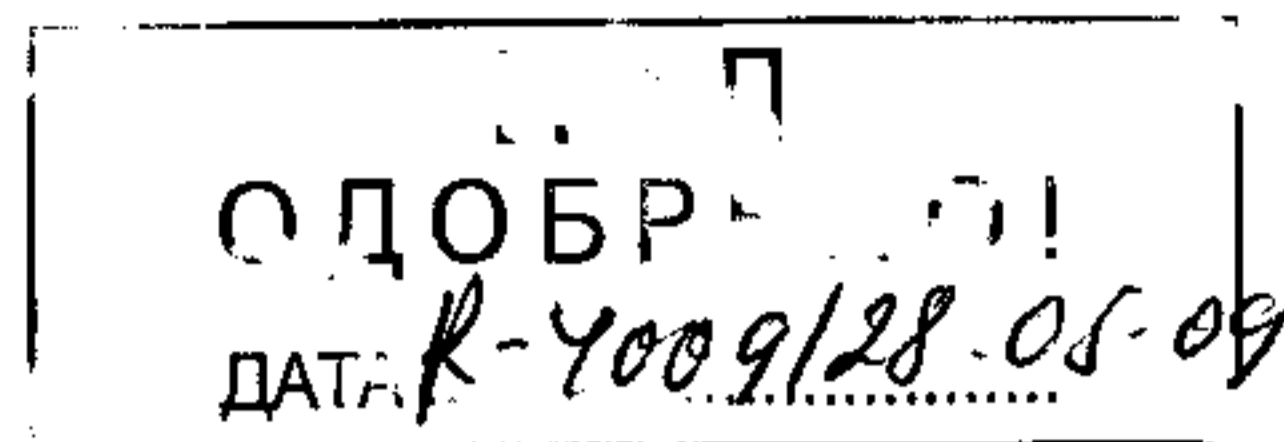


## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ларус 10 mg филмирани таблетки.  
Ларус 20 mg филмирани таблетки.  
Ларус 40 mg филмирани таблетки.



### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък помощни вещества, вж. точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

10 mg: бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размер 7 mm.

20 mg: бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размер 9 mm.

40 mg: бели, елипсовидни, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размер 8,2 x 17 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Ларус се прилага като допълнение към промяната в диетата за понижаване на повишените плазмен нива на общия холестерол, LDL-холестерол, аполипопротеин В или триглицеридите при пациенти с първична хиперхолестеролемия, хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (отговаряща на тип IIa или тип IIb съгласно класификацията на Fredrickson), когато ефектът от специалната диета и другите нефармакологични средства е незадоволителен.

При комбинирана терапия, например с други лекарствени продукти, намаляващи LDL-холестерола или когато резултатите, получени от други средства за понижаване на общия холестерол и LDL-холестерола при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са незадоволителни.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Преди да започне лечение с Ларус, пациентът трябва да бъде поставен на стандартна понижаваща холестерола диета и трябва да продължи да спазва тази диета по време на лечението с Ларус. Дозировката трябва се определи индивидуално в зависимост от изходните стойности на LDL-холестерола, целта на лечението и реакцията на пациента.

Обичайната начална доза е 10 mg веднъж дневно. Корекция на дозата трябва да се прави на интервали от 4 седмици или повече. Максималната доза е 80 mg веднъж дневно. Дневната доза трябва да се прилага наведнъж и може да се приема по всяко време на деня, независимо от храненето.



Целта на лечението при пациенти с установена коронарна болест или при пациенти с повишен риск от исхемични инциденти е LDL-холестерол <3 mmoles/l (или <115 mg/dl) и общ холестерол <5 mmoles/l (или <190 mg/dl).

### **Първична хиперхолестеролемия и комбинирана (смесена) хиперлипидемия**

При повечето пациенти е подходяща доза от 10 mg Ларус един път дневно. Терапевтичен ефект се наблюдава след 2 седмици, а максимален терапевтичен ефект обикновено се постига след 4 седмици. Ефектът се запазва по време на продължително лечение.

### **Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия**

Началната доза е 10 mg Ларус дневно. Дозите се индивидуализират и коригират на всеки 4 седмици до 40 mg на ден. След това дозата може да бъде увеличена до максимум 80 mg дневно или 40 mg аторвастатин веднъж дневно в комбинация със секвестрант на жлъчните киселини.

### **Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия**

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

Дозировката на аторвастатин при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е 10-80 mg дневно, като допълнение към други липидопонижаващи терапевтични средства (например други лекарствени продукти, намаляващи LDL-холестерола), когато не са постигнати адекватни резултати при друго лечение.

### **Пациенти с нарушена бъбречна функция**

Бъбречните заболявания не влияят нито на плазмените концентрации, нито на въздействието на аторвастатин върху кръвните липиди и поради това не се изисква коригиране на дозата.

### **Пациенти в старческа възраст**

Ефикасността и безопасността при употреба на препоръчителните дози при пациенти над 70 години са сходни с тези при останалите възрастни пациенти.

### **Деца и юноши**

Употребата при деца трябва да бъде наблюдавана от специалист.

Опитът при употребата на лекарствения продукт при деца е ограничен до малък брой пациенти (на възраст 4-17 години) с тежка хиперлипидемия като хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Препоръчителната начална доза аторвастатин за тази група пациенти е 10 mg дневно. Дозата може да се увеличи до 80 mg дневно в зависимост от терапевтичния ефект и поносимостта. Няма данни за безопасността по отношение на развитието на тази група пациенти.



### 4.3 Противопоказания

Ларус е противопоказан при:

- пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- пациенти с активно чернодробно заболяване или с неясно персистиращо повишение на серумните трансаминази повече от три пъти над средните горни граници.
- пациенти с миопатия.
- бременност и кърмене.
- жени в с детероден потенциал, които не използват противозачатъчни средства.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Чернодробни прояви

Препоръчва се да се правят функционални чернодробни изследвания преди започване на лечението и периодично по време на лечението. Трябва да се правят функционални чернодробни изследвания, ако се наблюдават признаци или симптоми на възможно чернодробно увреждане. Пациентите с повишени стойности на трансаминазите трябва да бъдат наблюдавани, докато стойностите се нормализират. Препоръчва се намаляване на дозата или да се прекратяване на лечението с Ларус, в случай че стойностите на трансаминазите надвишават трикратно средните горни граници (вж. точка 4.8).

Ларус трябва да се прилага внимателно при пациенти, които консумират прекалено много алкохол и/или имат чернодробно заболяване в анамнезата.

#### Прояви от страна на скелетната мускулатура

Подобно на другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, аторвастатин, може в много редки случаи да повлияе на скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които да прогресират до рабдомиолиза. Рабдомиолизата е потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се с повишаване на нивата на креатин фосфокиназата (СРК) (повече от 10 пъти над горната граница на нормата), 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 предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Нивата на креатин фосфокиназата (СРК) трябва да бъдат изследвани преди започване на лечението със статини в случай на:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- анамнеза за генетична миопатия;
- анамнеза за миопатия, свързана с предишна употреба на статини или фибрати;
- чернодробно увреждане и/или прекомерна употреба на алкохол;
- пациенти в старческа възраст (над 70 години). Изискванията за такова изследване трябва да се оценят във връзка с горепосоченото.



В тези случаи трябва да се прецени внимателно риска от лечението спрямо възможните ползи и потенциален риск. Препоръчва се внимателно клинично проследяване. Не трябва да се започва лечение, ако стойностите на СРК са значително повишени (повече от 5 пъти по-високи от горната граница на нормата).

#### Измерване на креатин фосфокиназата (СРК)

Креатин фосфокиназата (СРК) не трябва да се изследва след физическо натоварване или при наличието на други вероятни причини за нейното повишаване, тъй като това затруднява интерпретацията на резултатите. Ако стойностите на СРК са значително повишени (повече от 5 пъти по-високи от горната граница на нормата), изследването трябва да се повтори след 5-7 дни, за да се потвърдят резултатите.

По време на лечението:

- Пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават незабавно за поява на мускулни болки, крампи или умора, особено в случаите, когато това е придружено от физическо неразположение и повишение на температурата.
- Ако се появят такива симптоми по време на лечението с аторвастатин, трябва да се изследват нивата на СРК и ако те са значително повишени (повече от 5 пъти по-високи от горната граница на нормата), лечението трябва да се преустанови.
- Ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват ежедневен дискомфорт, трябва да се обмисли прекратяване на лечението, дори и в случаите, когато стойностите на СРК не са повече от 5 пъти по-високи от горната граница на нормата.
- Ако симптомите отшумяват и стойностите на СРК се нормализират, може да се обмисли лечение с аторвастатин или друг статин, като се прилага най-ниската доза и се провежда стриктно наблюдение.
- Лечението с аторвастатин трябва да бъде преустановено, ако стойностите на СРК се повишат значително (повече от 10 пъти по-високи от горната граница на нормата) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.

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

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

Рискът от миопатия се увеличава при едновременна употреба на HMG-CoA-редуктазни инхибитори и циклоспорин, фибрати, макролидни антибиотици, включително еритромицин, азолови антимиотици или ниацин, като много рядко се стига до рабдомиолиза с бъбречна недостатъчност, вследствие миоглубинурия. Съотношението полза/риск при комбинирано лечение трябва внимателно да се преценява (вж. точка 4.4).

**Инхибитори на цитохром P450 3A4:** : Аторвастатин се метаболизира от цитохром P-450 3A4. Могат да възникнат взаимодействия при едновременното приложение на аторвастатин и инхибитори на цитохром P 450 3A4 (например циклоспорин, макролидни антибиотици, включително еритромицин и кларитромицин, нефазодон,





азолови антимикотици, включително итраконазол, и HIV-протеазни инхибитори). Необходимо е повишено внимание, когато аторвастатин се прилага едновременно с такива лекарствени вещества, защото това може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на аторвастатин (вж. също точка 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 P 450 3A4, води до високи плазмени концентрации на аторвастатин. Приложението на кларитромицин води до повишени  $C_{max}$  и AUC на аторвастатин съответно с 56% и 80%.

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

**Итраконазол:** Едновременният прием на аторвастатин 40 mg и итраконазол 200 mg дневно води до трикратно повишение на AUC на аторвастатин.

**Протеазни инхибитори:** Едновременното приложение на аторвастатин и протеазни инхибитори, известни като инхибитори на CYP3A4, води до повишаване на плазмената концентрация на аторвастатин.

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

**Индуктори на цитохром P 450 3A4:** Не са установени ефекти на индуктори на цитохром P 450 3A4 (например рифампицин или фенитоин) върху аторвастатин. Няма познати взаимодействия между аторвастатин и други субстрати на този изоензим, но трябва да се имат предвид при прилагане на лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс, напр. антиаритмични средства от клас III, включително амиодарон.

**Едновременно приложение с други лекарствени продукти:**

**Гемфиброзил/фибрати:** : Рискът от миопатия, индуцирана от аторвастатин, може да се повиши при едновременна употреба на фибрати. Проучвания *in vitro* показват, че гемфиброзил потиска глюкуронирането на аторвастатин. Това може да доведе до повишена плазмена концентрация на аторвастатин (вж. също точка 4.4).

**Дигоксин:** При многократно приложение на дигоксин едновременно с 10 mg аторвастатин не се установява промяна в равновесните плазмени концентрации на дигоксин. Въпреки това, концентрацията на дигоксин се повишава с 20% при едновременно приложение на дигоксин и аторвастатин 80 mg дневно. Това взаимодействие се обяснява с инхибирането на мембрания транспортен протеин P-gp.



гликопротеин. Пациенти, които приемат дигоксин, трябва да бъдат внимателно проследявани.

**Перорални контрацептиви:** Едновременната употреба на аторвастатин и перорални контрацептиви води до повишена концентрация на норетистерон и етинилестрадиол. Това повишаване на концентрациите трябва да се има предвид при определяне на дозировката на пероралния контрацептив.

**Колестипол:** Плазмената концентрация на аторвастатин и неговите активни метаболити се понижава (приблизително с 25%) при едновременно приложение на аторвастатин и колестипол. Ефектът спрямо липидните нива обаче е по-изразен, когато аторвастатин и колестипол се прилагат заедно, отколкото когато всяко лекарство се прилага самостоятелно.

**Антиациди:** При едновременно използване на аторвастатин и перорални течни антиацидни средства, съдържащи магнезиев и алуминиев хидроксид, плазмените концентрации на аторвастатин се понижават с около 35%, но понижаването на LDL-холестерола не се променя.

**Варфарин:** Едновременното прилагане на аторвастатин и варфарин води до леко понижаване на протромбиновото време през първите дни на лечението и връщане към нормата към 15-ия ден. Независимо от това, пациентите, приемащи варфарин трябва да бъдат внимателно наблюдавани, когато се добави аторвастатин към тяхното лечение.

**Феназон:** При многократното едновременно приложение на аторвастатин и феназон е забелязан слаб и несъществен ефект върху клирънса на феназон.

**Цимедитин:** При проведено проучване за взаимодействията между циметидин и аторвастатин не е установено взаимодействие.

**Амлодипин:** Фармакокинетиката на аторвастатин при равновесни концентрации не се променя при едновременно приложение на аторвастатин 80 mg и амлодипин 10 mg .

**Други лекарствени продукти:** Не са установени клинично значими взаимодействия в проучвания, при които аторвастатин е приеман с антихипертензивни или хипогликемични лекарствени продукти.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Ларус е противопоказан за употреба по време на бременност и кърмене. Жените с детороден потенциал трябва да използват ефективни контрацептивни средства по време на лечението.

Не е установена безопасността при употребата на аторвастатин по време на бременност и кърмене.

Проучванията при животни показват, че HMG-CoA-редуктазните инхибитори могат да повлияят върху ембрионалното и фетално развитие. Съзряването на потомството на плъховете се забавя и постнаталната преживяемост е намалена след прилагане на аторвастатин на майката в дози, по-големи от 20 mg/kg/ден. При плъховете, концентрацията на аторвастатин и неговите активни метаболити е подобна в плазмата и млякото. Не е известно дали аторвастатин се екскретира в човешката кърма.



#### **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, включващи констипация, флатуленция, диспепсия, коремна болка, които обикновено отзвучават в хода на лечението. По-малко от 2% от пациентите са прекъснали участието си в клинични проучвания поради нежелани лекарствени реакции на аторвастатин.

Следващият списък с нежелани реакции се основава на резултатите от клинични проучвания и постмаркетингови съобщения.

Оценената честота на нежеланите 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

##### **Стомашно-чревни нарушения:**

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

Нечести: анорексия, повръщане.

##### **Нарушения на кръвта и лимфната система:**

Нечести: тромбцитопения.

##### **Нарушения на имунната система:**

Чести: алергични реакции.

Много редки: анафилаксия.

##### **Нарушения на ендокринната система:**

Нечести: алопеция, хипергликемия, хипогликемия, панкреатит.

##### **Психични нарушения:**

Чести: безсъние.

Нечести: амнезия.

##### **Нарушения на нервната система:**

Чести: главоболие, замаяност, парестезии, хипестезии.

Нечести: периферна невропатия.

##### **Хепато-билиарни нарушения:**

Редки: хепатит, холестатична жълтеница.

##### **Нарушения на ухото и лабиринта:**

Нечести: тинитус.

##### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан:**

Чести: обрив, сърбеж.

Нечести: уртикария.



Много редки: ангиоедем, булозни обриви (вкл. еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза).

#### **Нарушения на мускулно-скелетната система:**

Чести: миалгия, артралгия.

Нечести: миопатия.

Редки: миозит, рабдомиолиза.

#### **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:**

Нечести: импотентност.

#### **Общи нарушения:**

Чести: умора, гръдна болка, болка в гърба, периферни отоци.

Нечести: отпадналост, наддаване на тегло.

#### **Изследвания:**

Както и при другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, при пациенти, лекувани с аторвастатин е наблюдавано повишаване на серумните трансминази. Тези промени обикновено са леки и преходни, и не изискват преустановяване на лечението. Клинично значими повишения на серумните трансминази (повече от 3 пъти над нормата) са наблюдавани при 0,8% от пациентите, приемащи аторвастатин. Тези повишения са дозозависими и обратими при всички пациенти.

При клинични проучвания са установени повишени нива на серумната креатин фосфокиназа (СРК), до стойности повече от 3 пъти над нормата, при 2,5% от приемалите аторвастатин. Промяната е еквивалентна на тази при пациенти, приемали други HMG-CoA-редуктазни инхибитори. Стойности, които са повече от 10 пъти по-високи от горната граница на нормата, са наблюдавани при 0,4% от пациентите, приемащи аторвастатин (вж. точка 4.4).

## **4.9 Предозиране**

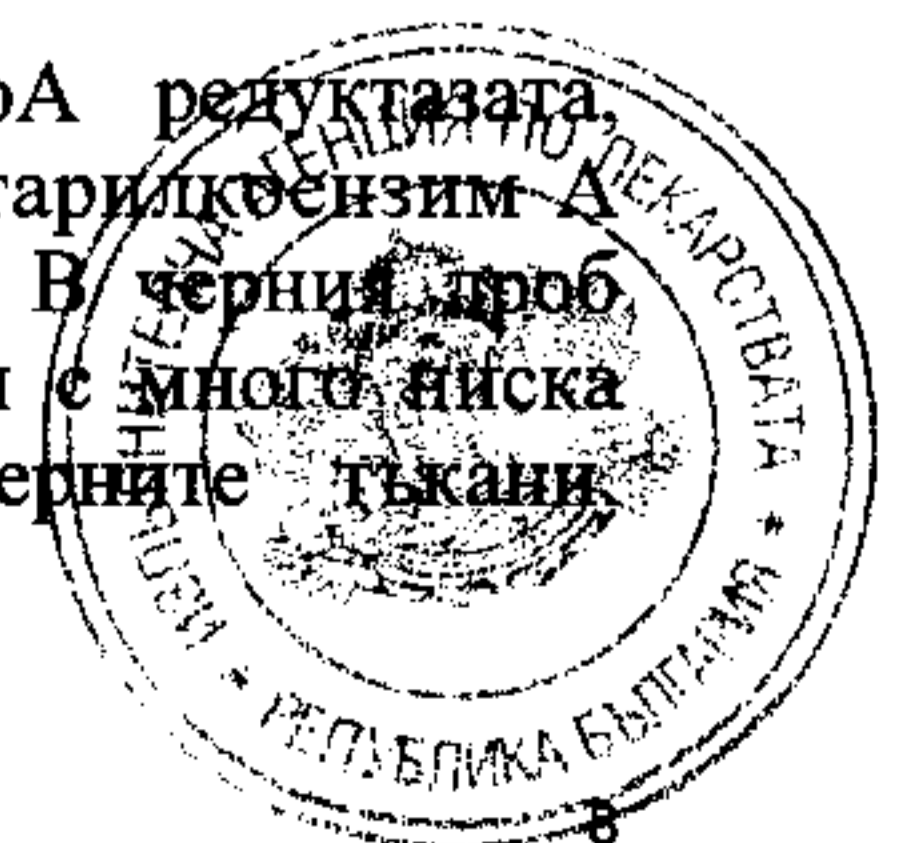
Няма специфично лечение при предозиране на Ларус. В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и да се предприеме поддържащо лечение, ако е необходимо. Трябва да се наблюдават чернодробната функция и стойностите на серумната СРК. Тъй като степента на свързване на лекарството с плазмените протеини е значителна, не се очаква хемодиализата да ускори значително клирънса на аторвастатин.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: HMG-CoA-редуктазни инхибитори, АТС code: С 10 А А 05

Аторвастатин 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 холестеролът се включват в 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 към LDL.

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

Аторвастатин намалява образуването на LDL и броя на LDL частиците. Аторвастатин предизвиква значително и дълготрайно повишаване на активността на рецепторите за LDL, което е свързано с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL частици. При пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, макар тази група пациенти трудно да се повлияват от липидопонижаваща терапия, аторвастатин значително понижава нивата на LDL холестерола.

При проучвания с различни дози е установено, че аторвастатин понижава общия холестерол (30-46%), LDL холестерола (41-61%), аполипопротеин В (34-50%) и триглицеридите (14-33%), но предизвиква променливо повишаване на HDL холестерола и аполипопротеин А1. Тези резултати са установени при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилна хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

Потвърдено е, че това понижаване на общия холестерол, LDL холестерола и аполипопротеин В намалява риска от инфаркт и смъртността от инфаркт. Проучванията на ефекта на аторвастатин върху смъртността и превенцията на тези заболявания все още не са приключили..

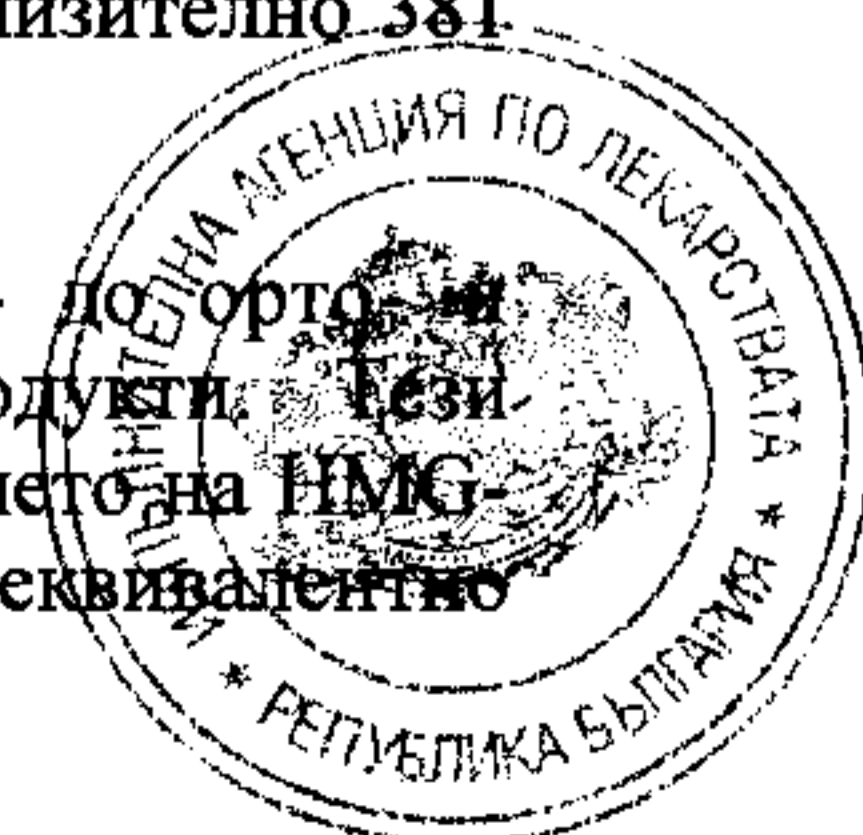
При профилактично проследяващо проучване Early Recurrent Ischaemic Events in Acute coronary Syndromes (MIRACL) е оценявано приложението на аторвастатин 80 mg при 3086 пациенти (аторвастатин n=1538; плацебо n=1548) с остър коронарен синдром, включително ангина. Лечението започва 24-96 часа след пристигането на пациента в болницата. Рискът от повторно хоспитализиране поради ангина с ясни признаци на сърдечна исхемия е намален значително с 26% (p=0,018).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

**Абсорбция:** Аторвастатин се резорбира бързо след перорален прием; максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) се достига за 1-2 часа. Степента на резорбция нараства пропорционално на дозата на аторвастатин. Бионаличността на аторвастатин след приемане на филмирани таблетки е 95-99% в сравнение с бионаличността на разтвори аторвастатин. Абсолютната бионаличност е приблизително 12%, а системната наличност на инхибиторната активност за HMG-CoA-редуктазата е приблизително 30%. Ниската системна наличност се дължи на пресистемен клирънс в гастроинтестиналната лигавица и/или на т. нар. пресистемен метаболизъм в черния дроб.

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

**Метаболизъм:** Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани производни и различни бета-окислителни продукти. Тези съединения по-нататък се метаболизират чрез глюкурониране. Инхибирането на HMG-CoA редуктазата *in vitro* от орто- и парахидроксилираните метаболити е еквивалентно



на това на аторвастатин. Приблизително 70% от инхибиторната активност върху HMG-CoA редуктазата се дължи на активните метаболити.

**Елиминиране:** Аторвастатин се отделя главно с 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. Полуживотът на инхибиторната активност спрямо HMG-CoA редуктазата е приблизително 20-30 часа, поради участието на активните метаболити.

### **Специални групи пациенти**

**Пациенти в старческа възраст:** Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-високи при здрави пациенти в напреднала възраст, отколкото при млади, но ефектите по отношение на липидите са сходни при двете възрастови групи.

**Деца:** Няма налични фармакокинетични данни за детската възраст.

**Пол:** Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити при жени се различават от тези при мъже (максималната плазмена концентрация е приблизително 20% по-висока и AUC е приблизително 10% по-ниска). Тези разлики нямат клинично значение и не предизвикват значими разлики между ефектите по отношение на липидите при мъже и жени.

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

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

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Аторвастатин не е канцерогенен при плъхове. Максималната прилагана доза е 63 пъти по-голяма от максималната доза при 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. При 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 максималната доза при хора, изчислена на база mg/kg телесно тегло. Ефектите върху мишките са 6 до 11 пъти по-високи, на база на AUC (0 - 24). Аторвастатин не е показал нито мутагенен ефект, нито малформации на репродуктивните органи при четири *in vitro* проучвания и при едно *in vivo* проучване. В проучвания с животни аторвастатин не засяга нито мъжката фертилност при прилагани дози до 175 mg/kg дневно, нито женската фертилност при прилагани дози до 225 mg/kg дневно и не причинява малформации .

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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



Сърцевина на таблетката:

Манитол  
Целулоза, микрокристална  
Калциев карбонат  
Повидон (тип К-30)  
Кроскармелоза натрий  
Натриев лаурилсулфат  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Магнезиев стеарат

Покритие на таблетката:

Хипромелоза  
Титанов диоксид Е 171  
Макрогол 6000

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

24 месеца

**6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение

**6.5 Данни за опаковката**

Блистери (алуминий/алуминий): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 (10 x 20), 500 за всички количества на активното вещество в дозова единица.

Контейнери (HDPE) със защитена от деца капачка (LDPE): 10, 20, 30, 50, 100, 200 за всички количества на активното вещество в дозова единица.

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**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest, Унгария



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

