 20 mg - бледожълти, кръгли, двойно изпъкнали, с надпис "HLA 20" от едната страна.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Tulip® е предназначен за понижаване на повишените плазмени нива на общия холестерол, LDL холестерол, аполипопротеин В и триглицеридите в комбинация с диета при пациенти с първична хиперхолестеролемия (включително хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (тип IIa и IIb по класификацията на Fredrickson), когато ефектът на диетата и другите нефармакологични средства е недостатъчен.

Tulip® е показан също за понижаване на общия и LDL холестерол при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнение към другите методи за понижаване на липидите (напр. LDL афереза) или в случаите, когато тези методи са неприложими.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Преди да започне лечение с Tulip® пациентът трябва да бъде поставен на понижаваща холестерола диета и трябва да продължи да спазва тази диета по време на лечението.

Дозировката трябва да бъде индивидуализирана спрямо изходните нива на LDL холестерола, целта на лечението и реакцията на пациента.

Обичайната начална доза е 10 mg веднъж дневно. Корекцията на дозата се извършва през интервали от 4 и повече седмици. Максималната доза е 80 mg веднъж дневно.

Всяка дневна доза Tulip® се приема наведнъж и по всяко време на деня с или без храна.

При пациенти с установена коронарна болест на сърцето или при пациенти с висок риск от исхемични инциденти целта на лечението е LDL холестерол < 3 mmol/l (или <115 mg/dl) и общ холестерол < 5 mmol/l (или < 190 mg/dl).



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Tulip® 10 mg, 20 mg

стр. 2 от 13

Адаптирано по "Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" in Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Първична хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия

Повечето пациенти се повлияват успешно с Tulip® 10 mg веднъж дневно. Терапевтичен ефект се получава до две седмици, а максимален терапевтичен ефект се постига обикновено за 4 седмици. Ефектът се запазва по време на хроничното лечение.

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Лечението започва с Tulip® 10 mg дневно. Дозите се индивидуализират и коригират на всеки 4 седмици до 40 mg дневно. След това дозата може да бъде увеличена до максимум 80 mg дневно или 40 mg Tulip® еднократно дневно се комбинират със секвестрант на жлъчните киселини.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В проучване, включващо 64 пациента, за 46 от тях е имало потвърдена информация за LDL рецепторите. При тези 46 пациента средното понижение на LDL холестерола е било около 21% при доза на atorvastatin до 80 mg дневно. Дозировката на Tulip® при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е от 10 до 80 mg дневно. Tulip® трябва да бъде използван като допълнение към други липидопонижаващи терапевтични средства (напр. LDL афереза) при тези пациенти или при невъзможност за използване на такива средства.

Дозировка при пациенти с бъбречна недостатъчност

Бъбречните заболявания нямат влияние върху плазмените концентрации на Tulip® или неговия ефект върху липидите. Не се налага промяна на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Пациенти в напреднала възраст

Безопасността и ефикасността на atorvastatin при пациенти над 70 години, приемащи препоръчителните дози, са сходни с тези при останалите възрастни пациенти.

Приложение при деца

Tulip® не се препоръчва за употреба при деца под 4 годишна възраст, поради недостатъчните данни за безопасността и/или ефикасността му.

Прилагането на лекарството в педиатрията трябва да се извършва само от специалист.

Опитът в педиатрията е ограничен до малък брой пациенти (на възраст 4-17 години) с тежка дислипидемия като напр. хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Препоръчителната начална доза при тази група пациенти е 10 mg дневно. Дозата може да се увеличи до 80 mg дневно в зависимост от терапевтичния ефект и поносимостта. Все още няма данни за безопасността на лекарственото средство по отношение на развитието на децата.



4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество atorvastatin или някое от помощните вещества,
- активно заболяване на черния дроб,
- необяснимо постоянно повишение на стойностите на серумните трансминази (нива 3 пъти по-високи от горната граница на нормата),
- миопатия,
- бременност и кърмене. Жени в детородна възраст, които не използват никакви надеждни методи за контрацепция, не трябва да използват Tulip®.

4.4. Специални предупреждения за безопасност при употреба

Чернодробни прояви:

Препоръчва се да се правят функционални чернодробни изследвания преди началото на лечението, редовно по време на лечението и при появата на признаци и симптоми, показателни за чернодробно увреждане. Чернодробните показатели трябва да се проследяват при пациенти с повишени стойности на трансминазите до тяхното понижаване в норма. Препоръчва се намаляване на дозата или прекратяване на лечението с atorvastatin, когато стойностите на ALT и AST надвишат трикратно нормалните (вж. 4.8).

Atorvastatin трябва да се прилага внимателно при пациенти, които консумират прекалено много алкохол и/или имат заболяване на черния дроб в анамнезата.

Прояви от страна на скелетната мускулатура:

Подобно на другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, atorvastatin може в редки случаи да окаже неблагоприятно въздействие върху скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които да прогресират до рабдомиолиза. Рабдомиолизата е потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със значително повишаване на нивата на креатинин фосфокиназата (СРК) (повече от 10 пъти над горната граница на нормата), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат да доведат до бъбречна недостатъчност.

Преди лечението:

Необходимо е повишено внимание при назначаване на atorvastatin на пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Нивата на СРК трябва да бъдат изследвани преди започване на лечение със статини в случаи на:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- анамнеза, вкл. и семейна за наследствени заболявания на мускулите;
- анамнеза за мускулна токсичност от статин или фибрат;
- анамнеза за чернодробно заболяване и/или употреба на значителни количества алкохол;
- при пациенти в напреднала възраст (> 70 години) е необходимо това изследване, за да се прецени дали има и други фактори, предразполагащи към рабдомиолиза.



В такива случаи се преценява риска от лечението спрямо възможните ползи и се препоръчва клинично мониториране.

Ако изходните нива на СРК са значително повишени (> 5 пъти над нормата), не трябва да се започва лечение.

Измерване на креатинин фосфокиназата (СРК):

Креатинин фосфокиназата не трябва да се изследва след физическо натоварване или при наличието на други причини за нейното повишаване, тъй като се затруднява интерпретацията на резултатите. Ако изходните стойности на СРК са значително повишени (> 5 пъти над нормата), нивата трябва да се изследват повторно в рамките на 5 до 7 дни, за да се потвърдят резултатите.

По време на лечението:

- Пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават веднага за поява на мускулни болки, чувствителност или слабост, особено в случаите, когато това е придружено с неразположение или повишение на температурата.
- Ако се появят такива симптоми по време на лечението с atorvastatin, трябва да се изследват нивата на СРК. При условие, че последните са значително повишени (> 5 пъти над нормата), лечението трябва да се преустанови.
- Ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват постоянен дискомфорт, трябва да се обмисли прекратяване на лечението, дори и в случаите, когато СРК нивата са повишени до ≤ 5 пъти над нормата.
- Ако симптомите отшумят и нивата на СРК се нормализират, може да се обмисли повторно включване на atorvastatin или започване на терапия с алтернативен статин при използване на най-ниската доза и стриктно мониториране.
- Лечението с atorvastatin трябва да бъде преустановено, ако са налице повишени нива на СРК (> 10 пъти над нормата) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.
- Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременен прием на atorvastatin с определени лекарствени средства като ciclosporin, erythromycin, clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nicotinic acid, gemfibrozil, други фибрати или HIV-протеазни инхибитори (вж. 4.5 и 4.8).

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Рискът от миопатия се увеличава при пациенти, приемащи едновременно HMG-CoA-редуктазни инхибитори и циклоспорин, фибрати, макролидни антибиотици (вкл. еритромицин), азолови антимикотици или никотинова киселина, като много рядко се стига до рабдомиолиза с бъбречна недостатъчност вследствие миоглобинурия. Ето защо съотношението полза/риск при комбинирано лечение трябва внимателно да се преценява (вж. 4.4).

Инхибитори на цитохром P 450 3A4:

Atorvastatin се метаболизира от цитохром P 450 3A4. Могат да възникнат взаимодействия при едновременното приложение на Tulip® и инхибитори на цитохром P 450 3A4 (напр. cyclosporin, макролидни антибиотици, вкл. erythromycin



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Tulip® 10 mg, 20 mg

стр. 5 от 13

и clarithromycin, nefazodone, азолови антимикотици, вкл. itraconazole, и HIV-протеазни инхибитори). Едновременният прием може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на atorvastatin. Ето защо трябва да се внимава при приложението на atorvastatin с такива лекарствени средства (вж. 4.4).

Инхибитори на Р-гликопротеин:

Atorvastatin и метаболитите му са субстрати на Р-гликопротеин. Инхибиторите на Р-гликопротеин (напр. cyclosporin) могат да повишат бионаличността на atorvastatin.

Erythromycin, clarithromycin:

Едновременното приложение на atorvastatin 10 mg дневно с erythromycin (500 mg 4 пъти дневно) или clarithromycin (500 mg 2 пъти дневно), известни като инхибитори на цитохром Р 450 3А4, се свързва с по-високи плазмени концентрации на atorvastatin. Приложението на clarithromycin води до повишени C_{max} и AUC на atorvastatin съответно с 56% и 80%.

Itraconazole:

Едновременният прием на atorvastatin 40 mg и itraconazole 200 mg дневно води до трикратно повишение на AUC на atorvastatin.

Протеазни инхибитори:

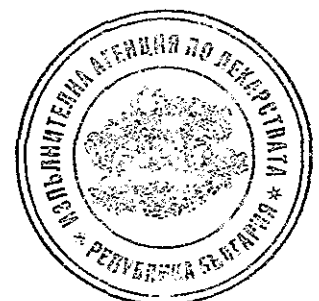
Едновременният прием на atorvastatin и протеазни инхибитори (известни инхибитори на цитохром Р 450 3А4) е свързан с повишение на плазмените концентрации на atorvastatin.

Сок от грейпфрут:

Сокът от грейпфрут съдържа едно или повече вещества, които инхибират СYP 3А4 и могат да повишат плазмените концентрации на други лекарствени средства, които се метаболизират от СYP 3А4. Дневният прием на 240 ml сок от грейпфрут води до повишаване на AUC на atorvastatin с 37% и намаление на AUC на активния ортохидроксиметаболит с 20.4%. Големи количества сок от грейпфрут (над 1.2 l дневно за 5 дни) повишават AUC на atorvastatin 2.5 пъти и AUC на активните HMG-CoA-редуктазни инхибитори (atorvastatin и неговите метаболити) 1.3 пъти. Ето защо не се препоръчва едновременен прием на големи количества сок от грейпфрут и atorvastatin.

Индуктори на цитохром Р 450 3А4:

Не са установени ефекти на индуктори на цитохром Р 450 3А4 (напр. rifampicin или phenytoin) върху atorvastatin. Няма познати взаимодействия между atorvastatin и други субстрати на този изоензим, но трябва да се обмисли вероятност за взаимодействие при употреба на лекарства с тесен терапевтичен индекс, напр. антиаритмични средства от клас III като amiodarone:



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Tulip® 10 mg, 20 mg

стр. 6 от 13

Едновременно приложение с други лекарства

Gemfibrozil/фибрати:

Рискът от миопатия, индуцирана от atorvastatin, може да се повиши при едновременното приложение на фибрати. При in vitro проучвания gemfibrozil потиска глюкуронирането на atorvastatin. Това може да доведе до повишени плазмени нива на atorvastatin (вж.4.4).

Digoxin:

При многократно приложение на digoxin едновременно с 10 mg atorvastatin не се установява промяна в равновесните плазмени концентрации на digoxin. Въпреки това, при прием на 80 mg atorvastatin дневно, плазмените концентрации на digoxin се повишават приблизително с 20 %. Това се обяснява с инхибирането на мембранныя транспортен протеин Р-гликопротеин. Пациенти, които приемат digoxin, трябва да бъдат внимателно проследявани.

Перорални контрацептиви:

Едновременната употреба на atorvastatin и перорални контрацептиви повишава плазмените нива на норетистерон и етинилестрадиола. Това трябва да се има предвид при определяне дозировката на пероралния контрацептив.

Колестипол:

Концентрациите на atorvastatin и неговите активни метаболити в плазмата се понижават приблизително с 25% при едновременно приемане на atorvastatin и колестипол. Ефектът спрямо липидните нива обаче е по-изразен при едновременното им прилагане, отколкото при самостоятелната употреба на двете лекарства.

Антиациди:

Когато се прилагат едновременно atorvastatin и антиацидна суспензия, съдържаща магнезиев и алуминиев хидроксид, концентрациите на atorvastatin и активните му метаболити в плазмата се понижават с приблизително 35%. Намаляването на LDL холестерола обаче не се променя.

Warfarin:

Едновременната употреба на warfarin и atorvastatin води до леко понижение на протромбиновото време през първите дни на лечението и връщане към нормата към 15-я ден. Пациентите, приемащи warfarin трябва да бъдат внимателно наблюдавани, когато се добави atorvastatin към терапията им.

Phenazone:

При многократното едновременно приложение на phenazone и atorvastatin е забелязан слаб и несъществен ефект върху клирънса на phenazone.

Cimetidine:

Не са установени взаимодействия между cimetidine и atorvastatin.



Amlodipine:

Фармакокинетиката при равновесни концентрации не се променя при едновременно приложение на 80 mg atorvastatin и 10 mg amlodipine.

Други:

Не са установени клинично значими взаимодействия в проучвания, при които atorvastatin е приеман с антихипертензивни или антидиабетни лекарства.

4.6. Бременност и кърмене

Счита се, че atorvastatin причинява сериозни вродени дефекти, когато е прилаган по време на бременност.

Atorvastatin е противопоказан (вж. 4.3) по време на бременност и кърмене.

Жени в детеродна възраст трябва да прилагат ефикасни противозачатъчни средства по време на лечението.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен.

Плазмените концентрации на atorvastatin и неговите метаболити при пълхове съответстват на концентрациите в кърмата на животните. Няма данни за възможна екскреция на Tulip® или негови активни метаболити в майчиното мляко при хора.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Tulip® не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции са главно гастроинтестинални (констипация, флатуленция, диспепсия, коремна болка) и обикновено отзвучават в хода на лечението. По-малко от 2% са прекъснали участието си в клинични проучвания поради нежелани реакции на atorvastatin.

Профилът на нежеланите реакции, въз основа на резултатите от клинични проучвания и обширен постмаркетингов опит е представен по-долу.

Нежеланите ефекти са групирани по честота: чести (>1/100, <1/10), нечести (>1/1000, <1/100), редки (>1/10 000, <1/1000), много редки (<1/10 000).

В рамките на групирането по честота, нежеланите реакции са представени в низходяща сериозност.

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:

Нечести: тромбоцитопения

Нарушения на имунната система:

Чести: алергични реакции

Много редки: анафилаксия

Нарушения на ендокринната система:

Нечести: алопеция, хипергликемия, хипогликемия, панкреатит



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Tulip® 10 mg, 20 mg

стр. 8 от 13

Психични нарушения:

Чести: безсъние

Нечести: амнезия

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие, замаяност, парестезии, хипестезии

Нечести: периферна невропатия

Нарушения на ухото и лабиринта:

Нечести: тинитус

Гастроинтестинални нарушения:

Чести: констипация, флатуленция, диспепсия, гадене, диария

Нечести: анорексия, повръщане

Хепатобилиарни нарушения:

Редки: хепатит, холестатична жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: обрив, сърбеж

Нечести: уртикария

Много редки: ангионевротичен оток, булозни обриви (като erythema multiforme, Stevens-Johnson синдром и токсична епидермална некролиза).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: миалгия, ставна болка

Нечести: миопатия

Редки: миозит, рабдомиолиза

Нарушения на възпроизводителната система:

Нечести: импотенция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: астения, гръдна болка, болка в гърба, периферни отоци

Изследвания:

Както и при другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, при пациенти, приемащи atorvastatin се забелязва повишаване на серумните трансминази. Тези промени обикновено са леки и преходни, и не налагат прекъсване на терапията. Клинично значими повишения (повече от 3 пъти над нормата) са установени при 0.8% от пациентите, получавали atorvastatin. Повишените нива са били дозозависими и обратими при всички пациенти.

При клинични проучвания са установени повишени нива на серумната креатинин фосфокиназа (СРК) (3 пъти над горната граница на нормата) при 2.5 % от приемалите atorvastatin. Промяната е еквивалентна на тази при пациенти, приемали други HMG-CoA-редуктазни инхибитори. Нива, 10 пъти по-високи от



горната граница на нормата, са забелязани при 0.4% от пациентите, лекувани с atorvastatin (вж. 4.4).

4.9. Предозиране

Няма специфично лечение при предозиране на atorvastatin. В случай на предозиране трябва да се предприеме симптоматично и поддържащо лечение, което трябва да осигури функциите на жизненоважните органи. Трябва да се изследват чернодробните ензими и да се мониторира нивата на серумната СРК. Тъй като степента на свързване на лекарството с плазмените протеини е значителна, не се очаква хемодиализата да ускори значително клирънса на atorvastatin.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: HMG-CoA-редуктазни инхибитори

АТС код: C10AA05

Atorvastatin е селективен конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скоростоопределящ ензим, който превръща 3-хидрокси – 3-метил глутарилкоензим А в мевалонат, прекурсор на стеролите, включително холестерола. В черния дроб триглицеридите и холестерола се включват в състава на VLDL (липопротеини с много ниска плътност) и се отделят в плазмата за пренасяне до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се разграждат главно чрез рецептори с висок афинитет за LDL.

Atorvastatin понижава плазмените нива на холестерола и липопротеините чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и синтеза на холестерол в черния дроб. В същото време увеличава броя на чернодробните рецептори за LDL върху клетъчната повърхност, което усилва усвояването и разграждането на LDL.

Atorvastatin намалява образуването на LDL и броя на LDL частиците. Atorvastatin причинява значително и дълготрайно повишаване на активността на рецепторите за LDL, придружено с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL частици. При пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, които трудно се повлияват от липидопонижаващи лекарства, atorvastatin ефективно понижава концентрацията на LDL холестерол.

В доза-определящо проучване е установено, че atorvastatin понижава общия холестерол с 30-46%, LDL холестерола с 41-61%, аполипопротеин В с 34-50% и триглицеридите с 14-33%, като същевременно води до вариабилни повишения на HDL холестерола и аполипопротеин А-I. Подобни резултати са установени при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилна хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с тип II диабет.

В резултат на понижението на общия холестерол, LDL холестерола и аполипопротеин В, намалява риска от сърдечно-съдови инциденти и смъртността



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Tulip® 10 mg, 20 mg

стр. 10 от 13

от сърдечно-съдови заболявания. Проучванията на ефекта на atorvastatin върху смъртността и превенцията на тези заболявания все още не са приключили.

Атеросклероза:

В клиничното проучване REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study – Реверсия на атеросклерозата чрез агресивно липидно понижаване) ефектът на интензивно понижаване на липидите с atorvastatin 80 mg и стандартно понижаване на липидите с pravastatin 40 mg при коронарна атеросклероза е оценен чрез вътресъдово ултразвуково изследване (IVUS) по време на ангиография при пациенти с исхемична болест на сърцето. В това рандомизирано, двойно сляпо, мултицентрично, контролирано клинично проучване IVUS е направен в началото на проучването и на 18-ия месец при 502 пациенти. В групата на atorvastatin (n=253) няма прогресия на атеросклерозата.

Средният процент на промяна на тоталния обем на атеросклеротичната плака от началото на проучването (първичен критерий на проучването) е -0.4% (p=0.98) в групата на atorvastatin и +2.7% (p=0.001) в групата на pravastatin (n=249). В сравнение с pravastatin ефектите на atorvastatin са статистически значими (p=0.02). Ефектът на интензивното липидно понижаване върху сърдечно-съдовата крайна цел (напр. необходимост от реваскуларизация, нефатален миокарден инфаркт, коронарна смърт) не е изследван в това проучване.

В групата на atorvastatin LDL холестеролът се е понижил до средна стойност от 2.04 mmol/l ± 0.8 (78.9 mg/dl + 30) спрямо изходната стойност от 3.89 mmol/l ± 0.7 (150 mg/dl ± 28), а в групата на pravastatin LDL холестеролът се е понижил до средна стойност от 2.85 mmol/l + 0.7 (110 mg/dl + 26) спрямо изходната стойност от 3.89 mmol/l ± 0.7 (150 mg/dl ± 26) (p<0.0001). Atorvastatin също така значително е намалил средните стойности на общия холестерол с 34.1% (pravastatin: -18.4%, p<0.0001), средните нива на триглицеридите с 20% (pravastatin: =6.8%, p<0.0009) и средния аполипопротеин В с 39.1% (pravastatin: -22.0%, p=0.0001). Atorvastatin е повишил средния HDL холестерол средно с 2.9% (pravastatin: + 5.6%, p=не е значимо). Има средно намаление от 36.4% на С-реактивния протеин в групата на atorvastatin в сравнение с намаление от 5.2% в групата на pravastatin (p<0.0001).

Резултатите от проучването са получени при дозировка от 80 mg. Следователно те не могат да се екстраполират върху по-ниските дозировки.

Профилите на безопасност и поносимост в двете лекувани групи са били сравними.

Остър коронарен синдром:

В клиничното проучване MIRACL е оценяван atorvastatin 80 mg при 3086 пациенти (atorvastatin n=1538, плацебо n=1548) с остър коронарен синдром (миокарден инфаркт без Q зъбец или нестабилна стенокардия). Лечението с atorvastatin е започнато през острата фаза след приемане в болница и е продължило 16 седмици. Лечението с 80 mg atorvastatin увеличава времето до поява на първичната крайна точка, дефинирана като смърт по различни причини, нефатален миокарден инфаркт, ресуситация след сърдечен арест или стенокардия с доказана миокардна исхемия, изискваща хоспитализация и показва намаляване на риска с 16% (p=0.048). Това се дължи главно на намалената с 26% рехоспитализация от стенокардия с доказана миокардна исхемия (p=0.018).



Останалите вторични крайни точки не са достигнали статистическа значимост (най-общо: плацебо-22.2%, atorvastatin-22.4%).

Профилът на безопасност на atorvastatin в проучването MIRACL се покрива с описаното в т. 4.8.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция:

Atorvastatin се резорбира бързо след перорален прием. Максимални плазмени концентрации се достигат за 1-2 часа. Степента на резорбция е пропорционална на дозата. Бионаличността на филмираните таблетки atorvastatin е 95-99% в сравнение с перорален разтвор atorvastatin. Абсолютната бионаличност е около 12 %, а системната наличност на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е около 30%. Ниската системна наличност е характерен показател за пресистемен клирънс в гастроинтестиналната лигавица и/или на first-pass метаболизъм в черния дроб.

Разпределение:

Средният обем на разпределение на atorvastatin е около 381 l. Atorvastatin се свързва с плазмените протеини в ≥ 98 %.

Метаболизъм:

Atorvastatin се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани метаболити и различни бета-окислителни продукти. Получените метаболити се подлагат след това на глюкурониране. Инхибирането на HMG-CoA редуктазата in vitro от орто- и парахидроксилените метаболити е еквивалентно на това на atorvastatin. Около 70% от инхибиторната активност върху HMG-CoA редуктазата се дължи на активните метаболити.

Екскреция:

Atorvastatin се отделя главно с жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Изглежда, че лекарството не претърпява значителна ентерохепатална рециркулация. Средният плазмен полуживот на atorvastatin при хора е приблизително 14 часа. Полуживотът на инхибиторната активност спрямо HMG-CoA редуктазата е около 20 до 30 часа, поради участие на активните метаболити.

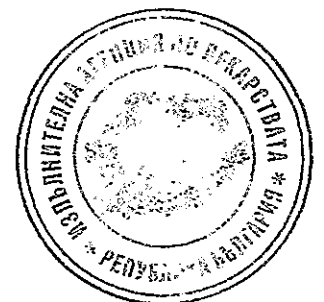
Специални групи пациенти

Хора в напреднала възраст:

Плазмените концентрации на atorvastatin и неговите активни метаболити са високи при здрави хора в напреднала възраст, отколкото при млади хора, а ефектите по отношение на липидите са сравними с тези при по-млади пациенти.

Деца:

Няма налични фармакокинетични данни за детската възраст.



Пол:

Концентрациите на atorvastatin и неговите активни метаболити при жени се различават от тези при мъже (при жените са с около 20 % по-високи за C_{max} и 10 % по-ниски за AUC). Тези разлики нямат клинично значение и няма клинично значими разлики между ефектите по отношение на липидите при мъже и жени.

Бъбречна недостатъчност:

Бъбречните заболявания не оказват влияние върху плазмените концентрации или ефекта върху липидите на atorvastatin и неговите активни метаболити.

Чернодробна недостатъчност:

При пациенти с хронична алкохолна чернодробна болест (Child-Pugh B) плазмените концентрации на atorvastatin и неговите активни метаболити са значително повишени (приблизително 16 пъти за C_{max} и 11 пъти за AUC).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Резултатите от проучвания при животни показват, че инхибиторите на HMG-CoA-редуктазата могат да окажат неблагоприятно влияние върху развитието на ембриона и фетуса. развитието на поколенията при плъхове е забавено и постнаталната преживяемост намалява, когато бременни плъхове са били третирани с повече от 20 mg atorvastatin/kg/ден (клинична системна експозиция).

Atorvastatin не е канцерогенен за плъхове. Максималната прилагана доза в проучвания е била 63 пъти по-голяма от максималната доза за хора (80 mg/ден), изчислена на база mg/kg телесно тегло и 8 до 16 пъти по-голяма на база на стойностите на $AUC_{(0-24)}$, определени чрез общата инхибиторна активност.

В едно двугодишно проучване с мишки са се увеличили случаите на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женските животни, когато е прилагана максимална доза, 250 пъти по-висока от най-високата доза за хора, изчислена на база mg/kg т.т. Системната експозиция е била 6-11 пъти по-висока на база на $AUC_{(0-24)}$. Atorvastatin не е показал мутагенен или кластогенен потенциал в 4 проучвания *in vitro* (с или без метаболитно активиране) и в 1 проучване *in vivo*. В проучвания с животни atorvastatin не е показал тератогенна активност, нито ефекти върху мъжкия или женския фертилитет в дози респективно до 175 mg/kg/ден и 225 mg/kg/ден.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Tulip® 10 mg филмирани таблетки:

Ядро: microcrystalline cellulose; lactose monohydrate; croscarmellose sodium; hydroxypropyl cellulose; polysorbate 80; magnesium oxide; colloidal anhydrous silica; magnesium stearate.

Филмово покритие: hydroxypropylmethyl cellulose; hydroxypropyl cellulose; titanium dioxide (E 171); macrogol 6000; talc.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Tulip® 10 mg, 20 mg

стр. 13 от 13

Tulip® 20 mg филмирани таблетки:

Ядро: microcrystalline cellulose; lactose monohydrate; croscarmellose sodium; hydroxypropyl cellulose; polysorbate 80; magnesium oxide; colloidal anhydrous silica; magnesium stearate.

Филмово покритие: hydroxypropylmethyl cellulose; hydroxypropyl cellulose; titanium dioxide (E 171); macrogol 6000; ferric oxide yellow (E172); talc.

6.2. Физико - химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

2 години.

Лекарственият продукт не трябва да се използва след изтичане срока на годност.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява на места, недостъпни за деца!

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5. Данни за опаковката

Опаковка, съдържаща 30 филмирани таблетки atorvastatin 10 mg в блистери от алуминиево фолио (3 x 10).

Опаковка, съдържаща 30 филмирани таблетки atorvastatin 20 mg в блистери от алуминиево фолио (3 x 10).

6.6. Инструкции за употреба

Няма специални инструкции.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57, Ljubljana, Slovenia

8. Регистрационен № в Регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на актуализация на текста

