

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

|                                       |                                                                                     |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА   |                                                                                     |
| Приложение към разрешение за употреба |                                                                                     |
| №/Дата на КЛП                         | 11-0463-40<br>Подпис: 20.08.07                                                      |
| 4/07.08.07                            |  |

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

HOLETAR/ХОЛЕТАР  
Lovastatin / ловастатин

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 20 mg ловастатин (*lovastatin*)  
Всяка таблетка съдържа 40 mg ловастатин (*lovastatin*)

За помощните вещества виж 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

20 mg: кръгли, леко двойно изпъкнали, бледосини таблетки със скосени краища и делителна черта от едната страна.

40 mg: кръгли, леко двойно изпъкнали, бледозелени таблетки със скосени краища и делителна черта от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

При първична хиперхолестеролемия - за понижаване на повишените концентрации на общия холестерол и LDL в плазмата в комбинация с диета в случаите когато само диета и други нефармакологични средства самостоятелно не са довели до задоволителен резултат.

При смесена хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия - за понижаване на плазмените нива на холестерола.

Като предпазно средство за предотвратяване на напредване на коронарна атеросклероза едновременно с диета, при пациенти с повишено ниво на плазмения холестерол.

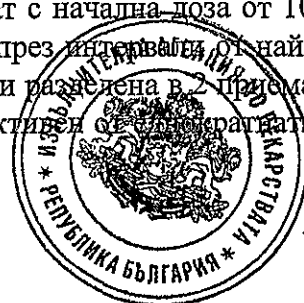
#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Преди да се предпише ловастатин, пациентът трябва да бъде поставен на стандартна холестерол-понижаваща диета. Тази диета трябва да продължи по време на лечението с ловастатин. Преди началото на лечението трябва да се изключи всяка причина за вторична хиперхолестеролемия.

*Хиперхолестеролемия:*

Началната доза обикновено е 20 mg дневно като еднократна доза, приемана вечер.

Доказано е, че еднократните дози, приемани вечер, са по-ефективни в сравнение със същата доза, приета със закуската, вероятно защото синтеза на холестерола се извършва предимно през нощта. Пациентите може да се лекуват с начална доза от 10 mg ловастатин. Коригирането на дозата трябва да се извършва през интервала от най-малко 4 седмици. Максималната доза е 80 mg веднъж дневно или разделена в 2 приема със закуската и вечерята. Двукратният прием изглежда е по-ефективен от еднократната дневна доза.



Дозата на ловастатин трябва да се намали, ако нивата на LDL-холестерол се понижат под 1.94 mmol/l, или ако серумните концентрации на общия холестерол спаднат под 3.6 mmol/l.

*Друго едновременно лечение:*

Ловастатин е ефективен като монотерапия или в комбинация със секвестранти на жлъчните киселини.

При пациенти, лекувани с циклоспорин, фибрати или никотинова киселина едновременно с ловастатин, максималната препоръчвана доза е 20 mg дневно (виж раздел 4.4 "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба" – Мускулни ефекти и раздел 4.5 "Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие").

*Дозировка при бъбречна недостатъчност:*

Тъй като ловастатин не е подложен на значителна бъбречна екскреция, умерената бъбречна недостатъчност не налага намаляване на дозата.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min) приложението на дози над 20 mg дневно трябва да се обмисли внимателно и, ако е необходимо, трябва да се започне предпазливо (виж раздел 4.4 "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба" – Мускулни ефекти).

*Употреба при деца и юноши (< 18 години):*

Употребата на ловастатин при деца не се препоръчва, тъй като не са провеждани проучвания на безопасността и ефективността.

*Употреба при пациенти в напреднала възраст:*

При едно контролирано клинично изпитване, при група пациенти над 60-годишна възраст, ефектите са били еднакви с тези на останалата популация и не е наблюдавано подчертано увеличение на честотата на нежеланите реакции -клинични и лабораторни находки.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към лекарственото вещество 'ловастатин' или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт

Активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо повишение на серумните нива на трансаминазите

Холестаза

Миопатия

Едновременно лечение с мибефрадил, кетоконазол, итраконазол, HIV-протеазни инхибитори, делавирдин и амиодарон.

Бременност и кърмене (виж също и раздел 4.6 "Бременност и кърмене").

Алкохолизъм

### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

**Чернодробни ефекти:**

Повишение на серумните нива на трансаминазите (> 3 пъти над горна граница на нормата (ULN)) е било установено след началото на лечение с ловастатин, обикновено до 3-12 месеца от началото на терапията.

При едно голямо клинично изпитване с ловастатин е установено, че повишението на серумните трансаминази е било от същия порядък при пациентите, получаващи 20 mg дневно и при болните, които са получавали доза от 20 mg ловастатин. При пациенти, които са



по-високи дози ловастатин, в известна степен повишение на трансаминазите е наблюдавано по-често.

Препоръчва се изследването на трансаминазите да се извърши преди началото на лечението и периодически след това (напр. през половин година), особено при пациенти с отклонения и/или болни, консумиращи големи количества алкохол, и/или пациенти, които получават дози  $\geq 40$  mg

ловастатин дневно. Ако нивата на серумните трансаминази се повишат повече от три пъти над горната референтна граница, се препоръчва да се прецени потенциалната вреда от продължаване на лечението с ловастатин в сравнение с очакваната полза. Нивата на трансаминазите трябва да се измерят отново малко след това. Ако те останат високи или дори се повишат още, употребата на лекарствения продукт трябва да се преустанови.

Ловастатин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване. Активното чернодробно заболяване е противопоказание за употребата на ловастатин (виж раздел 4.3 Противопоказания).

### **Мускулни ефекти:**

При пациенти, лекувани с ловастатин, често се установява преходно, леко повишение на нивото на креатин киназата (ниво на СК), но обикновено това няма клинично значение. Лечението с ловастатин е било свързано и с миалгия. Рядко наблюдаван ефект е миопатия, която трябва да се има предвид при преглед на пациенти с дифузна миалгия, чувствителност или слабост на мускулите и/или значително повишение на нивото на СК (стойности повече от 10 пъти над горната референтна граница). В някои случаи се развива тежка рабдомиолиза, която води до остра бъбречна недостатъчност поради миоглобинурия. Повечето пациенти с проявена миопатия, включително рабдомиолиза, едновременно с ловастатин са провеждали лечение с имunosупресори, гемфиброзил или никотинова киселина в липидопонижаващи дози. Някои от тези пациенти преди това са развивали бъбречна недостатъчност, обикновено в резултат на продължително лечение.

Честотата и тежестта на миопатията ще се повиши, ако инхибитори на HMG-CoA редуктазата се прилагат в комбинация с лекарства, предизвикващи миопатия, като фибрати и ниацин. Едновременното приложение на ловастатин и гемфиброзил трябва да се избягва поради фармакокинетични взаимодействия (виж раздел 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие). Комбинирането на ловастатин с други фибрати или ниацин трябва да се ограничи при пациенти с тежка комбинирана хиперлипидемия и висок риск от сърдечно-съдови заболявания.

Рискът от възникване на миопатия изглежда се увеличава при наличие на висока активност на инхибиране на HMG-CoA редуктазата в плазмата.

Както при различните други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, ловастатин се метаболизира от цитохром P450 изоензим 3A4 (CYP3A4). Някои вещества със значителен инхибиторен ефект върху този метаболитен път в терапевтични дози може да предизвикат подчертано повишение на плазмените нива на ловастатин и по този начин да увеличат риска от миопатия. Тези вещества включват имunosупресори (включително циклоспорин), мибефрадил (калциев антагонист от тетралолов тип), азоловите антимиотици итраконазол и кетоконазол, макролидните антибиотици еритромицин и кларитромицин, HIV протеазни инхибитори, верапамил и антидепресанта нефазодон. Честотата на рабдомиолиза се увеличава, когато амиодарон се прилага едновременно с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, средни на ловастатин.

Тъй като има очевидна връзка между повишената плазмена концентрация на активните метаболити на ловастатин и миопатията, пациенти, лекувани с имunosупресори, не трябва да получават повече от 20 mg дневно (виж раздел 4.2 Дозировка).



приложение). При установяване на забележимо повишение на нивата на СК или при диагностициране или подозрение за миопатия лечението с ловастатин трябва да се преустанови.

Инхибиторите на HMG-CoA редуктазата и антимикотичните лекарствени продукти, (азоловите производни), инхибират холестероловата синтеза в различни точки от веригата на синтеза. Пациенти, получаващи лечение с циклоспорин, трябва да преустановят терапията с ловастатин, ако се наложи системно антимикотично лечение с азолови производни. Пациентите, лекувани с ловастатин, трябва внимателно да се проследяват при необходимост и от системно антимикотично лечение с азолови производни.

Лечението с ловастатин трябва временно да се прекъсне или да се преустанови при пациенти със състояния, които предразполагат към развитие на бъбречна недостатъчност, като сериозна остра инфекция, хипотензия, голяма операция, травма, тежко метаболитно, ендокринно заболяване или нарушение на електролитния баланс или неконтролирана епилепсия.

Пациентът трябва да се насърчава да съобщава незабавно, ако получи необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост на мускулите, особено ако това е свързано с общо неразположение или фебрилитет.

#### **Измерване на креатин киназа:**

Креатин киназата (СК) не трябва да се измерва след интензивно физическо усилие или при наличие на някаква възможна друга причина за увеличение на СК, тъй като това затруднява интерпретирането на стойностите. Ако нивата на СК са значително повишени в началото ( $> 5$  x горна граница на нормата (ULN)), трябва да се изследват повторно след 5 до 7 дни по-късно, за да се потвърдят резултатите.

#### **Преди лечението:**

Клиницистите трябва да предписват статини предпазливо при пациенти с предразположение към рабдомиолиза. Нивото на креатин киназата (СК) трябва да се измерят преди началото на лечението със статин при следните ситуации:

- Бъбречно увреждане
- Хипотиреоидизъм
- Лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно нарушение
- Минала анамнеза за мускулна токсичност при лечение със статин или фибрат
- Злоупотреба с алкохол

При пациенти в напреднала възраст (над 70-годишна възраст) необходимостта от такива изследвания трябва да се прецени в съответствие с наличието на други предразполагащи фактори за рабдомиолиза.

В такива ситуации рискът от лечението трябва да се обмисли по отношение на възможната полза, като се препоръчва клинично наблюдение.

Ако нивата на СК са значително повишени в началото ( $> 5$  горна граница на нормата (ULN)), не трябва да се започва лечение.

#### **По време на лечението:**

При възникване на мускулна болка, слабост или спазми по време на лечение със статин трябва да се изследват нивата на СК. Ако се установи, че тези нива са значително повишени ( $> 5$  x ULN), лечението трябва да се преустанови.

Ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват ежедневен дискомфорт, дори и ако нивата на СК са  $\leq 5$  x ULN, трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

При отзвучаване на симптомите и възвръщане на нивата на СК към нормата може да се помисли за подновяване на лечението със статина или с друг статин с най-ниската доза и при внимателно наблюдение.

*Офталмологичен преглед:*



Поява на помътняване на лещата, дължащо се на възрастта, може да се засили без медикаментозно лечение. Резултатите от продължителни клинични изпитвания не показват вреден ефект на ловастатин върху лещата при човека.

#### **Хомозиготна хиперхолестеролемия:**

Ловастатин не е толкова ефективен при пациенти, страдащи от рядката хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Това може да се дължи на факта, че тези пациенти нямат функциониращи LDL-рецептори. Изглежда при тези хомозиготни пациенти вероятността ловастатин да повиши нивата на серумните трансминази е по-голяма.

#### **Хипертриглицеридемия:**

Ловастатин само умерено понижава концентрацията на триглицеридите, така че употребата му не е показана в случаи, когато хипертриглицеридемията е основното терапевтично показание (при хиперлипидемия тип I, IV и V).

#### **Антагонисти на витамин К**

Съществува риск от засилен ефект на антагонистите на витамин К (виж раздел 4.5, кумаринови производни).

#### **Увредена бъбречна функция**

Ловастатин трябва да се прилага внимателно при тежко бъбречно увреждане (клирънс на креатинина <30 ml/min) (виж раздел 4.2).

#### **Вторична хиперхолестеролемия**

В случай на вторична хиперхолестеролемия, предизвикана от хипотиреоидизъм или нефротичен синдром, първо трябва да се лекува основното заболяване.

#### **Други**

Таблетките ловастатин съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към глюкоза, лактазна недостатъчност на Lapp или малабсорбция на глюкоза-галактоза не трябва да използват това лекарство.

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

Гемфиброзил и други фибрати, ниацин (никотинова киселина) в липидопонижаващи дози (1 g дневно). Тези лекарствени продукти повишават риска от миопатия, когато се прилагат едновременно с ловастатин (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба / Мускулни ефекти).

Едновременното приложение на ловастатин и гемфиброзил е довело до значително повишение на концентрацията на активния метаболит в плазмата на здрави доброволци в сравнение с едновременното приложение на ловастатин и плацебо.

Взаимодействия, свързани с цитохром P450 3A4. Ловастатин не инхибира цитохром P450 3A4. Поради това не се очаква ловастатин да повлияе плазмените концентрации на лекарствени продукти, метаболизиращи чрез цитохром P450 3A4. Ловастатин обаче е субстрат на цитохром P450 3A4. Мощните инхибитори на P450 3A4 може да увеличат риска от миопатия чрез увеличаване на инхибиторната активност на HMG-CoA редуктазата в плазмата по време на лечение с ловастатин. Тези инхибитори включват напр. циклоспорин, мибефрадил, итраконазол, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, HIV протеазни инхибитори, верапамил и и нефазодон (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба / Мускулни ефекти).

#### **Амиодарон:**

Честотата на рабдомиолиза се повишава, когато амиодарон се прилага едновременно с ловастатин.



инхибитори на HMG-CoA редуктазата, сродни на ловастатин.

Сокът от грейпфрут съдържа една или повече съставки, които инхибират цитохром P450 3A4 и поради това може да повишат плазмените концентрации на лекарствени продукти, метаболизирани чрез цитохром P450 3A4. Много високи количества на сок от грейпфрут (над един литър дневно) значително повишават инхибиторната активност на HMG-CoA редуктазата по време на лечение с ловастатин и поради това консумирането на такива количества трябва да се избягва.

#### *Кумаринови производни.*

Когато ловастатин и кумаринови производни се прилагат едновременно, протромбиновото време може да се удължи при някои пациенти. При пациенти, лекувани с антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се определи преди началото на лечението с ловастатин и да се проверява достатъчно често по време на ранната терапия, за да се избегне възникването на значителни промени. След като се документира стабилно протромбиново време, то може да се изследва на интервали, обичайно препоръчвани при пациенти, лекувани с кумарини. При промяна на дозата на ловастатин трябва да се повтори същата процедура. Лечението с ловастатин не е било свързано с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не се лекуват с антикоагуланти.

## **4.6 Бременност и кърмене**

### *Бременност:*

Бременността е противопоказание за лечение с ловастатин.

Артериосклерозата е хроничен процес и е малко вероятно преустановяването на лечението с липидопонижаващи средства по време на бременност да окаже значителен ефект върху резултата от продължителното лечение на първичната хиперхолестеролемия. Освен това холестеролът и другите продукти на биосинтезата на холестерола са важни компоненти за феталното развитие, включително синтезата на стероидите и образуването на клетъчните мембрани. Тъй като инхибиторите на HMG-CoA редуктазата като ловастатин напр. намаляват синтезата на холестерола и вероятно синтезата на други продукти на холестероловата биосинтеза, приложението на ловастатин по време на бременност е противопоказано. Ловастатин трябва да се прилага при жени в детеродна възраст само ако вероятността да забременеят е изключително малка. Ако жена, която се лекува с ловастатин забременее, лечението трябва да се преустанови и жената да се информира за потенциалния риск за плода.

Има съобщения за изолирани случаи на вродени малформации при деца на майки, лекувани с инхибитори на HMG-CoA редуктазата по време на бременност (виж раздел 4.3 "Противопоказания"). В едно клинично изпитване, при което са проследени 100 бременни жени, лекувани с ловастатин или други сродни инхибитори на HMG-CoA редуктазата, честотата на вродени малформации, спонтанни аборти и фетална смъртност/мъртва раждане не е била по-висока от очакваната за общата популация. Тъй като безопасността на приложение при бременни жени не е изследвана и няма специални предимства при лечение с ловастатин по време на бременност, лечението трябва да се преустанови незабавно след установяване на бременността.

### *Кърмене:*

Не е известно дали ловастатин се екскретира в кърмата. Тъй като много лекарства се екскретират в кърмата и съществува потенциален риск от сериозни нежелани реакции, жени, които се лекуват с ловастатин не трябва да кърмат детето си.



#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Ловастатин има незначителен ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани реакции**

Повечето от нежеланите реакции на ловастатин са били леки и преходни. При контролирани клинични изпитвания следните нежелани реакции (възможно, вероятно или сигурно дължащи се на лекарствения продукт) са били чести (> 1%): метеоризъм, диария, запек, гадене, храносмилателни нарушения, световъртеж, проблеми със зрението, главоболие, мускулни спазми и миалгия, обрив и коремна болка.

Нечести (0.1-1.0%) нежелани реакции са били умора, сърбеж, ксеротомия, безсъние, затруднение при заспиване и промяна във вкуса.

Редки (0.01-0.1%) нежелани реакции са били миопатия и рабдомиолиза. В редки случаи еректилна дисфункция е възниквала във връзка с лечение с инхибитори на HMG-редуктазата.

В редки случаи се съобщава за изявен синдром на свръхчувствителност. Той е бил свързан с един или повече от следните симптоми: анафилаксия, ангионевротичен оток, лупус-подобен синдром, ревматична полимиалгия, васкулит, тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия, хемолитична анемия, позитивни антинуклеарни антители, повишена скорост на утаяване на еритроцитите, артрит и артралгия, уртикария, астения, фоточувствителност, фебрилитет, зачервяване на кожата на лицето, треперене, задух и неразположение.

Има съобщения за възникване на следните нежелани реакции след началото на клиничната употреба на продукта: хепатит, холестатична жълтеница, повръщане, анорексия, парестезии, периферна невропатия и психични нарушения, като тревожност, алоpecia, токсична епидермална некролиза и erythema multiforme, както и синдром на Stevens-Johnson.

#### *Лабораторни находки:*

Като рядка находка се съобщава за забележимо и продължително повишение на серумните нива на трансаминазите (0.01-0.1%) (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба). Други отклонения в чернодробните функционални тестове са били повишение на алкалната фосфатаза и билирубина. Наблюдавано е и повишение на нивата на креатин киназата, дължащо се на фракция на СК с екстракардиален произход. В повечето случаи повишението е било слабо изразено и преходно; значително повишение се съобщава само в редки случаи (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба / Мускулни ефекти).

Рядко: Периферна полиневропатия, особено при продължителна употреба.

#### **4.9 Предозиране**

Не може да се препоръча специфично лечение докато не се натрупа повече опит с предозиране на ловастатин. Трябва да се предприемат обичайните мерки и да се проследява чернодробната функция.

Възможността за отстраняване на ловастатин и метаболитите му чрез диализа не е известна. На 5 здрави доброволци е бил даден ловастатин до 200 mg еднократно без клинически значими нежелани реакции. В отделни случаи се съобщава за случайно предозиране. Нито един от пациентите не е имал специфични симптоми и всички са оздравели без последици. Най-високата доза е била 5 до 6 g.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**



*Фармакотерапевтична група:* Средства, понижаващи серумните липиди - инхибитори на HMG CoA редуктазата

*АТС код:* C 10 AA 02

Ловастатин, неактивен лактон, след перорално приложение се хидролизира до съответната хидроксисоединение. Тази киселина инхибира ензима 3-хидроксисоединение-3-метилглутарил-коензим А (HMG-CoA) редуктазата, ензим, който катализира ранно и скорост-ограничаващо стъпало в биосинтезата на холестерола. При клиничните изпитвания ловастатин е намалил серумните концентрации на общия холестерол и на LDL- и VLDL-холестерол (липопротеин с ниска и много ниска плътност). Ловастатин е предизвикал също и умерено увеличение на HDL-холестерол (липопротеин с висока плътност) и е намалил плазмените триглицериди. Активната форма на ловастатин е специфичен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, ензимът, който катализира превръщането на HMG-CoA в мевалонат. Тъй като превръщането на HMG-CoA в мевалонат е ранно стъпало на биосинтезата на холестерола, счита се, че лечението с ловастатин няма да предизвика натрупване на токсични стероли. Освен това, самият HMG-CoA бързо се превръща в ацетил-CoA, който е част от много процеси на биосинтеза в организма.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

При опити с животни (перорално приложение), ловастатин е показал висока чернодробна селективност, като много по-високи концентрации са намерени там отколкото в другите тъкани. Ловастатин се подлага на екстензивно метаболизиране при първо преминаване през черния дроб, основно място на действие на веществото, с последваща екскреция в жлъчката. След перорално приложение на ловастатин на доброволци 10% от дозата се екскретира в урината и 83% във фекалиите. Ловастатин и неговата бета-хидроксисоединение се свързват с плазмените протеини при човека (> 95%). Изследванията върху животни са показали, че ловастатин преминава кръвно-мозъчната бариера и плацентарната бариера. Максимална плазмена концентрация на ловастатин и активния му метаболит се достига за 2 до 4 часа след приложението. Плазмените концентрации са линейни до доза от 120 mg ловастатин. При ежедневно приложение равновесни плазмени концентрации се достигат между 2-ия и 3-ия ден. При приложение на гладно достигнатата концентрация на ловастатин и активния метаболит съответства на 2/3 от плазмената концентрация при приложение непосредствено след обичайно хранене.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Многократното приложение на ловастатин във високи дози води до токсични ефекти в различни животински видове, които се отдават на прекомерно изразено фармакологично действие. Основните таргетни органи са били черният дроб и ЦНС. При проучвания върху кучета в изолирани случаи е наблюдавано образуване на катаракта след приложение на ловастатин във високи дози; въз основа на нивата на AUC обаче изглежда, че границата на безопасност е достатъчно висока по отношение на терапевтичната доза за човека.

Не са намерени данни за генотоксичен потенциал при набор (in-vitro и in-vivo) от генетични токсикологични тестове.





Повишена честота на тумори е наблюдавана след приложение на ловастатин при продължителни изследвания върху мишки и плъхове, провеждани с цел изследване на туморогенния потенциал.

| Вид   | Относителна експозиция (в сравнение с терапевтичната при човека) въз основа на нивата на AUC | Наблюдавани тумори                                                 |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Плъх  | 2 – 7                                                                                        | Хепатоцелуларни карциноми                                          |
| Мишка | 1 – 2                                                                                        | Папиломи на сквамозния (нежлезист) епител на стомашната лигавица * |
| Мишка | 3 – 4                                                                                        | Хепатоцелуларни карциноми и аденоми                                |
| Мишка | 4                                                                                            | Белодробни аденоми                                                 |

\* При хората стомашната лигавица се състои изключително от жлезист епител

Значението на тези находки за продължителното лечение при хората все още е неясно.

При репродуктивните токсикологични изследвания са наблюдавани фетални скелетни малформации след приложение на високи дози (800 mg/kg дневно) на плъхове и мишки. При плъховете не са наблюдавани малформации в потомството при дози до 15 mg/kg дневно (MTD).

Фертилитетът на кучета, третирани с дози от 20 mg/kg дневно, е бил увреден, но изследванията на фертилността при плъхове са били отрицателни.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

20 mg Лактоза монохидрат  
Прежелатинизирано царевично нишесте  
Микрокристална целулоза  
Магнезиев стеарат  
Бутил хидроксанизол  
Царевично нишесте  
Трифенил-метан оцветител (E131)

40 mg Лактоза монохидрат  
Прежелатинизирано царевично нишесте  
Микрокристална целулоза  
Магнезиев стеарат  
Бутил хидроксанизол  
Царевично нишесте  
Трифенил-метан оцветител (E131)  
Хинолинов оцветител (E 104)

### 6.2 Несъвместимости

няма



### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални предпазни мерки при съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

### **6.5 Естество и съдържание на опаковката**

Блистер от PVC/PVDC/Al

30 таблетки по 20 и 40 mg

### **6.6 Указания за употреба и работа с продукта**

Няма специални указания.

### **7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Словения

### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

П 5716/ 25.07.2002

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20020631/ 25.07.2002

### **10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

НОЕМВРИ 2004

