

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

Atoris филмирани таблетки 40 mg

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 филмирана таблетка съдържа 40 mg. atorvastatin, като калциева сол.
За помощните вещества виж б.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Филмирани таблетки
Atoris филмирани таблетки 40 mg: бели, кръгли, леко конвексни, филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1.Терапевтични индикации

Хиперлипидемия

Atoris 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. Atoris също така е показан за понижаване на повишените нива на общия холестерол, LDL холестерола и аполипопротеин В при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Atoris 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. Когато започне лечението с Atoris, по време на последното е необходимо стриктното спазване на същата диета. Препоръчителната начална доза е 10 mg. дневно. В зависимост от желания ефект, дневната доза може да се увеличи до 80 mg. дневно. Atoris 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 IIIа/ и смесена хиперлипидемия /тип IIб/

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

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Възрастни: Дозировката е като при другите видове хиперлипидемия. Началната доза се определя индивидуално в зависимост от тежестта на заболяването. При повечето пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, Atoris осигурява оптимален ефект

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-3082/19.05.06	
695/25.04.06	<i>[Signature]</i>



при доза 80 mg. дневно. Atoris 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 atorvastatin за 8 седмици. Дневната доза е била не по-висока от 80 mg. Не са били отбелязани съществени нежелани реакции. На деца лекарството винаги трябва да бъде предписвано от лекар. Препоръчителната начална доза е 10 mg.

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 Atoris. Такова е поведението и при болни приемачи успоредно фибрати или други медикаменти, които повишават серумните нива на atorvastatin, отбелязани в раздел 4.5. /взаимодействия с други медикаменти или други форми на взаимодействие/.

4.3 Противопоказания

Atoris е противопоказан в случаите на :

- свръхчувствителност към медикамента или някои от помощните вещества
- активно чернодробно заболяване
- неизяснено персистиращо увеличение на трансаминазите
- заболявания на скелетната мускулатура
- бременност и лактация и при жени в детеродна възраст, не прилагащи сигурни контрацептивни мерки.

4.4 Специални мерки и предупреждения

Atoris 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 Atoris. 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 atorvastatin трябва да се прекрати. При жени в репродуктивна възраст, които не използват подходящи контрацептиви, не се препоръчва употребата на atorvastatin. При желание за забременяване, пациентката трябва да прекрати приема на лекарството един месец преди планираната бременност. Лечението с atorvastatin може да доведе до развитието на рабдомиолиза или бъбречна недостатъчност. Рабдомиолизата представлява потенциално животозастрашаващо състояние и се изразява с повишаване стойностите на креатинкиназата (> 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 /КК/ в серума. Потенциално покачване на КК активността по време на лечение с Atoris трябва да се има предвид при диференциалната

диагноза на ретростерналната болка.

4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействия

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

Едновременното приемане на Atoris и циклоспорин, антибиотици (erythromycin, roxithromycin, clarithromycin, quinupristin/dalfopristin), протеазни инхибитори (amprenavir, indinavir, ritonavir), антимиотици (fluconazole, itraconazole, ketoconazole) или нефазодон, може да доведе до повишаване на серумните нива на Atoris, 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 метаболитизъм на Atoris. Подобни взаимодействия могат да се наблюдават и при едновременното приложение на Atoris и дериватите на фибриновата киселина или ниацин. Механизмът на това взаимодействие е неизяснен. Едновременното приложение на Atoris и различни медицински продукти може да понижи ефикасността на Atoris. Фенитоинът е индуктор на CYP450 3A4 затова едновременното приемане може да намали ефикасността на Atoris. Едновременното приемане на atorvastatin и антиацид (суспензия от магнезиев и алуминиев хидроксид) води до понижаване с 35% на плазмените нива на atorvastatina. Това разбира се няма сигнификантно влияние върху ефектите на atorvastatina. При едновременното приложение на atorvastatin и колестипол, плазмените нива на atorvastatina се редуцират с 25%, но терапевтичният ефект от комбинацията е по-висок, сравнен със състоятелното приложение на atorvastatin.

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

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 atorvastatin и варфарин може да потенцира ефектите на варфарина и да промени по-късно коагулационните параметри. 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 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. Опити със животни са показали,



че има риск за плода, който превишава потенциалната полза за пациента. Не е известно дали atorvastatin се екскретира с майчиното мляко. При някои животински видове концентрацията на atorvastatin, 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 atorvastatin 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 atorvastatin. 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 atorvastatin 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 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 atorvastatin.

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 (КК). 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, алоpecia, холестаза, хепатит, панкреатит, фарингит, ринит, тромбоцитопения, хипогликемия, хипергликемия, импотентност 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 лекарствения продукт.

4.9. Предозиране

Няма данни за случаи на предозиране с atorvastatin.

В случай на предозиране са необходими следните мерки: проследяване и подържане на жизнените функции и предотвратяване на по-нататъшна абсорбция на лекарствения продукт (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 фуросемид и калиев бикарбонат. Ако е необходимо, да бъде включен на хемодиализа. Следствено това 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 atorvastatina 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, atorvastatin принадлежи към групата на HMG-CoA редуктазни инхибитори с АТС код С 10 AA05.

Atoris съдържа активната субстанция atorvastatin. 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 atorvastatin 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 atorvastatin 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 atorvastatin 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 atorvastatin върху повишените нива на HDL холестерол не е изяснен. Освен ефектът върху плазмените липиди, atorvastatin оказва и други влияния, които усилват антиатрогенния му потенциал. Той инхибира синтеза на изопреноиди – 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

Atorvastatin е включен в продукта като калциева сол. Около 80% от atorvastatin се абсорбира в гастроинтестиналния тракт. Неговата абсорбция е бърза ($t_{max} = 1-4$ h). Тъй като приема на храна намалява абсорбцията на atorvastatin, но това не намалява неговата ефикасност. В резултат на това е налице ускорен метаболизъм и бионаличността на atorvastatin е ниска, само 12 %. Средния обем на разпределение на atorvastatin (V_d) е 381 л. Повече от 98% от atorvastatin се свързва с плазмените протеини. Atorvastatin 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. Средното време на полуживот е 14 часа, докато инхибиторната активност и времето на полуживот на таргетните ензими е от 20 до 30 часа. Приблизително 46% от atorvastatin 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

Atorvastatin 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 atorvastatin 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 atorvastatin. В друго подобно проучване за токсичност при кучета, токсичността на atorvastatin е била сравнима с тази на други HMG-CoA 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 atorvastatin и са били локализирани в черния дроб, тестисите и нервната система.

Atorvastatin 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 atorvastatin.

При плъхове получили 300 mg/kg atorvastatin дневно и зайци, получили 100 mg/kg atorvastatin дневно е била наблюдавана токсикоза 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, atorvastatin се открива в плацентата, млякото и в плазмата и черния дроб на новородени плъхове, кърмени с мляко от получаващи atorvastatin 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/ atorvastatin не е показал мутагенен или кластогенен ефект. При ин vivo "микронуклеос"-тест при мишки резултатите са били подобни.

При проучвания за канцерогенност, при мишки и плъхове /400 mg/kg 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 atorvastatin 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

Помощните вещества: повидон, натриев лаурилсулфат, калциев карбонат, микрокристална целулоза, лактозен монохидрат, крос-кармелоза натрий, крос-повидон, магнезиев стеарат, хидроксипропил метилцелулоза, титанов диоксид (E171), макрогол 400.

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 40 mg

60 филмирани таблетки от 40 mg

90 филмирани таблетки от 40 mg

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, Šmarješka cesta 6, 8501 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 СРС**

Октомври 5, 2001

