

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО/ЕРСТВО НА ЗДРАВООПАЗВАНЕТО**

Аторис филмирани таблетки 10 мг.

Приложение към 11-8848 / 1-8849 / 16.04.04
разрешение за употреба №**2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

654/13.04.04

1 филмирана таблетка съдържа 10 мг. аторвастатин, като калциева сол.
За добавките, виж б.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Аторис филмирани таблетки 10 мг: бели, кръгли, леко конвексни, филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**4.1.Терапевтични индикации**

Хиперлипидемия

Аторис понижава серумните нива на общия холестерол, LDL холестерола, аполипопротеин В и триглицеридите при пациенти с първична хиперлипидемия тип II а и II б, вкл. полигенна хиперхолестеролемия, хетерозиготна хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия. Аторис също така е показан за понижавана на повишените нива на общия холестерол, LDL холестерола и аполипопротеин В при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Аторис повишава серумните нива на HDL холестерола и понижава съотношението LDL/HDL холестерол, както и съотношението общ холестерол / HDL холестерол. Лекарството се предписва, когато е налице незадоволителен ефект от диетичния режим и другите нефармакологични методи на лечение.

Продуктът е показан като допълнение към диетата за намаляване на повишените общ холестерол, LDL холестерол, аполипопротеин В и триглицериди при съответните състояния на хиперхолестеролемия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Преди лечението пациента трябва да премине на диета, понижаваща кръвните липиди. Започва се лечението с Аторис, като по време на последното е необходимо стриктното спазване на същата диета. Препоръчителната начална доза е 10 мг. дневно. В зависимост от желания ефект, дневната доза може да се увеличи до 80 мг. дневно. Аторис трябва да се приема като еднократна доза, по всяко време на деня, но винаги в определения час. Препарата се приема след хранене или на празен стомах. Отчетлив ефект настъпва след двуседмично лечение, а максимален ефект след 4 седмици. Ето защо дозата не бива да се коригира по-рано от края на четвъртата седмица.

Първична /хетерозиготна фамилна и полигенна/ хиперхолестеролемия /тип IIа/ и смесена хиперлипидемия /тип IIб/

Лечението започва с препоръчваната стартова доза, която се увеличава след седмици в зависимост от клиничния отговор. Максималната дневна доза е 80 мг.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия





Възрастни: Дозировката е като при другите видове хиперлипидемии. Началната доза се определя индивидуално в зависимост от тежестта на заболяването. При повечето пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е наблюдаван оптимален ефект при доза 80 мг. дневно. Аторис се прилага като адювантна терапия заедно с други терапевтични методи /плазмафереза/, или като монотерапия, когато други средства са неприложими.

Деца: Опитът при лечението на деца е сравнително малък. Девет деца с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст под 14 г. са били лекувани с аторвастатин за 8 седмици. Дневната доза е била не по-висока от 80 мг. Не са били отбелязани съществени нежелани реакции. На деца лекарството винаги трябва да бъде предписвано от лекар. Препоръчителната начална доза е 10 мг.

При възрастни болни и при пациенти с увредена бъбречна функция не се налага редуция на дозата

При пациенти с увредена чернодробна функция е налице забавено елиминиране на лекарството от организма, което налага внимателен контрол. Необходим е стриктен клиничен и лабораторен мониторинг, като при наличие на сериозни патологични отклонения, дозата трябва да се редуцира или да се прекрати приема на Аторис. Такова е поведението и при болни приемащи успоредно фибрати или други медикаменти, които повишават серумните нива на аторвастатин, отбелязани в раздел 4.5 /взаимодействия с други медикаменти или други форми на взаимодействие/.

4.3 Противопоказания

Аторис е противопоказан в случаите на :

- свръхчувствителност към медикамента или някоя от неговите съставки
- активно чернодробно заболяване
- неизяснено персистиращо увеличение на трансaminaзите
- заболявания на скелетната мускулатура
- бременност и лактация и при жени в детеродна възраст, не прилагащи сигурни контрацептивни мерки.

4.4 Специални мерки и предупреждения

Аторис трябва да се използва внимателно при пациенти, консумиращи значителни количества алкохол или са с анамнеза за чернодробно заболяване. Възможно е покачване активността на чернодробните ензими по време на лечението с Аторис. Обикновено това покачване е незначително и с малък клиничен ефект, но независимо от това е препоръчително мониториране на чернодробните ензими преди и по време на лечението. При трикратно повишаване нивата на AST и/или ALT над нормалните, лечението с аторвастатин трябва да се прекрати. При жени в репродуктивна възраст, които не използват подходящи контрацептиви, не се препоръчва употребата на аторвастатин. При желание за забременяване, пациентката трябва да прекрати приема на лекарството един месец преди планираната бременност. Лечението с аторвастатин може да доведе до развитието на рабдомиолиза или бъбречна недостатъчност. Рабдомиолизата представлява потенциално животозастрашаващо състояние и се изразява с повишаване стойностите на креатин-киназата (> 10 пъти над нормата), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат да доведат до развитие на бъбречна недостатъчност. Пациентите трябва да бъдат предупреждени да съобщават за мускулни болки, чувствителност или слабост, особено ако това е свързано с неразположение или повишена температура. Рискът от тези усложнения нараства, ако успоредно се приема някой от следните препарати: фибрати, ниацин, циклоспорин, нефазодон,



някои антибиотици, "азоли" -антимикотични препарати, и HIV протеазни инхибитори. Когато са налице симптоми на миопатия се препоръчва определянето на креатинкиназната активност/СК/ в серума. Потенциално покаване на СК активността по време на лечение с Аторис трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на ретростерналната болка.

4.5. Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействия

Едновременният прием на Аторис и Циклоспорин, антибиотици /еритромицин, кларитромицин, квинупристин-далфопристин, протеазни инхибитори /ампренавир, индинавир, ритонавир, антимикотични препарати /флуконазол, итраконазол, кетоконазол/ или нефазодон, могат да доведат до покачването на серумните нива на Аторис, което увеличава риска от развитие на миопатия с рабдомиолиза и бъбречна недостатъчност. Всички тези препарати са инхибитори на CYP450 3A4 ензима, който участва в метаболизма на Аторис в черния дроб. Подобно взаимодействие може да се получи при едновременния прием на Аторис и фибрати или ниацин, като механизма на това взаимодействие не е ясен.

Едновременното приемане на Аторис и циклоспорин, антибиотици (erythromycin, roxithromycin, clarithromycin, quinupristin/dalfopristin), протеазни инхибитори (amprenavir, indinavir, ritonavir), антимикотици (fluconazole, itraconazole, ketoconazole) или нефазодон, може да доведе до повишаване на серумните нива на Аторис, което да е причина за развитие на миопатия с рабдомиолиза и бъбречна недостатъчност.

Всички тези медикаменти са инхибитори на CYP450 3A4 ензим и така повлияват чернодробния метаболизъм на Аторис. Подобни взаимодействия могат да се наблюдават и при едновременното приложение на Аторис и дериватите на фибриновата киселина или ниацин. Механизмът на това взаимодействие е неизяснен. Едновременното приложение на Аторис и различни медицински продукти може да понижи ефикасността на Аторис. Фенитоинът е индуктор на CYP450 3A4 затова едновременното приемане може да намали ефикасността на Аторис. Едновременното приемане на аторвастатин и антиацид (суспенсия от магнезиев и алуминиев хидроксид) води до понижаване с 35% на плазмените нива на аторвастатина. Това разбира се няма сигнификантно влияние върху ефектите на аторвастатина. При едновременното приложение на аторвастатин и колестипол, плазмените нива на аторвастатина се редуцират с 25%, но терапевтичният ефект от комбинацията е висок, сравнен със съмостоятелното приложение на аторвастатин.

При пациенти, които са на комбинирана терапия с 80 mg аторвастатин и дигоксин, плазмените нива на дигоксина се повишават приблизително с 20%. Пациентите, които приемат едновременно аторвастатин и дигоксин трябва да бъдат мониторирани.

Едновременното приложение на Аторис и орални контрацептиви (комбинация от норетиндрон и етинилестрадиол) може да доведе до засилена абсорбция на оралните контрацептиви и до повишаване на плазмените им нива.

Едновременното приложение на аторвастатин и варфарин може да потенцира ефектите на варфарина и да промени по-късно коагулационните параметрите. В проучване едновременното приложение на тези лекарствени средства е било последвано от преходна редукция на протромбиновото време през първия ден от лечението. След 15 дневно лечение протромбиновото време достига стойностите от преди началото на лечението. Проследяване на протромбиновото време се препоръчва през първите дни от лечението с Аторис и варфарин.

Консумацията на сок от грейпфрут по-време на лечението с Аторис може да доведе до повишаване на плазмените нива на Аторис. На пациентите трябва да бъде забранено да



приемат сок от грейпфрут при лечение с Atoris.

4.6. Бременност и кърмене

Atoris е противопоказан при бременни жени и кърмачки. Опитите с животни са показали, че има риск за плода, който превишава потенциалната полза за пациента. Не е известно дали аторвастатин се екскретира с майчиното мляко. При някои животински видове концентрацията на аторвастатин, измерена в млякото е подобна на тази в кръвта.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и управление на машини

Няма доказателства, че Atoris влияе върху способността да се шофира или да се управляват машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Поносимостта към аторвастатин е добра. Нежеланите реакции да леки и преходни при повечето от пациентите. При клинични проучвания, по-малко от 2% от пациентите прекъсват лечението поради, нежелани реакции получени при лечението с аторвастатин.

Най-честите нежелани реакции (отбелявани при около 1% от пациентите) включват гастроинтестинални нарушения, главоболие (1.2%), мускулни болки (1.3-5.6%) и нарушения на съня.

Случаите на гастроинтестинални нарушения докладвани при клинични проучвания с аторвастатин са както следва: констипация (1.1-3%), гадене (1-3%), флатуленция (2%), стомашни болки (2.1-3.8%), диспепсия (2%) и диария (2.7-5.3%).

Клинично значимо повишаване на стойностите на трансаминазите (ALT, AST) е било докладвано при клинични проучвания при 0.7% от пациентите. Тези нежелани реакции са били и причината за прекъсване на лечението при по-малко от 0.3% от пациентите. Тези случаи са вероятно дозо-зависими и най-често са наблюдавани при пациенти (2.3%) приемащи 80 mg аторвастатин.

Важни, но рядко срещани са нежеланите реакции, свързани с мускулните заболявания (миопатия) проявени като мускулни болки, мускулна слабост и повишаване нивото на мускулната фракция на креатинин киназата (СК). Много рядко може да се развие рабдомиолиза, която може да доведе дори до бъбречна недостатъчност. Симптомите и признаците на миопатия са наблюдавани само при 3 (0,1%) от общо 2502 пациенти участващи в клиничните проучвания. Рабдомиолиза не е развита при нито един от тези пациенти.

Други нежелани реакции, които са наблюдавани много рядко или са отбелязани като единични клинични случаи, включват: безапетитие, гадене, замаяване, парестезия, периферна невропатия, когнитивни нарушения, мускулни крампи, миозит, дерматомиозит, булозен дерматозис, епидермална некролиза, обрив, пруритус, алопеция, холестаза, хепатит, панкреатит, фарингит, ринит, тромбоцитопения, хипогликемия, хипергликемия, импотенция и реакции на свръхчувствителност (анафилаксия, обрив, артралгия), наддаване на тегло, астения, гръдна болка, периферни отоци. За голяма част от тези нежелани реакции няма достоверни доказателства да са свързани с лекарственото средство.



4.9. Предозиране

Няма данни за случаи на предозиране с аторвастатин.

В случай на предозиране са необходими следните мерки: проследяване и подържане на жизнените функции и предотвратяване на по-нататъшна абсорбция на лекарственото средство (стомашна промивка, приемане на активен въглен или пургатив). В случай на развитие на миопатия последвана от рабдомиолиза и остра бъбречна недостатъчност, която е рядка, но тежка нежелана реакция, лекарственият продукт трябва незабавно да бъде спрян и пациентът да бъде включен на инфузия с диуретик и натриев бикарбонат. Ако е необходимо, да бъде включен на хемодиализа. Рабдомиолизата може да причини хиперкалемия, което се коригира с венозно приложение на калциев хлорид или калциев глюконат, инфузия на глюкоза с инсулин, съединения, които заместват калиевия йон или в тежки случаи с хемодиализа. Тъй като аторвастатина се свързва с плазмените протеини, хемодиализата обикновено не е ефективна за отстраняването му от тялото.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Според АТС класификацията, аторвастатинът принадлежи към групата на HMG-CoA редуктазни инхибитори с АТС код С 10 AA05.

Atoris съдържа активната субстанция аторвастатин. Той принадлежи към групата на лекарствените средства, чието основно действие е понижаване на нивото в кръвта на общия холестерол и LDL холестерол. Като допълнение Atoris понижава нивото на триглицеридите и повишава нивото в кръвта на HDL холестерола. Основния механизъм на действие на аторвастатина е потискане на активността на 3-хидрокси-3-метилглутарил ко-ензим А (HMG-CoA) редуктазата, един ензим който катализира превръщането на HMG-CoA до мевалонова киселина. Това превръщане е една от ранните стъпки от веригата на холестероловия синтез в тялото. В резултат на блокирането на холестероловия синтез от аторвастатина се повишава степента на отговор на LDL холестероловите рецептори в черния дроб и екстрахепаталната тъкан. Тези рецептори свързват частици от LDL холестерол и ги елиминират от кръвната плазма, което води до намаляване на нивото на холестерол в кръвта. Тъй като аторвастатин също така потиска секрецията на VLDL холестерола в черния дроб, най-вероятно това е механизма, по който се намалява нивото на триглицериди в кръвта, тъй като свързването им с ApoB протеина е редуцирано, а плазменият им клирънс намален. Ефектът на аторвастатин върху повишените нива на HDL холестерол не е изяснен. Освен ефектът върху плазмените липиди, аторвастатин оказва и други влияния, които усилват антиатрогенния му потенциал. Той инхибира синтеза на изопреноиди N субстанции, които влияят като фактори на растежа при пролиферацията на гладкомускулните клетки на съдовата туника интима. Намалява вискозитета на плазмата и активността на някои агрегационни и коагулационни фактори. По този начин подобрява хемодинамиката и коагулационния баланс на кръвта. Освен това, HMG-CoA редуктазните инхибитори влияят върху метаболизма на макрофагите, а това потиска тяхната активност и намалява риска от разкъсване на атеросклеротичните плаки.



5.2. Фармакокинетични свойства

Аторвастатинът е включен в продукта като калциева сол. Около 80% от аторвастатина се абсорбира в гастроинтестиналния тракт. Неговата абсорбция е бърза ($t_{max} = 1-4$ h). Тъй като приема на храна намалява абсорбцията на аторвастатин, но това не намалява неговата ефикасност. В резултат на това е налице ускорен метаболизъм и бионаличността на аторвастатина е ниска, само 12 %. Средния обем на разпределение на аторвастатин (V_d) е 381 л. Повече от 98% от аторвастатина се свързва с плазмените протеини. Аторвастатинът не преминава хематоенцефалната бариера. В черния дроб той метаболизира до орто и парахидроксилни деривати и различни бетаоксидантни продукти. Приблизително 70% от инхибиторната активност на HMG-CoA редуктазата се свързва с тези активни метаболити. Средния период на полуелиминиране е 14 часа, докато инхибиторната активност и полуелиминирането на таргетните ензими е от 20 до 30 часа. Приблизително 46% от аторвастатина се екскретира с фекалиите и по-малко от 2% с урината. Фармакокинетични различия свързани с възрастта и пола не са сигнификантни и не налагат промяна в дозировката. Като правило, ефектът от Atoris настъпва след 2 седмици. Максимален ефект се достига след 4 седмици.

5.3. Предклинични данни за безопасност

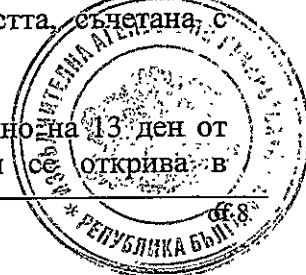
Аторвастатин е показал ниска остра токсичност при гризачи. Средната смъртна доза при перорален прием надвишава 5000 mg/kg. Еднократна интравенозна доза от 4 mg/kg не е токсична при мишки плъхове и кучета. При продължителни проучвания за токсичност са наблюдавани промени в следните таргетни органи: в черния дроб на мишки, плъхове и кучета; в надбъбречните жлези на мишки и в жлъчния мехур и червата на кучета. При плъхове, минимален ефект е бил наблюдаван след 52 седмичен прием на аторвастатин в дневна доза от 70 mg/kg.

При дози от 5 mg/kg, не е било наблюдаван токсичен ефект. Най-високата толерирана доза при мишки е била 400 mg/kg. При кучета, минимален ефект е бил наблюдаван след 13 седмичен прием на дози от 80 mg/kg и след 104 седмичен прием на дози от 40 mg/kg аторвастатин. В друго подобно проучване за токсичност при кучета, токсичността на аторвастатин е била сравнима с тази на други HMG-CoA редуктазни инхибитори с изключение на това, че не са отбелязани промени в очните лепци на кучетата. Изразени признаци на токсичност се получават само при високи дози аторвастатин и са били локализирани в черния дроб, тестисите и нервната система.

Аторвастатинът приложен в дози, които водят до общи токсични явления при възрастни животни. (175 mg/kg дневно при мъжки индивиди и 225 mg/kg дневно при женски) не повлиява фертилитентите възможности на мъжки и женски плъхове. Дози от 20 mg/kg нямат токсичен ефект. Дози от 120 mg/kg дневно прилагани при кучета за период от 1 година не повлияват количеството и качеството на спермата и семенната течност независимо от явленията на обща токсичност от високата доза аторвастатин.

При плъхове получили 300 mg/kg аторвастатин дневно и зайци, получили 100 mg/kg аторвастатин дневно е била наблюдавана токсикоza на бременността, съчетана с фетална такава. Не е бил наблюдаван тератогенен ефект.

След прилагане на еднократна доза 14 C-atorvastatin (10 mg/kg, орално на 13 ден от лактацията) на бременни или кърмещи плъхове, аторвастатин



плацентата, млякото и в плазмата и черния дроб на новородени плъхове, кърмени с мляко от получаващи аторвастатин майки.

При ин витро тестове (Ames тест със *Salmonella typhimurium* и *Escherichia coli*, HGPRT- проба за мутация при белодробни клетки от китайски хамстер и тест за хромозомни аберации при белодробни клетки от китайски хамстер/ аторвастатин не е показал мутагенен или кластогенен ефект. При ин виво "микронуклеос"- тест при мишки резултатите са били подобни.

При проучвания за канцерогенност, при мишки и плъхове /400 мг.кг. дневно/ е отбелязана повишена честота на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женските. Аторвастатин не е показал канцерогенност при плъхове независимо от техния пол.

В обобщение можем да кажем, че токсичните прояви дължащи се на аторвастатин не се отличават от тези наблюдавани при други медикаменти от тази група. Тъй като не са наблюдавани нови токсични реакции, не трябва да се очакват нови странични действия при клинична употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните вещества

Повидон, натриев лаурилсулфат, калциев карбонат, микрокристална целулоза, лактозен монохидрат, крос-кармелоза натрий, магнезиев стеарат, талк, титанов диоксид (E171), макрогол 3000, поливинилов алкохол.

6.2. Несъвместимости

Не са известни

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се пази от достъпни за деца места

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистер (Al фолио, OPA/Al/PVC фолио): 30 филмирани таблетки от 10 мг.

90 филмирани таблетки от 10 мг.





6.6. ИНСТРУКЦИИ ЗА ИЗПОЛЗВАНЕ И ТРАНСПОРТ

Без специални изисквания

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО

10. ДАТА НА УТВЪРЖДАВАНЕ ИЛИ ПОСЛЕДНА КОРЕКЦИЯ НА СПС

Октомври 5, 2001



1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

Аторис филмирани таблетки 20 мг.

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 филмирана таблетка съдържа 20 мг. аторвастатин, като калциева сол.
За добавките, виж 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Аторис филмирани таблетки 20 мг: бели, кръгли, леко конвексни, филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтични индикации

Хиперлипидемия

Аторис понижава серумните нива на общия холестерол, LDL холестерола, аполипопротеин В и триглицеридите при пациенти с първична хиперлипидемия тип II а и II б, вкл. полигенна хиперхолестеролемия, хетерозиготна хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия. Аторис също така е показан за понижаване на повишените нива на общия холестерол, LDL холестерола и аполипопротеин В при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Аторис повишава серумните нива на HDL холестерола и понижава съотношението LDL/HDL холестерол, както и съотношението общ холестерол / HDL холестерол. Лекарството се предписва, когато е налице незадоволителен ефект от диетичния режим и другите нефармакологични методи на лечение.

Продуктът е показан като допълнение към диетата за намаляване на повишените общ холестерол, LDL холестерол, аполипопротеин В и триглицериди при съответните състояния на хиперхолестеролемия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Преди лечението пациента трябва да премине на диета, понижаваща кръвните липиди. Започва се лечението с Аторис, като по време на последното е необходимо стриктното спазване на същата диета. Препоръчителната начална доза е 10 мг. дневно. В зависимост от желания ефект, дневната доза може да се увеличи до 80 мг. дневно. Аторис трябва да се приема като еднократна доза, по всяко време на деня, но винаги в определения час. Препарата се приема след хранене или на празен стомах. Отчетлив ефект настъпва след двуседмично лечение, а максимален ефект след 4 седмици. Ето защо дозата не бива да се коригира по-рано от края на четвъртата седмица.

Първична /хетерозиготна фамилна и полигенна/ хиперхолестеролемия /тип



IIa/ и смесена хиперлипидемия /тип IIb/

Лечението започва с препъръчваната стартова доза, която се увеличава след 4 седмици в зависимост от клиничния отговор. Максималната дневна доза е 80 мг

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Възрастни: Дозировката е като при другите видове хиперлипидемии. Началната доза се определя индивидуално в зависимост от тежестта на заболяването. При повечето пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е наблюдаван оптимален ефект при доза 80 мг. дневно. Аторис се прилага като адювантна терапия заедно с други терапевтични методи /плазмафереза/, или като монотерапия, когато други средства са неприложими.

Деца: Опитът при лечението на деца е сравнително малък. Девет деца с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст под 14 г. са били лекувани с аторвастатин за 8 седмици. Дневната доза е била не по-висока от 80 мг. Не са били отбелязани съществени нежелани реакции. На деца лекарството винаги трябва да бъде предписвано от лекар. Препоръчителната начална доза е 10 мг.

При възрастни болни и при пациенти с увредена бъбречна функция не се налага редукция на дозата

При пациенти с увредена чернодробна функция е налице забавено елиминиране на лекарството от организма, което налага внимателен контрол. Необходим е стриктен клиничен и лабораторен мониторинг, като при наличие на сериозни патологични отклонения, дозата трябва да се редуцира или да се прекрати приема на Аторис. Такова е поведението и при болни приемащи успоредно фибрати или други медикаменти, които повишават серумните нива на аторвастатин, отбелязани в раздел 4.5 /взаимодействия с други медикаменти или други форми на взаимодействие/.

4.3 Противопоказания

Аторис е противопоказан в случаите на :

- свръхчувствителност към медикамента или някоя от неговите съставки
- активно чернодробно заболяване
- неизяснено персистиращо увеличение на трансминазите
- заболявания на скелетната мускулатура
- бременност и лактация и при жени в детородна възраст, не прилагащи сигурни контрацептивни мерки.

4.4. Специални мерки и предупреждения

Аторис трябва да се използва внимателно при пациенти, консумиращи значителни количества алкохол или са с анамнеза за чернодробно заболяване. Възможно е покачване активността на чернодробните ензими по време на лечението с Аторис. Обикновено това покачване е незначително и с малък клиничен ефект, но независимо от това е препоръчително мониториране на чернодробните ензими преди и по време на лечението. При трикратно повишаване нивата на AST и/или ALT над нормалните, лечението с аторвастатин трябва да се прекрати. При жени в



репродуктивна възраст, които не използват подходящи контрацептиви, не се препоръчва употребата на аторвастатин. При желание за забременяване, пациентката трябва да прекрати приема на лекарството един месец преди планираната бременност. Лечението с аторвастатин може да доведе до развитието на рабдомиолиза или бъбречна недостатъчност. Рабдомиолизата представлява потенциално животозастрашаващо състояние и се изразява с повишаване стойностите на креатин-киназата (> 10 пъти над нормата), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат да доведат до развитие на бъбречна недостатъчност. Пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават за мускулни болки, чувствителност или слабост, особено ако това е свързано с неразположение или повишена температура. Рискът от тези усложнения нараства, ако успоредно се приема някой от следните препарати: фибрати, ниацин, циклоспорин, нефазодон, някои антибиотици, "азоли" -антимикотични препарати, и HIV протеазни инхибитори. Когато са налице симптоми на миопатия се препоръчва определянето на креатин-киназната активност/СК/ в серума. Потенциално покаване на СК активността по време на лечение с Аторис трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на ретростерналната болка.

4.5. Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействия

Едновременният прием на Аторис и Циклоспорин, антибиотици /еритромицин, кларитромицин, квинупристин-далфопристин, протеазни инхибитори /ампренавир, индинавир, ритонавир, антимикотични препарати /флуконазол, итраконазол, кетоконазол/ или нефазодон, могат да доведат до покачването на серумните нива на Аторис, което увеличава риска от развитие на миопатия с рабдомиолиза и бъбречна недостатъчност. Всички тези препарати са инхибитори на CYP450 3A4 ензима, който участва в метаболизма на Аторис в черния дроб. Подобно взаимодействие може да се получи при едновременния прием на Аторис и фибрати или ниацин, като механизма на това взаимодействие не е ясен.

Едновременното приемане на Аторис и циклоспорин, антибиотици (erythromycin, roxithromycin, clarithromycin, quinupristin/dalfopristin), протеазни инхибитори (amprenavir, indinavir, ritonavir), антимикотици (fluconazole, itraconazole, ketoconazole) или нефазодон, може да доведе до повишаване на серумните нива на Аторис, което да е причина за развитие на миопатия с рабдомиолиза и бъбречна недостатъчност.

Всички тези медикаменти са инхибитори на CYP450 3A4 ензим и така повлияват чернодробния метаболизъм на Аторис. Подобни взаимодействия могат да се наблюдават и при едновременното приложение на Аторис и дериватите на фибриновата киселина или ниацин. Механизмът на това взаимодействие е неизяснен. Едновременното приложение на Аторис и различни медицински продукти може да понижи ефикасността на Аторис. Фенитоинът е индуктор на CYP450 3A4 затова едновременното приемане може да намали ефикасността на Аторис. Едновременното приемане на аторвастатин и антиацид (суспензия от магнезиев и алуминиев хидроксид) води до понижаване с 35% на плазмените нива на аторвастатина. Това разбира се няма сигнификантно влияние върху ефектите на



аторвастатина. При едновременното приложение на аторвастатин и колестипол, плазмените нива на аторвастатина се редуцират с 25%, но терапевтичният ефект от комбинацията е по-висок, сравнен със съмостоятелното приложение на аторвастатин.

При пациенти, които са на комбинирана терапия с 80 mg аторвастатин и дигоксин, плазмените нива на дигоксина се повишават приблизително с 20%. Пациентите, които приемат едновременно аторвастатин и дигоксин трябва да бъдат мониторира̀ни.

Едновременното приложение на Atoris и орални контрацептиви (комбинация от норетиндрон и етинилестрадиол) може да доведе до засилена абсорбция на оралните контрацептиви и до повишаване на плазмените им нива.

Едновременното приложение на аторвастатин и варфарин може да потенцира ефектите на варфарина и да промени по-късно коагулационните параметрите. В проучване едновременното приложение на тези лекарствени средства е било последвано от преходна редукция на протромбиновото време през първия ден от лечението. След 15 днѐвно лечение протромбиновото време достига стойностите от преди началото на лечението. Проследяване на протромбиновото време се препоръчва през първите дни от лечението с Atoris и варфарин.

Консумацията на сок от грейпфрут по-време на лечението с Atoris може да доведе до повишаване на плазмените нива на Atoris. На пациентите трябва да бъде забранено да приемат сок от грейпфрут при лечение с Atoris.

4.6. Бременност и кърмене

Atoris е противопоказан при бременни жени и кърмачки. Опитите с животни са показали, че има риск за плода, който превишава потенциалната полза за пациента. Не е известно дали аторвастатин се екскретира с майчиното мляко. При някои животински видове концентрацията на аторвастатин, измерена в млякото е подобна на тази в кръвта.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и управляване на машини

Няма доказателства, че Atoris влияе върху способността да се шофира или да се управляват машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Поносимостта към аторвастатин е добра. Нежеланите реакции да леки и преходни при повечето от пациентите. При клинични проучвания, по-малко от 2% от пациентите прекъсват лечението поради, нежелани реакции получени при лечението с аторвастатин.

Най-честите нежелани реакции (отбелявани при около 1% от пациентите) включват гастроинтестинални нарушения, главоболие (1N2%), мускулни болки (1.3N5.6%) и нарушения на съня.

Случаите на гастроинтестинални нарушения докладвани при клинични проучвания с аторвастатин са както следва: констипация (1.1N3%), гадене (1N3%), флатуленция



(2%), стомашни болки (2.1N3.8%), диспепсия (2%) и диария (2.7N5.3%).

Клинично значимо повишаване на стойностите на трансминазите (ALT, AST) е било докладвано при клинични проучвания при 0.7% от пациентите. Тези нежелани реакции са били и причината за прекъсване на лечението при по-малко от 0.3% от пациентите. Тези случаи са вероятно дозо-зависими и най-често са наблюдавани при пациенти (2.3%) приемащи 80 mg аторвастатин.

Важни, но рядко срещани са нежеланите реакции, свързани с мускулните заболявания (миопатия) проявени като мускулни болки, мускулна слабост и повишаване нивото на мускулната фракция на креатинин киназата (СК). Много рядко може да се развие рабдомиолиза, която може да доведе дори до бъбречна недостатъчност. Симптомите и признаците на миопатия са наблюдавани само при 3 (0,1%) от общо 2502 пациенти участващи в клиничните проучвания. Рабдомиолиза не е развита при нито един от тези пациенти.

Други нежелани реакции, които са наблюдавани много рядко или са отбелязани като единични клинични случаи, включват: безапетитие, гадене, замаяване, парестезия, периферна невропатия, когнитивни нарушения, мускулни крампи, миозит, дерматомиозит, булозен дерматозис, епидермална некролиза, обрив, пруритус, алопеция, холестаза, хепатит, панкреатит, фарингит, ринит, тромбцитопения, хипогликемия, хипергликемия, импотенция, и реакции на свръхчувствителност (анафилаксия, обрив, артралгия), наддаване на тегло, астения, гръдна болка, периферни отоци. За голяма част от тези нежелани реакции няма достоверни доказателства да са свързани с лекарственото средство.

4.9. Предозиране

Няма данни за случаи на предозиране с аторвастатин.

В случай на предозиране са необходими следните мерки: проследяване и подържане на жизнените функции и предотвратяване на по-нататъшна абсорбция на лекарственото средство (стомашна промивка, приемане на активен въглен или пургатив). В случай на развитие на миопатия последвана от рабдомиолиза и остра бъбречна недостатъчност, която е рядка, но тежка нежелана реакция, лекарственият продукт трябва незабавно да бъде спряен и пациентът да бъде включен на инфузия с диуретик и натриев бикарбонат. Ако е необходимо, да бъде включен на хемодиализа. Рабдомиолизата може да причини хиперкалемия, което се коригира с венозно приложение на калциев хлорид или калциев глюконат, инфузия на глюкоза с инсулин, съединения, които заместват калиевия йон или в тежки случаи с хемодиализа. Тъй като аторвастатина се свързва с плазмените протеини, хемодиализата обикновено не е ефективна за отстраняването му от тялото.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Според АТС класификацията, аторвастатинът принадлежи към групата на HMG-CoA редуктазни инхибитори с АТС код С 10 AA05.



Atoris съдържа активната субстанция аторвастатин. Той принадлежи към групата на лекарствените средства, чието основно действие е понижаване на нивото в кръвта на общия холестерол и LDL холестерол. Като допълнение Atoris понижава нивото на триглицеридите и повишава нивото в кръвта на HDL холестерола. Основният механизъм на действие на аторвастатина е потискане на активността на 3-хидрокси-3-метилглутарил ко-ензим А (HMG-CoA) редуктазата, един ензим който катализира превръщането на HMG-CoA до мевалонова киселина. Това превръщане е една от ранните стъпки от веригата на холестероловия синтез в тялото. В резултат на блокирането на холестероловия синтез от аторвастатина се повишава степента на отговор на LDL холестероловите рецептори в черния дроб и екстрахепаталната тъкан. Тези рецептори свързват частици от LDL холестерол и ги елиминират от кръвната плазма, което води до намаляване на нивото на холестерол в кръвта. Тъй като аторвастатин също така потиска секрецията на VLDL холестерола в черния дроб, най-вероятно това е механизма, по който се намалява нивото на триглицериди в кръвта, тъй като свързването им с ApoB протеина е редуцирано, а плазменият им клирънс намален. Ефектът на аторвастатин върху повишените нива на HDL холестерол не е изяснен. Освен ефектът върху плазмените липиди, аторвастатин оказва и други влияния, които усилват антиатрогенния му потенциал. Той инхибира синтеза на изопреноиди N субстанции, които влияят като фактори на растежа при пролиферацията на гладкомускулните клетки на съдовата туника интима. Намалява вискозитета на плазмата и активността на някои агрегационни и коагулационни фактори. По този начин подобрява хемодинамиката и коагулационния баланс на кръвта. Освен това, HMG-CoA редуктазните инхибитори влияят върху метаболизма на макрофагите, а това потиска тяхната активност и намалява риска от разкъсване на атеросклеротичните плаки.

5.2. Фармакокинетични свойства

Аторвастатинът е включен в продукта като калциева сол. Около 80% от аторвастатина се абсорбира в гастроинтестиналния тракт. Неговата абсорбция е бърза ($t_{max} = 1-4$ h). Тъй като приема на храна намалява абсорбцията на аторвастатин, но това не намалява неговата ефикасност. В резултат на това е налице ускорен метаболизъм и бионаличността на аторвастатина е ниска, само 12%. Средният обем на разпределение на аторвастатин (V_d) е 381 л. Повече от 98% от аторвастатина се свързва с плазмените протеини. Аторвастатинът не преминава хематоенцефалната бариера. В черния дроб той метаболизира до орто и парахидроксилни деривати и различни бетаоксидантни продукти. Приблизително 70% от инхибиторната активност на HMG-CoA редуктазата се свързва с тези активни метаболити. Средният период на полуелиминиране е 14 часа, докато инхибиторната активност и полуелиминирането на таргетните ензими е от 20 до 30 часа. Приблизително 46% от аторвастатина се екскретира с фекалиите и по-малко от 2% с урината. Фармакокинетични различия свързани с възрастта и пола



не са сигнификантни и не налагат промяна в дозировката. Като правило, ефектът от Atoris настъпва след 2 седмици. Максимален ефект се достига след 4 седмици.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Аторвастатин е показал ниска остра токсичност при гризачи. Средната смъртна доза при перорален прием надвишава 5000 mg/kg. Еднократна интравенозна доза от 4 mg/kg не е токсична при мишки плъхове и кучета. При продължителни проучвания за токсичност са наблюдавани промени в следните таргетни органи: в черния дроб на мишки, плъхове и кучета; в надбъбречните жлези на мишки и в жлъчния мехур и червата на кучета. При плъхове, минимален ефект е бил наблюдаван след 52 седмичен прием на аторвастатин в дневна доза от 70 mg/kg.

При дози от 5 mg/kg, не е било наблюдаван токсичен ефект. Най-високата толерирана доза при мишки е била 400 mg/kg. При кучета, минимален ефект е бил наблюдаван след 13 седмичен прием на дози от 80 mg/kg и след 104 седмичен прием на дози от 40 mg/kg аторвастатин. В друго подобно проучване за токсичност при кучета, токсичността на аторвастатин е била сравнима с тази на други НМГ-СоА редуктазни инхибитори с изключение на това, че не са отбелязани промени в очните лещи на кучетата. Изразени признаци на токсичност се получават само при високи дози аторвастатин и са били локализирани в черния дроб, тестисите и нервната система.

Аторвастатинът приложен в дози, които водят до общи токсични явления при възрастни животни. (175 mg/kg дневно при мъжки индивиди и 225 mg/kg дневно при женски) не повлиява фертилитентите възможности на мъжки и женски плъхове. Дози от 20 mg/kg нямат токсичен ефект. Дози от 120 mg/kg дневно прилагани при кучета за период от 1 година не повлияват количеството и качеството на спермата и семенната течност независимо от явленията на обща токсичност от високата доза аторвастатин.

При плъхове получили 300 mg/kg аторвастатин дневно и зайци, получили 100 mg/kg аторвастатин дневно е била наблюдавана токсикоза на бременността, съчетана с фетална такава. Не е бил наблюдаван тератогенен ефект.

След прилагане на еднократна доза ¹⁴C-atorvastatin (10 mg/kg, орално на 13 ден от лактацията) на бременни или кърмещи плъхове, аторвастатин се открива в плацентата, млякото и в плазмата и черния дроб на новородени плъхове, кърмени с мляко от получаващи аторвастатин майки.

При ин витро тестове (Ames тест със *Salmonella typhimurium* и *Escherichia coli*, HGPRT- проба за мутация при белодробни клетки от китайски хамстер и тест за хромозомни аберации при белодробни клетки от китайски хамстер/ аторвастатин не е показал мутагенен или кластогенен ефект. При ин виво "микронуклеос"- тест при мишки резултатите са били подобни.



При проучвания за канцерогенност, при мишки и плъхове /400 мг.кг. дневно/ е отбелязана повишена честота на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женските. Atorvastatin не е показал канцерогенност при плъхове независимо от техния пол.

В обобщение можем да кажем, че токсичните прояви дължащи се на аторвастатин не се отличават от тези наблюдавани при други медикаменти от тази група. Тъй като не са наблюдавани нови токсични реакции, не трябва да се очакват нови странични действия при клинична употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните вещества

Повидон, натриев лаурилсулфат, калциев карбонат, микрокристална целулоза, лактозен монохидрат, крос-кармелоза натрий, магнезиев стеарат, талк, титанов диоксид (E171), макрогол 3000, поливинилов алкохол.

6.2. Несъвместимости

Не са известни

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се пази от достъпни за деца места

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистер (Al фолио, OPA/Al/PVC фолио): 30 филмирани таблетки от 20 мг.

90 филмирани таблетки от 20 мг.



6.6. ИНСТРУКЦИИ ЗА ИЗПОЛЗВАНЕ И ТРАНСПОРТ

Без специални изисквания

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО

10. ДАТА НА УТВЪРЖДАВАНЕ ИЛИ ПОСЛЕДНА КОРЕКЦИЯ НА SPC

Октомври 5, 2001

